

УДК: 616.71 + 616.37 -007.234

## Остеопороз при хронических воспалительных заболеваниях кишечника и целиакии

И.А. Иськова

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», кафедра терапии и семейной медицины ФПО

**Ключевые слова:** остеопороз, целиакия, лечение

**О**стеопоротические переломы на сегодняшний день являются серьезной проблемой для системы здравоохранения во всем мире. Было подсчитано, что в США риск переломов вследствие остеопороза в возрасте 50 лет составляет около 40% для женщин и 13% для мужчин европеоидной расы. Данная проблема приводит к значительной заболеваемости и смертности, а также росту затрат, в том числе на неотложную помощь, госпитализацию и долгосрочный уход в домашних условиях. Общая сумма затрат на лечение пациентов с остеопоротическими переломами в Великобритании составляет около £ 742 млн. Эти расходы, скорее всего, будут расти по мере старения населения.

Гастроэнтерологи наблюдают большое количество пациентов с повышенным риском развития остеопороза. Две основные группы пациентов – это больные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ХВЗК) и целиакией, особенно находящихся на терапии стероидами.

Пациенты с ХВЗК и целиакией, подвергаются повышенному риску нарушений минерального обмена в костной ткани и развитию остеопороза. Факторы, приводящие к развитию остеопороза, включают генетическую предрасположенность, цитокин-опосредованную природу воспалительного процесса в кишечнике, развитие синдрома мальабсорбции в результате основного заболевания или в связи с обширной резекцией кишечника и использованием глюкокортикостероидов (ГКС) для контроля активности заболевания. Очевидно, что данная патология может наблюдаться с детства, и экологические факторы, такие как недоедание, иммобилизация, низкий индекс массы тела (ИМТ), курение и гипо-

гонадизм могут также играть роль в патогенезе потери костной массы.

### Ряд неоспоримых фактов при ХВЗК и целиакии:

- Низкая минеральная плотность костной ткани (МПК) при болезни Крона (БК) и хроническом неспецифическом язвенном колите (НЯК) отличается друг от друга, но в среднем составляет около 25%
- Низкая МПК является клинически значимой, так как на 40% повышается количество переломов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника
- При ХВЗК потеря костной массы составляет 3% в год без применения ГКС, с использованием ГКС – 6% (равный риск у мужчин и женщин)
- 30-50% пациентов с ХВЗК на ГКС имеют остеопоротические переломы
- Распространенность и степень остеопении / остеопороза при НЯК меньше, чем при БК
- В отличие от БК, остеопороз при НЯК обычно не присутствует на момент верификации диагноза и в основном появляется при терапии ГКС
- Низкая МПК при целиакии встречается у 30% пациентов, 25% пациентов имеют остеопоротические переломы
- Мальабсорбция Са и витамина D с увеличением синтеза паратгормона способствуют прогрессированию остеопороза у больных с целиакией.

Доказательная база снижения МПК и возникновения переломов на фоне остеопороза у пациентов с целиакией и ХВЗК представлена рядом исследований. Было проведено восемь исследований распространенности переломов на фоне остеопороза

