

Патология костной ткани у детей с хроническим гастродуоденитом. Современное состояние вопроса

В.П. Новикова, О.В. Гузеева, Д.А. Кузьмина

Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Последние десятилетия характеризуются изменением течения хронических болезней органов пищеварения у детей: ранним дебютом, частыми рецидивами, большим количеством сочетанной патологии как желудочно-кишечного тракта, так и других органов и систем [10, 26, 28]. При этом воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки характеризуется распространенностью и выраженностью морфологических изменений, в том числе и атрофических [4], приводящих к нарушению расщепления и всасывания нутриентов и последующему снижению минеральной плотности кости [8, 53, 65].

Снижение минеральной плотности кости клинически идентифицируют как остеопению или остеопороз (ОП) [15, 17, 19, 39, 49]. В последние годы за рубежом широкое распространение получила гипотеза, согласно которой остеопенический синдром у детей и подростков является одной из причин роста заболеваемости остеопорозом у взрослых [70, 73]. Это обусловлено тем, что в детском и подростковом возрасте накапливается 86% генетически детерминированной костной массы (пиковой), гарантирующей прочность и устойчивость скелета к воздействию неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов в последующие годы жизни [11, 41, 67, 77]. Данное обстоятельство вызывает значительный интерес к проблемам метаболизма костной ткани, остеосинтеза и резорбции в детском возрасте в норме и при патологии [51, 79].

К настоящему времени известно, что маркерами остеосинтеза являются остеокальцин, костная фракция щелочной фосфатазы, С- и N-концевые пропептиды проколлагена I типа [40]. К основным маркерам костной резорбции относят тартрат-резистентную кислую фосфатазу, гидроксипролин, пиридинолин и деоксипиридинолин, а также С- и N-концевые тепепептиды коллагена I типа, β -CrossLaps [73, 84]. β -CrossLaps относится к продуктам деградации коллагена, который является основной составляющей костного матрикса, и при разрушении остеоцитов попадает в кровь.

Клиницисты давно замечали, что хронический гастродуоденит (ХГД) часто сопровождается изменениями костной системы в виде сколиозов, нарушения осанки, заболеваний суставов, высокой частоты кариеса [5, 50, 61, 66, 87].

Данные о распространенности сколиоза противоречивы и колеблются в пределах от 1% до 53% [1, 2, 23]. Иванов А.В. по результатам однофотонной абсорбционной денситометрии сделал вывод о достоверно более высокой частоте и выраженности сколиоза у детей с НР-ассоциированным ХГД, предполагая влияние инфицирования НР на процессы формирования скелета. Однако данных в пользу нарушения минерализации костной ткани у обследованных детей автор не выявил [14]. В свою очередь Хаустова Г.Г., оценивая минеральную плотность костей (МПК) у детей с хроническим гастродуоденитом, выявила несоответствие костного возраста паспортному, снижение показателей массы тела у каждого пятого (19%) и роста у каждого десятого ребенка (9%). На основе современных технологий (двухэнергетическая рентгеновская денситометрия,

ДХА) ею было установлено, что у детей 5–13 лет с хроническим гастродуоденитом сохраняются физиологические закономерности костного метаболизма и накопления костной массы с возрастом. При этом средневозрастные показатели костного обмена у детей с ХГД были значимо ниже ($p < 0,04$), чем в группе практически здоровых детей [33].

По данным Новиковой В.П. частота нарушений осанки у детей достоверно выше при аутоиммунном хроническом гастрите, чем при неаутоиммунном [26]. Нарушение осанки при аутоиммунном гастрите может быть связано с влиянием антител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток желудка на близкий по химическому строению фермент – вакуолярную H^+/K^+ -АТФазу, расположенную в цитоплазме остеокластов [4] и участвующую в процессе костной резорбции.

Частота кариеса при ХГД составляет по данным разных авторов от 20 до 88% [43, 34, 53]. В последние годы кариозная болезнь рассматривается в качестве локального проявления системной патологии остеосинтеза. Описаны разные патогенетические варианты формирования кариеса у детей. Так, в одних случаях, где доминируют процессы резорбции в формировании кариеса, также нарушены процессы остеосинтеза, дополнительно создавая предпосылки для прогрессирования болезни; в других случаях ускоренная резорбция кости сочетается с компенсаторным повышением концентрации остеокальцина крови, что в какой-то степени может замедлить прогрессирование кариеса [16, 39]. Несмотря на высокую частоту сочетаний ХГД и кариозной болезни, процессы модулирования и ремоделирования костной ткани у детей при ХГД не описаны [59, 80].

