

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

**На правах рукописи**

**СЛОХОВА НАИДА КАСПОЛАТОВНА**

**МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И СИНТЕЗ  
ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-  
КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

14.01.04 – внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
**доктор медицинских наук**  
**Тотров Игорь Николаевич**

Владикавказ, 2015 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1.Остеопороз .....	8
1.2.Кальциевый гомеостаз.....	11
1.3.Участие витамин D и его метаболитов в кальциевом гомеостазе и функционировании костной ткани.....	13
1.4. Патогенетические механизмы развития хронического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки .....	19
1.5.Изменения минеральной плотности костной ткани при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.....	27
1.6. Современные методы лечения остеопороза.....	32
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Общая клиническая характеристика больных .....	37
2.2. Методы исследования.....	41
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	47
3.1. Состояние минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.....	47
3.2. Содержание кальция в сыворотке крови у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.....	62
3.3. Витамин D (25(OH)D3) у больных с заболеваниями желудочно- кишечного тракта .....	63
3.4. Коррекция минеральной плотности костной ткани у больных заболеваниями желудочно-кишечного тракта.....	71
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	82
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> –	кальцитриол
25(OH)D <sub>3</sub> –	кальцидиол
12ПК –	двенадцатиперстная кишка
ГКС –	глюкокортикостероиды
ЖКТ –	желудочно-кишечный тракт
ИМТ –	индекс массы тела
КГ –	контрольная группа
МПКТ –	минеральная плотность костной ткани
ОБ –	остеобласты
ОК –	остеокласты
ОП –	остеопороз
ОЦ –	остеоциты
СМЭР –	селективные модуляторы эстрогенных рецепторов
ПТГ –	паратиреоидный гормон
ЦНС –	центральная нервная система
ЯБ –	язвенная болезнь
ЭГДС –	эзофагогастроудодегоскопия
BMD–	Bone Mineral Density (BMD=BMC/Area, г/см <sup>2</sup> )
Ca –	кальций
DXA -	Dual-energy X-ray Absorptiometry – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
Hp –	Helicobacter pylori
IL –	интерлейкины
SD –	standard deviation – стандартное отклонение
RANKL –	лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора NF-κB
RANK –	рецептор активатора нуклеарного фактора NF-κB
TNFα –	фактор некроза опухоли α
VDR –	vitamin D receptor–рецепторы к витамину D

## ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) является одним из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими процессами и сахарным диабетом занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения (Беневоленская Л.И., 2003; Рожинская Л.Я., 2000). В настоящее время в Российской Федерации ОП подвержены около 14 млн. человек, что составляет 10% населения страны (Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., 2010). Наиболее серьезными осложнениями ОП являются переломы тел позвонков и проксимального отдела бедра, приводящие к инвалидизации и высокой смертности. Так, смертность в течение первого года после перелома в различных городах России колеблется от 30 до 35%, причем из выживших 78% нуждаются в постоянном уходе спустя год после перелома и 65,5% – спустя два года (Торопцова Н.В., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., 2005; Шостак Н.А., 2006).

Серьезной медицинской проблемой является ОП, развивающиеся вследствие различных заболеваний: ревматологических, эндокринологических, онкологических, заболеваний почек и легких, органов пищеварения, а также на фоне приема некоторых лекарственных препаратов (Reginster J.Y., 2011).

В связи с ростом частоты заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) среди населения, возрастает необходимость изучения различных осложнений данной патологии, в том числе и причин развития нарушения минеральной плотности костной ткани при хронических гастритах и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (Васютин А.В., 2014).

Доказано, что такие состояния, как синдром нарушенного кишечного всасывания, гастрэктомия, хроническая патология печени и поджелудочной железы, неспецифические воспалительные заболевания толстой кишки,

приводят к изменениям костного метаболизма. Менее изученными остаются нарушения минерального обмена костной ткани при длительно текущих воспалительных заболеваниях верхних отделов ЖКТ (желудка, двенадцатиперстной кишки) (Хаустова Г.Г., 2008).

Все вышеизложенное определило цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** комплексное изучение состояния костной ткани у больных с наиболее распространенной в популяции патологией желудочно-кишечного тракта и разработка методов коррекции выявленных нарушений.

