Остеопороз при экзокринной недостаточности поджелудочной железы

На перекрёстке проблем: гастроэнтерология и остеология

Голубова Оксана Александровна – доцент, к.мед.н, доцент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица
Шевченко Дмитрий Фёдорович – ассистент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица
Крюк Марина Александровна – к.мед.н, доцент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица

Актуальность проблемы

• Костная система и механизмы её ремоделирования остаются без внимания врачей-гастроэнтерологов, несмотря на очевидное поражение костной ткани при гепатитах, циррозах печени, панкреатитах, билиарной дисфункции, синдроме мальабсорбции и ВЗК

• Актуальность проблемы обусловлена несколькими факторами:

– успехи в лечении гастроэнтерологической и гепатобилиарной патологии привели к увеличению продолжительности жизни пациентов и поставили вопрос о её качестве

– широкое внедрение трансплантации печени в клиническую практику

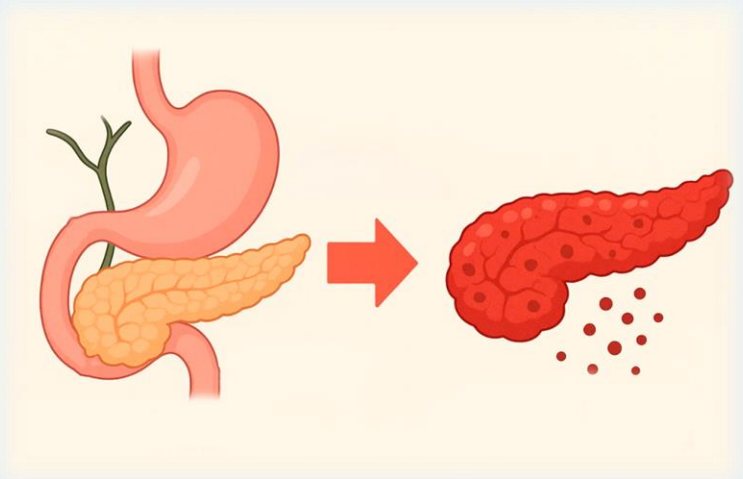
– 70-90% болезней органов пищеварения сочетаются друг с другом, а с возрастом — с поражением других органов и систем

• По практическому руководству Всемирной организации гастроэнтерологов (OMGE, 2004), к хроническим заболеваниям органов пищеварения, угрожающим развитием остеопороза, относят: синдром короткой кишки, постгастрэктомический синдром, ВЗК, целиакию, холестатические болезни печени, а также глюкокортикоид-индуцированный остеопороз

Костное ремоделирование и кальциевый гомеостаз

- Костная ткань — динамическая система, которая постоянно ремоделируется: процессы костеобразования (остеобласты) и костной резорбции (остеокласты) находятся в равновесии
- В регуляции кальциевого гомеостаза участвуют:
  - кишечная система — всасывание кальция
  - почки — экскреция кальция, активация витамина D
  - костная ткань — депо кальция (более 99% всего кальция организма)
  - паращитовидные железы — продукция паратгормона (ПТГ)
- Наибольшую роль в поддержании кальциевого гомеостаза играет кишечная система, где депонируется данный микроэлемент, а также органы пищеварительной системы, участвующие в обмене экзогенного кальция
- Патологические и хронические заболевания любого органа пищеварительного тракта негативно отражаются на метаболизме кальция, способствуя формированию гипокальциемии и снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ)

