

## ОБМЕН ВИТАМИНА D И ЕГО АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Албулова Е.А., Парфенов А.И., Дроздов В.Н.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Албулова Елена Алексеевна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3078, 8 (903) 144 5112

E-mail: albulova@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Представлены результаты исследования минеральной плотности костной ткани у больных глютенчувствительной целиакией. Освещены вопросы, касающиеся роли паратиреоидного гормона, дефицита витамина D и его активных метаболитов в формировании остеопении/остеопороза у больных глютенчувствительной целиакией доменопаузального и менопаузального возраста. **Ключевые слова:** витамин D; кальцитриол; паратгормон; остеопороз; остеопения; глютенчувствительная целиакия.

### SUMMARY

There were shown results of the bone mineral density study in patients with glyutensensitive celiac disease. Were highlighted issues relating to the role of parathyroid hormone, vitamin D deficiency and its active metabolite in the formation of osteopenia/osteoporosis in patients with celiac disease glyutensensitive pre- and menopausal age.

**Keywords:** vitamin D; calcitriol, parathyroid hormone, osteoporosis, osteopenia; glyutensensitive celiac disease.

### ВВЕДЕНИЕ

Термином «витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению существующих в природе двух форм витамина D: витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол), который поступает с пищей, содержится преимущественно в продуктах растительного происхождения, всасывается в верхних отделах тонкой кишки; и D<sub>3</sub> (холекальциферол), образующийся в результате эндогенного синтеза. В результате двух реакций гидроксирования витамин D превращается из прегормональных форм в единственную биологически активную форму витамина D<sub>3</sub>, рассматриваемую в настоящее время как гормон кальцитриол, или D-гормон. В кишечнике витамин D регулирует всасывание кальция путем его связывания с локализованными в энтероцитах тонкой кишки рецепторами как в результате облегченной диффузии (с участием кальцийсвязывающих белков — кальбиндина DK 28 и кальбиндина DK 9), так и с помощью с помощью Ca<sub>2</sub><sup>+</sup>-АТФ-азы (активного транспорта). В костной ткани 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

стимулирует процесс деминерализации. В почках активация витамином 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> кальциевой АТФ-азы мембран почечных канальцев приводит к увеличению реабсорбции ионов кальция; возрастает и реабсорбция фосфатов [1].

Давно известно, что основная роль D-гормона вместе с другими кальцитропными гормонами (кальцитонин, паратгормон) связана с регуляцией кальциевого обмена [2]. Уровень кальция в крови является физиологической константой, поддерживаемой за счет баланса между процессами всасывания кальция в кишечнике, фильтрации и реабсорбции в почках, депонирования и «вымывания» из костей. Кальцитонин продуцируется парафолликулярными клетками щитовидной железы. Он ингибирует деятельность остеокластов и тем самым резорбцию костной ткани; стимулирует деятельность остеобластов, синтез костного матрикса и отложение кальция в костях; снижает содержание кальция в крови, стимулируя поступление его в кости; стимулирует

поглощение костями фосфора и снижает содержание фосфатов в крови; увеличивает экскрецию с мочой кальция, фосфора, натрия, магния, калия, воды; стимулирует превращение в почках неактивной формы витамина D<sub>3</sub> в активную 1,25(OH)<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (кальцитриол) вместе с паратгормоном. Гомеостатическое действие витамина D направлено на восстановление сниженного уровня Са в крови и реализуется медленнее по сравнению с паратгормоном. Если последний является фактором быстрого реагирования на угрожающую организму гипокальциемию и восстановление уровня Са происходит ценой деструкции костной ткани с развитием выраженного остеопороза, то витамин D осуществляет более тонкую регуляцию фосфорно-кальциевого обмена на уровне многих органов [3].