**Задачи исследования:**

1. Оценить состояние костной ткани у больных с заболеваниями ЖКТ с помощью остеоденситометрии.
2. Изучить содержание общего кальция и метаболита витамина D 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у больных с заболеваниями ЖКТ.
3. Выявить взаимосвязь нарушения кальциевого гомеостаза и состояния костной ткани у больных с заболеваниями ЖКТ.
4. Обосновать целесообразность изучения костной ткани у больных с заболеваниями ЖКТ.
5. Разработать принципы медикаментозной коррекции нарушений состояния костной ткани у больных с заболеваниями ЖКТ.

**Научная новизна:**

Впервые с применением комплекса лабораторных и инструментальных методов исследования выявлены особенности развития остеопенического синдрома у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью. Обнаруженные достоверно низкие показатели МПКТ в области Варда являются одним из ключевых факторов риска развития переломов у данной категории больных. Исследование продемонстрировало нарушение кальциевого гомеостаза уже на ранних этапах развития остеопенического синдрома у больных с заболеваниями ЖКТ.

Предложены способы коррекции МПКТ у больных с заболеваниями ЖКТ.

### **Практическая значимость работы:**

Комплекс диагностических мероприятий, включая остеоденситометрическое исследование с оценкой T- и Z-критериев, показателя BMD, а также определение содержания общего кальция и метаболита витамина D25(OH)D3 в сыворотке крови даст возможность более конкретно оценить состояние костной ткани у больных с заболеваниями ЖКТ для прогнозирования и принятия решения по коррекции выявленных нарушений костной ткани в этих группах больных. Наибольшее практическое значение имеет определение уровня метаболита витамина D25(OH)D3 в сыворотке крови параллельно с остеоденситометрией. Внедрение результатов исследования позволит дополнить методику обследования больных, страдающих хроническим гастритом и язвенной болезнью и терапию заболеваний для профилактики осложнений.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У больных с хроническим гастритом и язвенной болезнью развивается остеопенический синдром.
2. У больных с заболеваниями ЖКТ развитие остеопороза является результатом нарушения кальциевого гомеостаза.
3. Необходимо определение содержания витамина D 25(OH)D3 в сыворотке крови, а также исследование костной ткани с помощью остеоденситометрии у больных с патологией ЖКТ, для оценки состояния костного метаболизма.
4. Рекомендуются медикаментозная коррекция снижения плотности кости у больных с заболеваниями ЖКТ.

**Внедрение в практику.** Результаты исследования, представленные в диссертации, опубликованы в печатных работах, докладывались на научных и научно-практических конференциях. Основные положения исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую практику терапевтического отделения клинической больницы Северо-Осетинской государственной медицинской академии, г. Владикавказа, в работу

терапевтических и гастроэнтерологических кабинетов поликлиник РСО-Алания. Издано информационное письмо: «Коррекция минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями ЖКТ».

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены на конференции ревматологов РСО-Алания (2013г.); Северо-Кавказском съезде ревматологов г. Владикавказ (2013г.); XIII конференции молодых ученых и специалистов СОГМА, г. Владикавказ (2014г.); V международной научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» г. Владикавказ (2014г.), IV научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (2014 г.).

Апробация диссертации проведена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на совместном заседании сотрудников кафедры внутренних болезней № 1, 2, 3, 4, 5.

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, из которых 3 – из списка журналов, рекомендованных ВАК, Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 117 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 25 рисунками, состоит из введения, трех глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Список используемой литературы включает 120 отечественных и 91 зарубежных авторов

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Остеопороз

ОП - сложное многофакторное заболевание, характеризующееся медленным бессимптомным прогрессирующим снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к повышению риска переломов костей скелета (Беневоленская Л. И., 2007; Поворознюк В. В. и др., 2010). ОП относится к числу наиболее распространенных заболеваний, наряду с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, его частота увеличивается с возрастом (Reginster J.Y et al., 2003; Riggs B.I., et al., 1995). Свыше 200 млн. человек в мире страдают ОП. Причины, приводящие к развитию ОП, разнообразны. В настоящее время выделяют два основных типа ОП - первичный и вторичный. Первичный остеопороз является наиболее распространенным и составляет 85%, на долю вторичного остеопороза приходится 15% случаев (Рожинская Л.Я., 2000). Вторичный ОП можно разделить на ОП, обусловленный основным заболеванием и возникший в результате проводимого лечения (ятрогенный) (Reginster J.Y., 2011).