Хронический панкреатит и экзокринная недостаточность

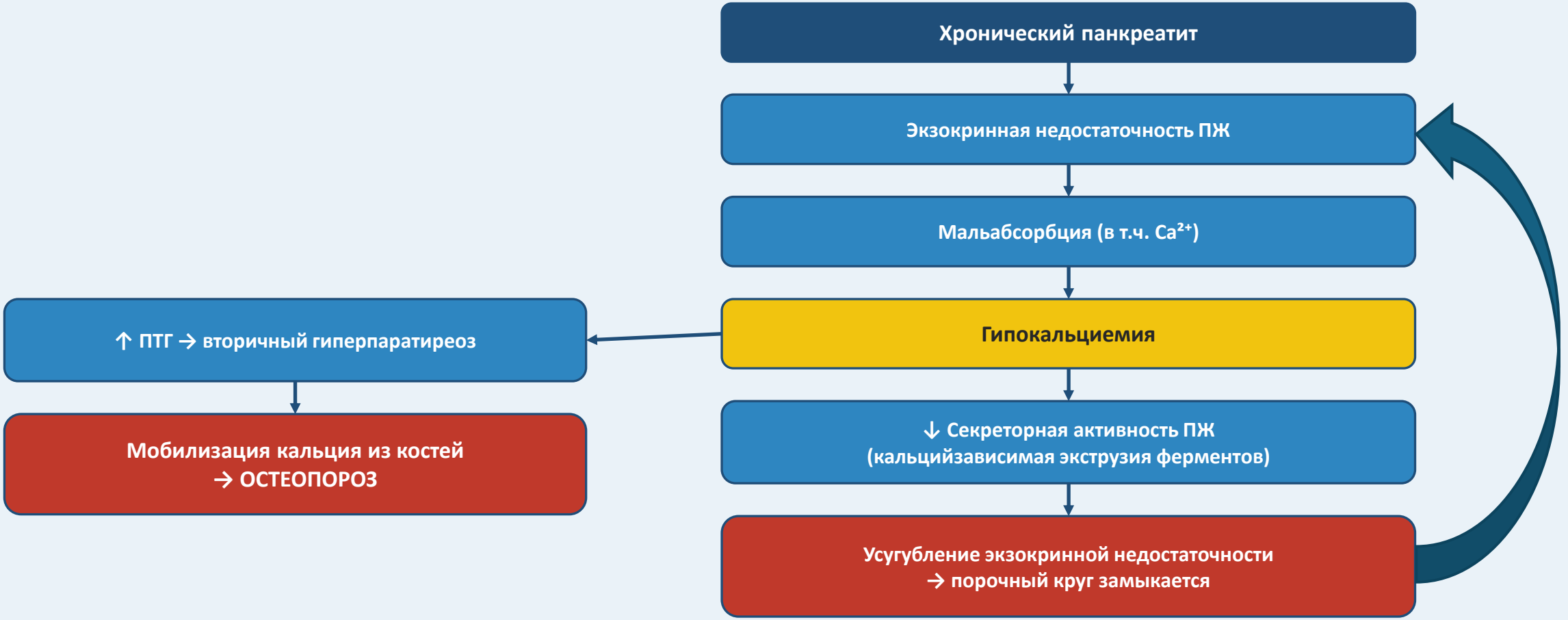


• Хронический панкреатит (ХП) — воспалительное заболевание поджелудочной железы, характеризующееся фокальными некрозами в сочетании с диффузным или сегментарным фиброзом и развитием функциональной недостаточности органа
• Панкреатическая недостаточность может протекать:
  – с общим снижением выработки всех ферментов
  – с изолированным уменьшением продукции одного из них — ферментная недостаточность
• Дефицит экзокринной функции ПЖ в большинстве случаев наблюдается на поздних стадиях болезни, когда прогрессирование фибротизации железы обусловливает снижение продукции ферментов — появляются клинические признаки мальабсорбции
• Однако экзокринная недостаточность может развиваться и на ранних стадиях из-за уменьшения объёма функционирующей паренхимы
• При снижении экзокринной секреции до 5-10% от нормы появляются выраженные стеаторея и креаторея. Клинически наиболее значима стеаторея, приводящая к мальабсорбции жирорастворимых витаминов A, D, E, K

Роль кальция в секреторной функции ПЖ

• Кальций участвует в ключевых процессах пищеварения:
– высвобождение панкреозимина слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и опосредование его действия на панкреоциты
– регулирование сократительной деятельности сфинктера Одди
– стимулирование высвобождения ферментов ацинарных клеток
– активизация ферментов и стабилизация структуры их молекул
– стимулирование секреции соляной кислоты — косвенного стимулятора панкреатической секреции
• Концентрация кальция в панкреатическом соке значительно ниже, чем в крови, и изменяется в зависимости от фазы секреции, характера и силы стимуляции
• При ХП концентрация кальция в панкреатическом соке снижается параллельно уменьшению дебета ферментов. Поскольку экструзия ферментов кальцийзависима, гипокальциемия уменьшает стимуляцию экзокринной деятельности ПЖ и нарушает её экскреторную функцию