у больных с целиакией. Исследование, проведенное в Аргентине среди 165 пациентов с целиакией, доказало повышение частоты переломов периферического скелета (соотношение 3,5, 95%CI 1.8-7.2) по сравнению с контрольной группой. Также было доказано увеличение количества переломов позвоночника, но оно не было существенным (соотношение 2,8, 95%CI 0.7-11.5). Дальнейшее исследование этой же группы показало, что повышенная распространенность переломов была зафиксирована только при классической форме заболевания, в отличие от субклинических/бессимптомных форм. Исследование, проведенное в Великобритании, среди 75 пациентов с целиакией показало, что 21% больных имели в анамнезе переломы по сравнению с 3% в контрольной группе ( $p = 0,0004$ ; относительный риск 7,0). Другое исследование, проведенное в Англии на 383 пациентках, страдающих целиакией в возрасте  $> 50$ , в сравнении с контрольной группой (445 пациенток) показало увеличение количества переломов (соотношение 1,51, 95% CI 1.13-2.02). В популяционном исследовании, проведенном в Дании на 1021 больных целиакией, не было выявлено повышенного риска переломов до (соотношение для всех локализаций переломов 0,7, 95% CI 0.45-1.09) или после постановки диагноза (соотношение для всех локализаций переломов 0,94, 95% CI 0.71-1.24). Второе крупное популяционное исследование, проведенное в Англии, на 4732 больных целиакией и 23620 пациентах группы контроля показало только небольшое увеличение риска переломов (соотношение рисков для любых переломов = 1,3, 95%CI 1.16-1.46). Популяционное исследование из Швеции, включившее в себя 13000 пациентов с целиакией и 65000 пациентов группы контроля, дало коэффициент риска 2,1 (95% CI 1,8 – 2,4) для переломов бедра и 1,4 (95%CI 1,3 – 1,5) для любых переломов. Переломы позвоночника (и, следовательно, все переломы), не следует недооценивать, поскольку все за исключением одного исследования полагались на сообщения о наличии переломов, а не на данных количественной рентгеновской морфометрии. Исходя из данных исследований, существует определенный повышенный риск возникновения переломов при целиакии, скорее всего, с относительным риском примерно 1,4 для всех переломов.

Однако существуют ограничения в этих исследованиях. Многие исследования малы только 1 из 18 исследований, имеет размер выборки более 100 пациентов с нелеченой целиакией. Большинство исследований основаны на наблюдениях специализированных клиник и могут не отражать истинного риска. Только в 4 исследованиях включена контрольная группа. Однако все исследования говорят об умеренном снижении МПК у пациентов с нелеченой целиакией со средним значением Z-критерия в поясничном отделе позвоночника и на уровне бедра -1,3 и -1,2 соответственно. В исследовании, проведенном McFarlane X.A., Bhalla A.K., Reeves D.E. у взрослых больных целиакией, был выявлен остеопороз у 47% женщин и 50% мужчин, который был описан как снижение МПК более чем на 2 SD ниже среднего пика костной массы измеренной при помощи DEXA. МПК напрямую зависела от количества потребляемого кальция, индекса массы тела (ИМТ) и менопаузы у женщин. В других мультицентровых исследованиях было получено значительное улучшение состояния МПК на фоне аглутеновой диеты (АГД) и улучшение минерализации кости на АГД в детском и подростковом возрасте.

Поскольку переломы являются единственным клинически значимым осложнением остеопороза, важно также определить влияние ХВЗК на риск развития переломов. Все исследования, которые были проведены, демонстрировали увеличение риска переломов. Для всех локализаций переломов относительный риск составляет около 1,3 для БК и 1,2 для НЯК. Риск немного больше для переломов на уровне шейки бедра – 1,5 для БК и 1,4 для НЯК. Так как большинство исследований полагается на отчеты о наличии перелома, распространенность переломов позвоночника (и, следовательно, все переломы) не следует недооценивать. Только в двух исследованиях была использована количественная рентгеновская морфометрия, которая показала очень высокую распространенность переломов позвонков. При оценке МПК по T-критерию у пациентов с БК и НЯК были обнаружены остеопения или остеопороз более чем половине случаев. Однако существуют ограничения и в этих исследованиях. Многие исследования малы, лишь 8 из 40 исследований имеют размеры выборки свыше 100 пациентов с ХВЗК.

Табл. 1

**Факторы риска переломов, связанных с низкой МПК**

Высокий риск (OR > 2) Немодифицируемые	Умеренный риск (OR < 2) Немодифицируемые
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пожилой возраст (&gt; 70 лет)</li> <li>• Перед остеопоротическим переломом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Женщины</li> <li>• Нелеченная ранняя менопауза (&lt; 45)</li> <li>• Позднее менархе (&gt; 15)</li> <li>• Короткий фертильный период (&lt; 30 лет)</li> <li>• Семейная история остеопоротических переломов</li> </ul>
<p>Модифицируемые</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкая масса тела (ИМТ &lt; 20-25 кг/м<sup>2</sup> или вес &lt; 40 кг)</li> <li>• Потеря веса (более 10%)</li> <li>• Физическая активность</li> <li>• использование ГКС</li> <li>• использование противосудорожных препаратов</li> </ul>	<p>Модифицируемые</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Курение</li> <li>• Низкое потребление кальция</li> </ul>

Большинство исследований было проведено на пациентах из клиник, специализирующихся на ХВЗК, следовательно, результаты могут не отражать истинного риска. Лишь в 7 исследованиях была включена контрольная группа.