### Классификация остеопороза

#### **А. Первичный остеопороз**

- Постменопаузальный остеопороз (I тип)
- Сенильный остеопороз (II тип)
- Ювенильный остеопороз
- Идиопатический остеопороз

#### **Б. Вторичный остеопороз**

- заболевания эндокринной системы (эндогенный гиперкортицизм-болезнь и синдром Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, сахарный диабет (инсулинозависимый), гипопитуитаризм);
- ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит);

- заболевания органов пищеварения (мальабсорбция, хронические заболевания печени, состояние после резекции желудка);
- заболевания почек (почечный канальцевый ацидоз, хроническая почечная недостаточность, синдром Фанкони);
- заболевания крови (миеломная болезнь, талассемии, системный мастоцитоз, лейкозы, лимфомы);
- другие заболевания и состояния (длительная иммобилизация, овариоэктомия, хронические обструктивные заболевания легких, нервная анорексия, нарушение питания, трансплантация органов и др.);
- генетические нарушения (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, гомоцистеинурия и лизинурия и др.);
- медикаменты (кортикостероиды, иммунодепрессанты, антиконвульсанты, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, алюминийсодержащие антациды, гормоны щитовидной железы).

Данная классификация была принята на заседании президиума Российской ассоциации по остеопорозу в январе 1997 года. В Международной классификации болезней X пересмотра различают ОП с патологическими переломами костей и ОП без патологических переломов.

По морфологическим критериям выделяют: трабекулярный, кортикальный и смешанный ОП.

По метаболической активности: ОП с высоким костным обменом, с низким уровнем метаболизма костной ткани и с нормальными показателями костного метаболизма.

Для понимания патогенеза ОП фундаментальное значение имеют представления о нормальной структуре костной ткани.

Костная ткань является разновидностью соединительной ткани, которая наряду с хрящевой образует скелетную систему. Скелет состоит на 80% из кортикальной (компактной) и на 20% губчатой (трабекулярной) кости, являющейся метаболически наиболее активной (Беневоленской Л.И. , 2003). Внешняя часть кости представлена кортикальной (компактной) костью,

а внутренняя - губчатой (трабекулярной). Компактное вещество хорошо развито в тех костях и их частях, которые выполняют функцию опоры и движения, например из него построено тело длинных трубчатых костей. Компактное вещество вносит основной вклад в прочность кости, но характеризуется невысокой скоростью метаболических процессов. Губчатое вещество образовано множеством трабекул, которые располагаются по направлениям максимальной нагрузки. Им образованы эпифизарные утолщения трубчатых костей, а также короткие плоские кости (Никитинская О.А., 2010).

В позвоночнике распределение костной ткани происходит следующим образом. Позвонок состоит из тела и дуг. Тело его напоминает трубчатую кость, в центре которого расположено губчатое вещество, окруженное тонким кортикальным слоем и хрящевыми пластинками, составляющими единое целое с межпозвоночными дисками. Дуги позвонков главным образом состоят из кортикального слоя и небольшого количества губчатого вещества (Насонов Е.Л и др., 1997).

Создают, меняют и контролируют костную ткань остеобласты (ОБ), остеокласты (ОК), остециты (ОЦ).

ОБ-крупные клетки с базофильной цитоплазмой, развивающиеся из стромальных клеток костного мозга, основной функцией которых является синтез белков костной ткани (коллаген, протеогликаны) и осуществление процесса остеогенеза (Kitamura K. et al., 2010; Suda T. et al., 2001; Thirunavukkarasu K. et al., 2000; Raggatt L.J., 2010).

ОК-гигантские многоядерные клетки, аналоги макрофагов, развивающиеся из клеток предшественников мононуклеарных лейкоцитов, основная функция которых - резорбция кости (Suda T., 1999; Valverde P, 2005, Сагаловски С., 2012).

ОЦ-метаболически малоактивные костные клетки, которые происходят из остеобластов, осуществляющие транспорт питательных веществ и минералов в костной ткани (Nakashima K., 2002; Braidman I.P. et al., 1995).