Порочный круг при ХП: гипокальциемия и остеопороз



Механизмы развития гипокальциемии при ХП



Витамин D и ХП: связь с остеопенией

- Дефицит витамина D — ещё один значимый фактор развития остеопороза при ХП
- Сывороточные уровни 25-дигидроксивитамина D (25(OH)D) значительно снижены при ХП по сравнению со здоровыми, уровень фекальной эластазы-1 коррелирует с тяжестью ХП и уровнем витамина D
- При ХП остеопения ассоциирована с дефицитом кальцидиола и кальцитриола — 43,4% и 40% больных соответственно
- Риск развития остеопении, обусловленной дефицитом кальцидиола:
  - у женщин в постменопаузе — 1,48 (95% ДИ 1,26–1,75)
  - у женщин с сохранённой менструальной функцией — 2,4 (1,47–3,78)
  - у мужчин — 1,59 (1,15–2,22)
- Снижение экзокринной функции ПЖ при пониженном уровне фекальной эластазы-1 — вероятная причина уменьшения уровня циркулирующих метаболитов витамина D3 у пациентов с остеопорозом

Метаболизм костной ткани при экзокринной недостаточности ПЖ

• Основные особенности нарушения метаболизма костной ткани при экзокринной недостаточности ПЖ:

– дефицит витамина D

– вторичный гиперпаратиреоз — у 74% больных с остеопенией, из них у 88% на фоне дефицита витамина D; у 12% — без дефицита витамина D, но с повышенным выделением с калом солей жирных кислот (мыл)

• У мужчин с ХП: экзокринная недостаточность выявлена у 76%, остеопения — у 48,9%; вторичный гиперпаратиреоз — у 74% больных с остеопенией

• У 9% мужчин с остеопенией наиболее вероятный фактор снижения МПКТ — гипогонадизм, подтверждённый снижением уровня тестостерона

• Причина вторичного гиперпаратиреоза — снижение уровня витамина D3: уменьшение уровня 25(OH)D3 в сыворотке выявлено у 68% больных

• Ведущий клинический фактор риска снижения МПКТ при ХП — длительность заболевания и выраженность экзокринной недостаточности

Эпидемиология остеопороза при хроническом панкреатите

Показатель	Значение
Остеопороз у женщин с ХП	64,1% (95% ДИ 54,1–73,6)
Остеопороз у мужчин с ХП	48,9% (95% ДИ 34,6–63,2)
Остеопороз по сравнению с контролем	34% против 10,2% (Duggan S.N. et al., 2012)
Остеопения у больных ХП	26%
Остеомаляция у больных ХП	5–8%
Вторичный остеопороз (российские данные)	19–35% больных ХП независимо от пола
Первичный постменопаузальный остеопороз при ХП	24–54% женщин в постменопаузе

Факторы риска остеопороза при ХП

- Основные факторы риска развития остеопороза при ХП:
  – длительность заболевания более 10 лет — остеопороз выявлен у 87,5% таких пациентов
  – выраженность экзокринной недостаточности
  – выраженность стеатореи (основной клинический фактор)
  – дефицит витамина D
  – длительный приём алкоголя в анамнезе (алкогольный генез ХП — 79% обследованных)
  – курение
  – женский пол и менопауза
  – сочетание менопаузы и экзокринной недостаточности — риск остеопении/остеопороза увеличивается в 2,67 раза
  – гипогонадизм у мужчин
  – низкий индекс массы тела
  – мальабсорбция кальция
  – хроническое воспаление (↑ провоспалительных цитокинов)