Нарушение метаболизма витамина D может развиваться в результате неполноценного несбалансированного питания, недостаточной двигательной активности, низкой инсоляции. Также причиной дефицита витамина D может быть нарушение всасывания вследствие заболеваний кишечника (таких, как глютенчувствительная целиакия, воспалительные заболевания, пострезекционные синдромы). Последствиями этого дефицита являются снижение абсорбции и уровня кальция, а также повышение концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови (вторичный гиперпаратиреозидизм) и, как следствие, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани. Таким образом, у больных с глютеночувствительной целиакией недостаточное поступление кальция из желудочно-кишечного тракта связано не столько с его алиментарным дефицитом, сколько с синдромом нарушенного всасывания в кишечнике вследствие гиперрегенераторной атрофии ворсин тонкого кишечника. В результате этого поддержание нормального уровня кальция возможно только за счет его усиленной мобилизации из костной ткани, что обеспечивается повышенным уровнем паратгормона [3–5]. Так, Valdimarsson и соавт. [6] при исследовании минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у 105 больных целиакией установили ее выраженное снижение при вторичном гиперпаратиреозе. У этих больных МПКТ не восстанавливалась даже после 3 лет соблюдения аглютеночной диеты (АГД). При нормальном уровне паратиреоидного гормона МПКТ нормализовалась после 2 лет соблюдения АГД. J. L. Shaker и соавт. [7] определяли МПКТ, оценивая ее в поясничных позвонках и шейке бедра с помощью абсорбциометрии, измеряли концентрацию в крови кальция, альбумина, фосфора, креатинина, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона, метаболитов витамина D у 15 больных целиакией. Из них 11 человек — с гипокальциемией и 1 — с гипокальциемией и остеопорозом. Щелочная фосфатаза была повышена у 10 пациентов, ПТГ — у всех пациентов. Уровень 25ОНD<sub>3</sub> был низким у 4 пациентов, пограничным — у 8 и нормальным — у 3 пациентов. Уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> был

снижен только у 1 больного, у остальных — в норме или повышен. Комментируя результаты, авторы подчеркивают отсутствие или слабую выраженность желудочно-кишечных симптомов у этих больных, что привело к неправильной диагностике.

Цель настоящего исследования заключалась в установлении частоты остеопении/остеопороза, роли ПТГ, дефицита витамина D и его активных метаболитов у больных глютенчувствительной целиакией (ГЦ).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 47 больных ГЦ. Средний возраст больных составлял 45,3 ± 7,2 года, среди них было 42 (90%) женщины и 5 (10%) мужчин; 20 (48%) женщин находились в состоянии менопаузы.

Метаболиты витамина D (25ОНD<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) определяли методом ИФА при помощи IDS № AC-57. Биохимический анализ крови включал определение альбумина, общей щелочной фосфатазы (ЩФ), уровня кальция, фосфора, магния сыворотки крови. На анализаторе *Chem WellCombo (Chemistry and ELISA, США)* определяли концентрации паратиреоидного гормона (на наборах «Брайт-Био», Россия).

Всем больным проводили денситометрию с определением МПКТ методом двуэнергетической рентгенологической костной абсорбциометрии на денситометре *Lunar DPX RT-21200, США*. МПКТ оценивали по критериям Т-шкалы (показатель пиковой костной массы), где Т от 0 до –1,0 — в пределах нормы. Показатели от –1,0 до –2,5 соответствовали остеопении, –2,5 и менее — остеопорозу.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 47 обследованных больных МПКТ оказалась сниженной у 37 (79%) больных. У 49% МПКТ снизилась до уровня остеопении, а у 30% обнаружен остеопороз. Снижение МПКТ в позвонках отмечалось у 36 (77%) обследованных больных целиакией, а в области шейки бедра отмечалось реже, всего у 24 (51%) больных, достоверность разницы локализации остеопороза и /или остеопении составляла  $p = 0,01$ . В таблице представлены лабораторные показатели костного метаболизма у больных ГЦ с нормальной и сниженной МПКТ.

У больных с остеопенией (49%) уровень 25ОНD<sub>3</sub> был снижен у 25% и в среднем составил 47,8 ± 5,0, что было достоверно ниже, чем у больных с нормальной МПКТ (85,6 ± 7,1,  $p < 0,001$ ). У больных с нормальной МПКТ (21%) не отмечалось снижение 25ОНD<sub>3</sub>, свидетельствующее о его дефиците, а у всех больных с остеопорозом (30%) отмечался дефицит 25ОНD<sub>3</sub> (25ОНD<sub>3</sub> < 30 нг/л). Нарушение синтеза кальцитриола отмечалось только у больных с остеопенией, всего в этой группе было 4 (13%) больных с содержанием кальцитриола ниже нормы (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> < 40 нг/л). Среднее содержание кальцитриола у больных с