Наиболее изучены взаимоотношения уровня кальция в сыворотке крови и состояния желудка [12, 24, 50]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что гиперкальциемия сопровождается усилением, а гипокальциемия – угнетением желудочной секреции [12]. Изучение механизмов этих процессов позволило считать гастрин медиатором индуцированной кальцием гиперсекреции [82]. Не исключена взаимосвязь желудочной секреции и с уровнем кровотока в слизистой оболочке желудка, усиливающегося под влиянием кальция [58].

Многие ферменты активизируются в присутствии кальция: липаза поджелудочной железы, АТФаза, фосфодиэстераза и др. [12, 32, 33]. Так, дефицит кальция вызывает блок клеточного цикла (в фазе G), что не может не отразиться на постоянно протекающем процессе обновления париетальных клеток слизистой оболочки желудка [12].

Моторная функция желудочно-кишечного тракта определяется активностью гладкомышечных клеток, находящейся в прямо пропорциональной зависимости от концентрации цитозольного Ca^{2+} . Ионы кальция, активируя внутриклеточные биоэнергетические процессы (фосфорилирование белков, превращение АТФ в цАМФ и др.), способствуют соединению нитей актина и миозина, что обеспечивает сокращение мышечного волокна. Одним из условий, необходимых для со-

кращения мышечного волокна, является высокая активность фосфодиэстеразы, которая участвует в расщеплении цАМФ и обеспечении энергией процессов соединения актина с миозином [12, 13].

Известно, что обмен кальция в организме находится под жестким регулирующим влиянием сложной, многоуровневой гормональной системы, важнейшими компонентами являются витамин D [36, 47] и его активная гормональная форма кальцитриол, паратиреоидный гормон, тирокальцитонин, гормон роста, половые гормоны, пролактин, инсулин и ряд других [12, 45]. Безусловно, любые эндокринные нарушения, приводящие к нарушению кальциевого баланса, как следствие, приводят к развитию остеопенических состояний с одной стороны и изменению желудочной секреции с другой [34, 76, 82, 84].

В то же время влияние на процессы всасывания кальция и его уровень в крови оказывает и органическая патология ЖКТ [6, 18, 30, 37, 50, 54]. В настоящее время патогенез нарушений фосфорно-кальциевого обмена изучен в основном при тяжелых поражениях печени, толстой кишки, наследственных синдромах мальабсорбции, в том числе дисахаридазной недостаточности [24, 29, 37, 38, 50, 54, 55, 56, 63, 69, 75]. Так, при синдроме мальабсорбции проявления со стороны костной системы укладываются преимущественно в симптомы остеомалации – частые переломы, боли в костях различной локализации, нарушение осанки в сагиттальной и фронтальной плоскостях, деформации конечностей [30, 44]. Эти же изменения описаны при целиакии [44], при состояниях после резекции желудка. Основным фактором, являющимся причиной остеомалации в этих случаях, по мнению исследователей, является недостаточное поступление в организм различных минералов, прежде всего – кальция [20, 57, 60, 67, 69]. В свою очередь, нарушение расщепления и всасывания нутриентов при хронических гастродуоденитах у детей нередко сопровождается снижением линейных размеров тела, дисгармоничным развитием, изменением процессов костного ремоделирования и снижением костной массы [21, 27, 49, 51, 52]. Одной из причин может быть вторичная лактазная недостаточность, имеющаяся у 70% больных хроническим гастродуоденитом [35]. Известно, что лактоза, являясь главным и легкоусвояемым источником энергии, способствует поддержанию адекватного транспорта кальция в кишечнике. Гипокальциемии способствует также безмолочная диета, используемая при лечении алактазии и гиполактазии [24]. Имеются сведения, что при лактазной недостаточности и гипокальциемии у детей раннего возраста заместительная терапия препаратами лактазы («Лактаза Беби») в сочетании с препаратами карбоната кальция и витамина D₃ высокоэффективна [24]. В то же время большинством исследователей отмечается, что влияние хронической гастродуоденальной патологии на костный метаболизм и гомеостаз микроэлементов, особенно в детском возрасте, изучено недостаточно [37, 42, 43, 46, 48, 89].