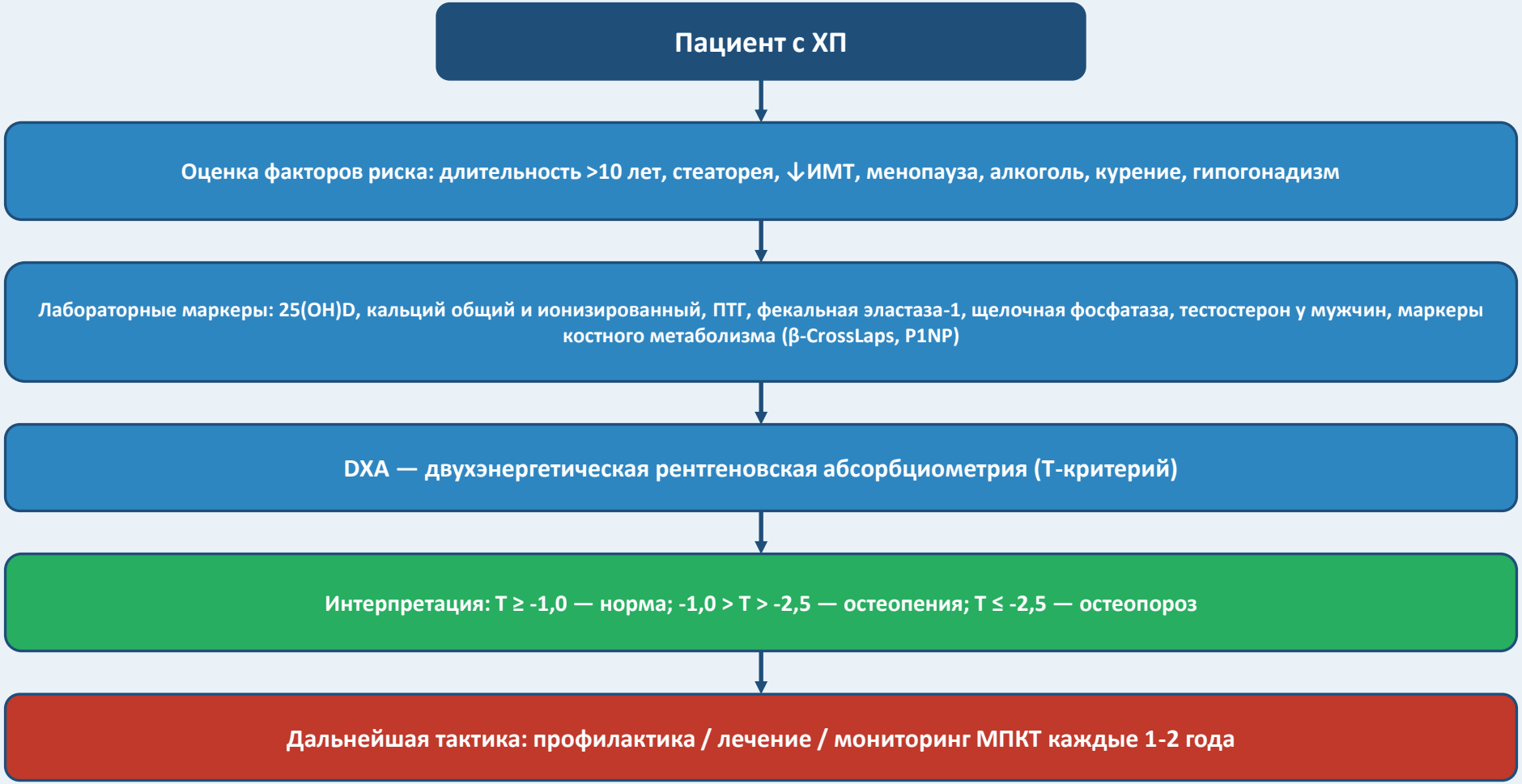
Билиарная дисфункция, ЖКБ и нарушение МПКТ

• Витамин D относится к жирорастворимым витаминам, а нормальные процессы липолиза обеспечиваются адекватным количеством желчных кислот. Дефицит желчных кислот отражается на всасывании витамина D и приводит к нарушению МПКТ
• 90% синтеза витамина D происходит в печени, где осуществляется первая реакция гидроксилирования холекальциферола и кальциферола при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы
• Основное физиологическое значение желчных кислот:
  – эмульгирование жиров и образование липидно-желчных комплексов
  – активация панкреатической липазы, облегчающей всасывание жирорастворимых витаминов
• При гипотонусе сфинктера — увеличение потерь микроэлемента с желчью; при гипермоторных дискинезиях — уменьшение выделения желчных кислот в кишечнике и нарушение всасывания
• При ЖКБ и постхолецистэктомическом синдроме (ПХЭС) билиарная недостаточность способствует нарушению МПКТ