Показатель	Больные с нормальной МПКТ (n = 10), M ± m	Больные со сниженной МПКТ (n = 37), M ± m
25ОНD <sub>3</sub> , нг/л	85,6 ± 7,1	47,8 ± 5,0 *
1,25(ОН) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (кальцитриол), нг/л	82,3 ± 14,2	69,9 ± 12,0
Паратиреоидный гормон, пг/мл	55,3 ± 9,2	78,3 ± 10,3.
Щелочная фосфатаза, Ед/л	71,9 ± 10,7	103,5 ± 10,6*
Альбумин, г/л	44,6 ± 0,45	43,7 ± 0,74
Кальций крови, ммоль/л	2,38 ± 0,03	2,37 ± 0,03
Фосфор крови, ммоль/л	1,28 ± 0,07	1,26 ± 0,06
Магний крови, ммоль/л	0,82 ± 0,02	0,89 ± 0,03

Примечание: \* p < 0,001.

остеопенией составляло 69,9 ± 12,0, у больных с нормальной МПКТ уровень кальцитриола составил 82,3 ± 14,2. Снижение МПКТ у больных с целиакией сопровождалось повышением уровня ПТГ (выше 60 пг/мл) у 25 (67%) больных, а у 1 больной отмечалось снижение уровня ПТГ ниже нормальных значений.

При биохимическом анализе крови обследованных больных средние значения исследуемых показателей оставались в пределах нормы. У больных с остеопенией достоверно выше была активность ЩФ (более 120,0 Ед/л). Также у 3 (8%) больных с остеопенией отмечалось снижение альбумина ниже нормальных значений и у 2 (6%) больных из этой группы отмечалась гипокальцемия. По остальным показателям достоверной разницы между больными с остеопенией и нормальной МПКТ не отмечалось.

Следует отметить, что наряду с характерным для постменопаузального остеопороза дефицитом эстрогенов необходимо также учитывать уменьшение с возрастом превращения в коже провитамина D в холекальциферол и дальнейшее его превращение в почках и печени в активную форму кальцитриол. Резорбция костной ткани у больных в менопаузе осуществляется за счет повышения активности остеокластов, уровень кальция в крови повышается, что приводит к снижению уровня ПТГ. У больных с целиакией мы отмечаем на фоне менопаузы не снижение, а повышение уровня ПТГ. Уровень ПТГ выше нормы отмечался у 45% больных в менопаузе и у 22% женщин репродуктивного периода. Помимо вторичного гиперпаратиреоидизма, у больных целиакией

в менопаузе с остеопорозом и остеопенией отмечался и дефицит витамина D — у 38% больных. У больных с сохраненной менструальной функцией снижение витамина D отмечалось у 30%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особый интерес представляет группа больных менопаузального возраста с сохраненной эстрогенпродуцирующей функцией яичников, у которых причиной сниженной МПКТ является не дефицит эстрогенов, а развивающиеся в условиях синдрома нарушенного всасывания гипокальциемия и, как следствие, гиперпаратиреоидизм и дефицит витамина D. Только у части больных целиакией в менопаузе основной причиной снижения МПКТ является снижение уровня эстрогенов, чаще менопауза является дополнительным фактором риска, а ведущее звено патогенеза связано с вторичным гиперпаратиреоидизмом на фоне нарушения всасывания кальция и дефицита витамина D. Поэтому так важно наряду с денситометрией исследовать у больных целиакией гормональный статус. Необходимо также учитывать тот факт, что пожизненная АГД не содержит адекватного количества витамина D для поддержания оптимального состава костной ткани, что делает необходимым дополнять ее витамином D в оптимальных суточных дозах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. — М.: Анахарсис, 2005. — 152 с.
2. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D. — Basle: EULAR Publishers, 1996. S. Y. S. Publishing 1996, Moscow (пер. с англ.), 140 с.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чебуркин А.В. Новый взгляд на витамины группы D.
4. Роль активных метаболитов витамина D в патогенезе и лечении метаболических остеопатий/Под ред. проф. Е.И. Маровой. — М., 1997.
5. Парфенов А.И. Энтерология. — М.: МИА, 2009. — 880 с.
6. Valdimarsson T., Toss G., Lofman O. et al. Three years' follow-up of bone density in adult celiac disease: significance of secondary hyperparathyroidism // Scand. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 35. — P. 274–280.
7. Shaker J. L., Brickner R. C., Findling J. W. et al. Hypocalcemia and skeletal disease as presenting features of celiac disease // Arch. Intern. Med. — 1997. — Vol. 157. — P. 1013–1016.