Таким образом, была создана рабочая группа гастроэнтерологов, которая предложила пересмотреть группы риска остеопороза и переломов в подгруппах пациентов с ХВЗК и целиакией и разработала рекомендации по ведению таких больных.

Хотя остеопороз является лишь одним из многих факторов, предрасполагающих к возникновению переломов, но он является одним из самых важных и может быть надежно оценен с помощью измерения минеральной плотности кости (МПК). Из-за различных методов измерения в зависимости от различной аппаратуры, наиболее приемлемый способ оценки минеральной плотности костной ткани — оценка с использованием T- и Z-критериев. Есть много предрасполагающих факторов низкой МПК и переломов. Некоторые из них являются модифицируемыми, а другие нет. По проведенному систематическому обзору факторов риска, связанных с низкой МПК, были выделены высокие факторы риска (относительный риск (ОР) > 2) и умеренные факторы риска (относительный риск 1-2), и они представлены в табл. 1.

Также были составлены основные рекомендации для предотвращения развития переломов на фоне остеопороза в подгруппах пациентов с ХВЗК и целиакией, представленных ниже.

## Рекомендации по предотвращению переломов у взрослых пациентов с ХВЗК и целиакией

### Общие рекомендации

- Занятия физической культурой, с целью координации движений и укрепления костно-мышечной системы (спортивная ходьба, танцы и др.) (B)
- Обеспечение адекватного питания (C)
- Обеспечение адекватного поступления кальция с пищей, при необходимости добавлять препараты кальция, чтобы обеспечить ежедневное потребление кальция в дозе 1000 мг (1200 мг для женщин в постменопаузе и мужчинам старше 55 лет) (B)
- Диагностика и лечение дефицита витамина D (B)
- Отказ от курения (B)
- Исключение алкоголя (C)

### Ограничение ГКС:

- Как можно раннее назначение цитостатиков (азатиоприн/меркаптопурин)
- Рациональное использование стероидов; замена преднизолона будесонидом при поражении тонкой и слепой кишки при БК
- Биологическая терапия или оперативное вмешательство в случае отсутствия стероид-индуцированной ремиссии БК

### Для тех пациентов, которые находятся на терапии ГКС:

- Пациентам старше 65 лет: назначение бисфосфонатов совместно с ГКС (A)
- Пациентам младше 65 лет с высоким риском и потребности в ГКС > 3 месяцев: провести DEXA и назначить бисфосфонаты, если T-критерий < -1,5 (D)
- Прием препаратов кальция и витамина D во время терапии ГКС и бисфосфонатами (D)

### Проведение DEXA тем пациентам, которым грозит повышенный риск развития остеопороза<sup>1</sup> 2 или более из приведенных ниже, а также см. табл.1:

- Активность процесса сохраняется
- Потеря веса > 10%
- ИМТ < 20
- Возраст > 70 лет

### Лечение остеопороза, согласно <sup>2</sup>T-критерию DEXA и факторам риска, или предшествовавшим переломам:

- Бисфосфонаты на длительный срок<sup>3</sup>, еженедельно алендроновая или ризодендроновая кислоты перорально (B)
- При непереносимости вышеперечисленных бисфосфонатов: рассмотреть возможность в/в инфузии ибандроновой кислоты ежемесячно или выбрать альтернативный класс препаратов (см. ниже)
- В случае непереносимости или неэффективности бисфосфонатов у женщин в постменопаузе и мужчин в возрасте > 55 лет использовать:
  - ✓ Ралоксифен (для женщин в постменопаузе длительно) (B)
  - ✓ Терипаратид (ежедневные инъекции в течение 18 месяцев) (B)
  - ✓ Кальцитонин в виде интраназального спрея (B)
- Мужчинам с низкой МПК: проверить уровень тестостерона в крови и при необходимости назначить заместительную терапию (C)