Постхолецистэктомический синдром и МПКТ

- После холецистэктомии развивается полиэтиологичное поражение костной ткани — сочетание собственно билиарной недостаточности, изменения образа жизни, диетических ограничений и возрастных факторов
- Нарушения МПКТ при ПХЭС
  - дефицит желчных кислот → нарушение всасывания витамина D
  - нарушение эмульгирования жиров → снижение всасывания кальция
  - изменение пищевого поведения → недостаточное поступление нутриентов
- Таким образом, пациентам, перенёсшим холецистэктомию, в план обследования необходимо включать проведение денситометрии костной ткани с целью раннего выявления нарушений МПКТ
- Согласно практическому руководству OMGE (2004), постгастрэктомический синдром и холестатические болезни печени относятся к хроническим заболеваниям органов пищеварения, угрожающим развитием остеопороза

Алгоритм диагностики остеопороза при ХП



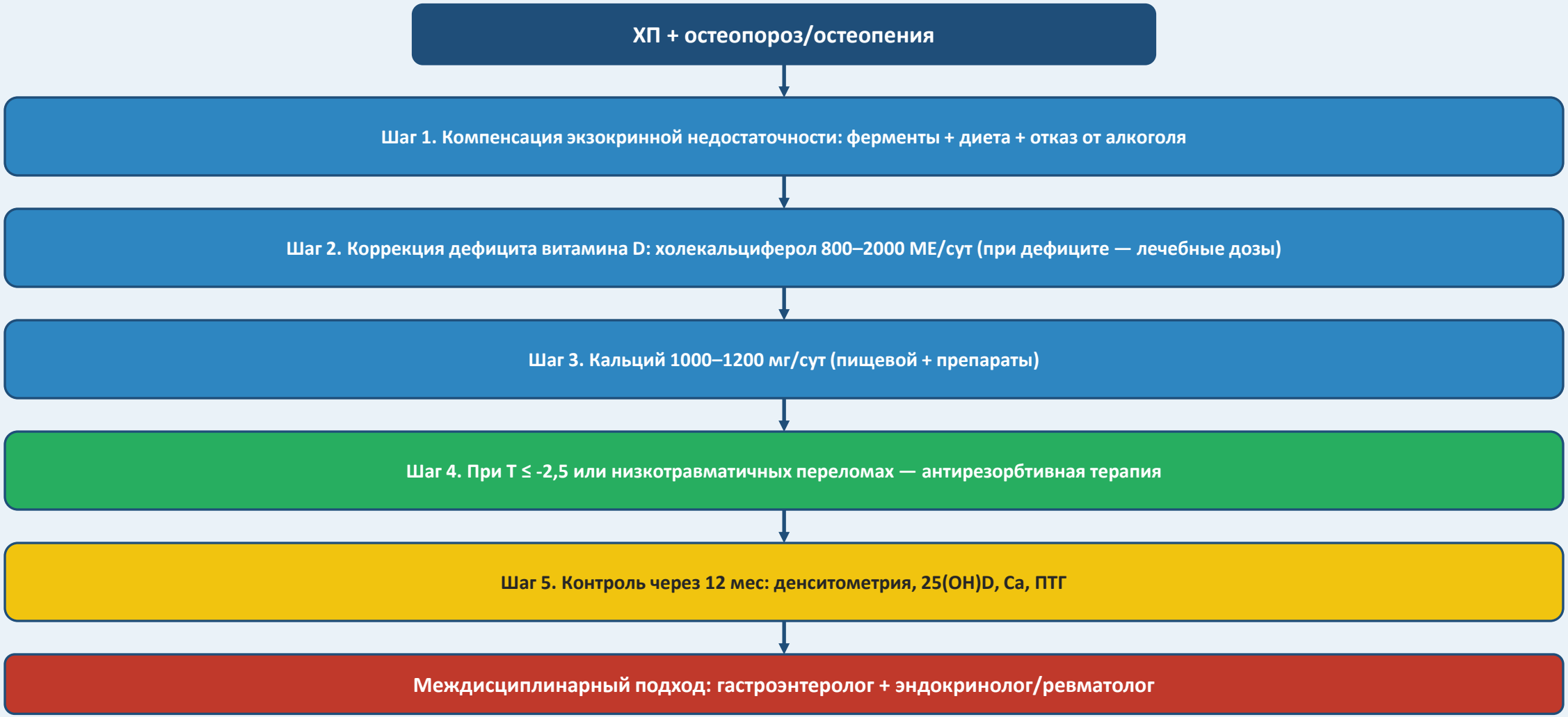
Поражение костной ткани при заболеваниях ЖКТ (сравнение)