Снижение всасывания кальция при НР-ассоциированном ХГД [72] может быть связано с повышением всасывания конкурирующего с ним никеля, который образуется в процессе деградации бактериальной уреазы в желудке [9, 14]. Известно, что НР синтезирует фермент уреазу, которая накапливается в слизистой оболочке желудка [3, 14]. Уреаза содержит в своей структуре Ni, который при нахождении в желудке образует легкоусвояемую форму – NiCl₂. Наличие у НР никель-транспортных белков [65] и образование аммиачных комплексов с NH₃, выделяемых при гидролизе карбамида бактериальной уреазой, может также приводить к повышению усвояемости этого микроэлемента. Повышение поступления в организм Ni, связанное с инфицированием НР, может приводить к ряду нежелательных эффектов, обусловленных токсич-

ческим и мутагенным воздействием этого микроэлемента [3]. Возможно, что результатом этого воздействия является нарушение формирования костной системы [31], но клинических и экспериментальных исследований по этому вопросу нам не встретилось [14].

Предполагается, что при аутоиммунном гастрите антитела к H⁺/K⁺-АТФазе париетальных клеток желудка перекрестно реагируют на близкий по химическому строению фермент – вакуолярную H⁺/K⁺-АТФазу остеокластов [83], которая участвует в процессе костной резорбции. С блоком этого же фермента связана высокая частота остеопороза при длительном приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) [68]. Исследования последних лет показали, что при длительном (в течение нескольких лет) применении ИПП для лечения хронической гастродуоденальной патологии повышается риск возникновения переломов костей [68, 86, 87, 88] как следствие остеопороза.

При таких заболеваниях опорно-двигательного аппарата, как анкилозирующий спондилоартрит, спондилоартропатии у пациентов различных возрастных групп в 26% случаев при тщательном исследовании выявляется болезнь Крона [75], что обусловлено едиными патогенетическими механизмами этой аутоиммунной патологии.

Известно, что у 80% детей с признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ) патология пищеварительной системы является ведущей (страдают сократительная, секреторная, выделительная и другие важнейшие функции ЖКТ) [22]. Наиболее часто (60–65%) при этом у детей среднего и старшего школьного возраста встречается ХГД. Немногочисленные публикации, посвященные особенностям ХГД у детей с синдромом ДСТ, дают разноречивые сведения о характере патологического процесса. С одной стороны, отмечают более ранний дебют и более упорный характер течения заболевания при отсутствии яркой клиники ХГД. С другой стороны, у многих детей с ДСТ, наоборот, определяется более манифестный характер гастродуоденальной патологии. Помимо нарушения структуры и функций органов пищеварения в состав своеобразного «синдрома» нередко включаются дефицит массы тела (отмечается почти у трети детей с ДСТ), изменения в грудном и поясничном отделе позвоночника (гиперлордоз, кифоз, сколиоз), синдром вегетативной дистонии и др. Эти обстоятельства обуславливают необходимость углубленного обследования пищеварительного тракта у детей с ДСТ [22] и могут свидетельствовать о единых генетических механизмах, обуславливающих сочетанность патологии пищеварительной и костной системы.

Многочисленные исследования, проведенные к настоящему времени, позволили получить данные о генах, кодирующих структурные компоненты костного метаболизма [62, 64]. На предмет связи с МПК были исследованы по крайней мере 16 кандидатных генов [81]: a2HS гликопротеин, PВД, ЭР1 и ЭР2, COL1 a1, COL1 a2, IL-6, TGFβ, рецептор кальцитонина, IGF1, остеокальцин, метилен-тетрагидрофолатредуктаза, IL-1β-антагонист рецептора, суперсемейство TNF-рецептора; рецептор, чувствительный к кальцию, ароматаза, ингибитор 1с-циклинзависимой киназы [78, 85]. Их продукты включены в метаболизм или структуру кости. Ассоциативные исследования были выполнены с костными фенотипами, чья наследственность не была четко подтверждена (костная потеря и переломы позвоночника). Кроме того изучены некандинатные гены, включая HLA DRB1 и аполипопротеин Y [19, 73, 84].