### Примечания:

<sup>1</sup> Данное утверждение не подтверждено твердыми доказательствами

<sup>2</sup> К подбору терапии необходимо подходить строго индивидуально. Если факторы риска развития переломов являются существенными при T-критерии < -1,5, должна быть назначена терапия; если факторы риска незначительные при T-критерии < -3,0 терапия также должна быть назначена. Возрастные особенности должны учитываться.

<sup>3</sup> Длительность терапии подбирается индивидуально, особенно у молодых пациентов

### Степень рекомендаций A, B, C или D в соответствии с Оксфордским центром доказательной медицины

Данные руководящие принципы были разработаны для всех врачей, ответственных за лечение пациентов с целиакией и ХВЗК, как на уровне первич-

ного, так и вторичного специализированного звена оказания медицинской помощи. Данные стратегии основаны на опубликованных данных и являются необходимостью, поскольку существует много пробелов в наших знаниях. Любые рекомендации с течением времени будут требовать своих корректив свете новых знаний. В то же время на сегодняшнем этапе данные рекомендации будут служить основой для рационального ведения пациентов.

### Литература:

1. *Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease* // *BSG Guidelines in Gastroenterology*. – 2007.
2. *Osteoporosis: Diagnosis, Treatment and Fracture Prevention* / *Guidelines*
3. *And Protocols Advisory Committee* // *www.bsguidelines.ca*
4. Bernstein C.N. *The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study* / Bernstein C.N., Blanchard J.F., Leslie W., Wajda A., Yu B.N. // *Ann Intern Med* – 2000; 133: 795-799
5. Bernstein C.N. *AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases* / Bernstein C.N., Leslie W.D., Leboff M.S. // *Gastroenterology* – 2003; 124: 795-841
6. Davie M.W. *Excess non-spine fractures in women over 50 years with celiac disease: a cross-sectional questionnaire-based study* / Davie M.W., Gaywood I, George E, et al. // *Osteoporos Int* 2005; 16 :1150-5.
7. Hangeberg G. *Bone density reduction in patients with Crohn's Disease and associations with demographic and disease variables: cross-sectional data from a population-based study* / Hangeberg G, Vetrík K, Stallema A, et al. // *Scand J Gastroenterol* – 2001;36:759-65.
8. Kanis J. A. *Assessment of fracture risk* / Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al. // *Osteoporos Int* – 2005;16:581-9.
9. Moreno M.L. *Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease* / Moreno ML, Vazquez H, Mazure R, et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol* – 2004;2:127-34.
10. Van Staa T.P. *Inflammatory bowel disease and the risk of fracture* / Van Staa T.P, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid M. K, Arden N. K. // *Gastroenterology* – 2003; 125: 1591-1597
11. Vestergaard P. *Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark* / Vestergaard P, Mosekilde L. // *Am J Epidemiol*. – 2002; 156: 1-10

## Остеопороз при хронічних запальних захворюваннях кишечника і целиакії

I. O. Іськова

Низька мінеральна щільність кістки і підвищений ризик переломів при шлунково-кишкових захворюваннях має багатофакторний патогенез. Запальні захворювання кишечника та целиакія пов'язані з підвищеним ризиком розвитку остеопорозу і остеопенії та епідеміологічні дослідження виявили підвищену поширеність низької кісткової маси у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника.

## Osteoporosis in chronic inflammatory bowel disease and celiac disease

I.O. Iskova

Low bone mineral density and the increased risk of fracture in gastrointestinal diseases have a multifactorial pathogenesis. Inflammatory bowel disease (IBD) and celiac disease has been associated with an increased risk of osteoporosis and osteopenia and epidemiologic studies have reported an increased prevalence of low bone mass in patients with IBD and celiac disease.