Заболевание	Частота остеопороза	Ключевые механизмы
Хронический панкреатит	26–49% (до 64% у женщин)	Мальабсорбция Ca^{2+}, дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз, стеаторея
ЖКБ / ПХЭС	10–58%	Билиарная недостаточность, ↓ всасывания витамина D
Цирроз печени	36–63%	↓ гидроксилирования витамина D, холестаз, гипогонадизм, ↑ цитокины
Хронический гепатит	13–30%	Холестаз, ↑ провоспалительных цитокинов
ВЗК (БК, ЯК)	17–41%	ГК-терапия, воспаление, мальабсорбция, ↓ физической активности
Целиакия	37–79% (остеопения)	Мальабсорбция, вторичный гиперпаратиреоз, аутоиммунное воспаление

Принципы лечения и профилактики

- Основные направления терапии и профилактики:
  – коррекция экзокринной недостаточности ПЖ — заместительная ферментная терапия (панкреатин в адекватной дозе под контролем стеатореи)
  – коррекция дефицита витамина D — холекальциферол (целевой уровень 25(OH)D > 30 нг/мл)
  – препараты кальция (при недостаточном поступлении с пищей)
  – отказ от алкоголя и курения
  – адекватное питание, нормализация массы тела
  – регулярная физическая активность, профилактика падений
- Медикаментозная терапия установленного остеопороза:
  – антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, денозумаб) — при Т-критерии ≤ -2,5 или низкотравматичных переломах
  – заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе (по показаниям)
  – тестостерон у мужчин с гипогонадизмом
- Мониторинг: денситометрия каждые 1-2 года; контроль 25(OH)D, кальция, ПТГ

Алгоритм терапии при ХП и остеопорозе/остеопении



Клинические рекомендации

- Скрининг остеопороза показан всем пациентам с ХП, особенно при наличии:
  – длительности болезни более 10 лет
  – выраженной стеатореи и экзокринной недостаточности
  – дефицита витамина D
  – женского пола и менопаузы
  – гипогонадизма у мужчин
  – низкого индекса массы тела
  – злоупотребления алкоголем и курения
- Метод выбора — DXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия)
- Целевой уровень 25(OH)D > 30 нг/мл
- Денситометрия каждые 1-2 года, при необходимости — чаще
- Раннее распознавание остеопороза и назначение адекватных лечебно-профилактических мероприятий предотвращает остеопоротические переломы и улучшает качество жизни пациентов

Заключение

• Костная ткань — орган-мишень при хронической патологии пищеварительного тракта, на который направлена воспалительная агрессия и накладывают отпечаток многочисленные биохимические, метаболические и гормональные нарушения
• Пациенты с ХП и экзокринной недостаточностью ПЖ представляют группу риска развития вторичного остеопороза — это обусловливает необходимость формирования групп наблюдения и разработки специальных реабилитационных мероприятий
• Высокая частота осложнений со стороны костной системы требует от врача-гастроэнтеролога знания не только основной патологии, но и раннего распознавания остеопороза с назначением адекватных лечебно-профилактических мероприятий
• Ключевые практические выводы:
  – включать оценку костного здоровья в план ведения пациентов с ХП
  – контролировать уровень 25(OH)D и кальция
  – проводить денситометрию у пациентов групп риска
  – своевременно назначать заместительную ферментную терапию и коррекцию дефицита витамина D

Источники

• Источники информации:

– Быкова А. П., Козлова И. В., Царева Е. Е. Некоторые механизмы развития остеодефицитных состояний при хроническом панкреатите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 112–117.

– Головач И.Ю. Нарушения минеральной плотности костной ткани и вторичный остеопороз при патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта: на перекрёстке проблем // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2012. — №3(7). — С. 50-60.

– Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (OMGE, 2004)

– Duggan S.N. et al. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis. Pancreas. 2012;41(7):1119-1124.

– Dujsikova H. et al. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology. 2008;8(6):583-586.

– Haaber A.B. et al. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. Int. J. Pancreatol. 2000;27(1):21-43.

• Презентация подготовлена на основе материалов указанных публикаций. Все количественные данные и цитаты приведены по оригинальным источникам.