Интенсивно изучалось влияние полиморфизма генов рецептора витамина D (PВД) на кальциевый гомеостаз. Было показано, что уровень остеокальцина у ВВ индивидуумов был значительно выше, чем у тех, кто имел bb-генотип. При bb-генотипе была выявлена большая МПК. Механизм, при кото-

ром любые изменения в аллелях РВД могут приводить к изменениям кальциевого и костного гомеостаза, неясен. Более того, в настоящее время нельзя признать доказанной связь гена РВД с развитием такого заболевания, как остеопороз. В двух больших исследованиях sibсов никаких данных, свидетельствующих о сцеплении фенотипов МПК с РВД- локусом на 12q12-14, не найдено [62].

Взаимосвязь этих генов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта не изучена.

Коллаген типа 1 альфа1 (COL1a1) совместно с коллагеном типа 1a2 (COL1a2) составляет коллаген кости, который является главным структурным белком костного скелета. Мутации в COL1a1 и COL1a2 вызывают моногенную болезнь, так называемый незавершенный остеогенез или osteogenesis imperfecta. В немногочисленных исследованиях не выявлено связи полиморфности интронной части генов COL1a1 и COL1a2 с фенотипами костной массы [78]. В то же время имеются сведения, что s-аллель или ss-генотип связаны с риском развития остеопении или возникновения переломов [64, 81, 85], риском развития кариеса [19]. Кузьмина Д.А. и соавт. изучили +12545GT полиморфизм CollA1 у детей с ХГД и сопутствующим кариесом. В результате было выявлено, что у детей с выраженным фиброзом стромы слизистой оболочки желудка по сравнению с пациентами без фиброза наиболее редко регистрируются генотипы SS (33% против 72%) и чаще – Ss (42,6% против 28%) и ss (24% против 0%) ($p=0,0004$, $C=0,58$). Различий в частотах встречаемости генотипов гена CollA1 при умеренном фиброзе по сравнению с пациентами без фиброза не выявлено. ss-Генотип +12545GT полиморфизма CollA1 обнаружен у 7,5% пациентов при декомпенсированной форме кариеса. Ss-генотип обнаружен у 53,7% против 28,3% при компенсированной форме и 11,9% у интактных. Таким образом, у носителей s-аллеля как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии имеются более выраженные изменения слизистой оболочки желудка в виде фиброза (24% и 42,6%), а также чаще встречается декомпенсированная форма кариеса (7,5% и 53,7%) [19].

Ген инсулиноподобного фактора роста (ИФР) также рассматривается как кандидатный ген развития низкой МПК. Было показано, что при мужском остеопорозе низкая концентрация

ИФР-1 связана со специфическим аллелем ИФР-1 микросателлита с характерными CA-повторами в 192 положении [71, 75, 84]. В другой работе [70] этот генотип ассоциировался с низким уровнем ИФР-1 в сыворотке у 85 мальчиков и девочек пубертатного возраста. Однако эти данные не были подтверждены в исследованиях японских авторов [74]. В настоящее время продолжается отбор новых кандидатных генов. Интересно, что наиболее распространенный в Японии (более 75% населения) bb-генотип РВД давал более выраженный ответ, чем гетерозиготы, которые либо слабо реагировали, либо прием лекарств ухудшал состояние скелета. В другом исследовании реакция на прием витамина D варьировала с соответствием с генотипом РВД [75, 88, 90].

Таким образом, процесс формирования низкой минеральной плотности костной ткани остается все еще недостаточно понятным. Результаты, получаемые разными группами исследователей, часто бывают противоречивы. Многофакторный процесс не может быть описан действием одних только генетических или каких-то иных детерминант. Процессы формирования кости, а так же возникновение признаков низкой минерализации контролируются сложным комплексом генетических, гормональных и внешних определяющих, которые тесно взаимодействуют между собой. Поскольку костный гомеостаз регулируется многими компонентами, управляющими ростом и прочностью кости, генетический контроль должен осуществляться множеством генов, имеющих различное значение, в течение жизни индивидуума. Между тем комплексное и наиболее прогностически неблагоприятное влияние сочетания генов как на костные ткани и ткани зуба, так и на органы желудочно-кишечного тракта не описано. Единичные работы посвящены ассоциации кандидатных генов, связанных с низкой минерализацией костной ткани при ХГД. В литературе практически нет данных, отражающих взаимосвязь особенностей клинического течения и морфологической картины ХГД с процессами формирования скелета и ремоделирования костной ткани у детей [5, 21]. Изучение этих вопросов – дело ближайшего будущего.

По вопросам использованной авторами литературы обращайтесь в редакцию.