Межклеточное вещество (костный матрикс) костной ткани состоит из: основного вещества и волокон, в которых содержатся соли кальция. Волокна состоят из коллагена I типа и складываются в пучки. Основное вещество костной ткани состоит из гликозаминогликанов и протеогликанов. Соли кальция образуют кристаллы гидроксиапатита, обеспечивая прочность костей, фосфорнокислые соли кальция одновременно являются депо кальция и фосфора в организме (Беневоленская Л. И., 2007).

Минеральные вещества кости представлены главным образом кальцием и фосфором, входящие в состав гидроксиапатитов (Аврени А.С. и др., 2000; Kanis J.A. 1994).

Костная ткань представляет собой сложную динамическую структуру, обладающей способностью к постоянной регенерации. Пик костной массы достигается к 28-30 годам, после регенерация костной ткани происходит благодаря процессу ремоделирования кости, который продолжается на протяжении всей жизни, и каждые 10 лет приводит к полной замене «старого» скелета на новый (Manolagos S.C., 2000; Raisz L.G., 1999). Способность костной ткани к самостоятельному ремоделированию способствует не только адаптации и обновлению, но и заживлению микропереломов и трещин (Лесняк О.М., 2010).

## **1.2. Кальциевый гомеостаз**

Кальций является главным субстратом для минерализации костей, он играет одну из главных ролей в формировании скелета человека.

Кальций – жизненно важный микроэлемент человеческого организма, принимающих участие в регуляции физиологических и биохимических процессах. У здорового взрослого человека в организме содержится около 1-2 кг кальция, 99% которого находится в скелете в форме гидроксиапатита, а 1% - во внеклеточной жидкости и в мягких тканях (Рожинская Л.Я., 2000).

Установлено, что ионизированный кальций ( $\text{Ca}^{2+}$ ) является физиологически активной формой кальция, которой принадлежит

центральная роль в регуляции многих клеточных функций, концентрация которого в сыворотке крови строго регулируется рядом физиологических механизмов. Кальций костной ткани непрерывно обменивается с кальцием внеклеточной жидкости. Концентрация кальция во вне- и внутриклеточной жидкости поддерживается в очень узких пределах, что жизненно важно для нормального функционирования физиологических систем (Talmage D.W., 2007; Talmage R.V., 2009).

Кальций поступает в плазму вследствие его всасывания в тонком кишечнике и резорбции кости, а покидает внеклеточную жидкость в секрете желудочно-кишечного тракта, путем отложения в костной ткани и через почки (Ермакова И.П., 2000, 2002; Шепелькевич А.П., 2003).

В среднем здоровые взрослые люди потребляют 800-1000 мг кальция, при этом кишечная абсорбция его составляет 160-200 мг (20% потребляемого кальция). Абсорбция кальция происходит в двенадцатиперстной кишке и верхней трети тощей, одновременно определенное количество данного иона экскретируется в подвздошной кишке (Фомина Л.А., 2004, Волков М. М., 2010)

Концентрация кальция регулируется тремя основными гормонами – ПТГ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и кальцитонином (за счет механизмов обратной связи – feedback) (Minkoff J.R., 1985; Van Pottelbergh I. et al., 2004).

Паратиреоидный гормон (ПТГ) – полипептид, образуется в главных клетках щитовидных желез, является наиболее важным регулятором концентрации кальция в сыворотке крови, а также мощным активатором костной резорбции. Кишечник, печень и кости являются для него органами – мишенями (Кэттайл В.М., 2001; Лазебник Л.Б. и др., 2004).

ПТГ регулирует уровень кальциемии напрямую – за счет усиленной резорбции кости и увеличения кишечной абсорбции кальция в кишечнике, за счет повышения концентрации кальцитриола ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) и усиления почечной канальцевой резорбции кальция (Ahmed M. et al., 2003; Neer R.M. et al., 2001).

Активный метаболит витамина D -  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (D-гормон, кальцитриол) как и ПТГ действует на кишечник, печень и почки. Его эффекты распространяются на дифференцировку и активность ОК и ОБ, процесс минерализации, кишечную абсорбцию кальция и его реабсорбцию в почках. Более подробно D-гормон будет рассматриваться в следующей главе (Basha V. et al., 2000).

Третьим кальциемическим гормоном является кальцитонин (КТ), который ингибирует костную резорбцию и является положительным регулятором кальциевого гомеостаза. Все его эффекты реализуются за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, обнаруженными в костной ткани, органах ЖКТ, почках, а также в ЦНС (Шварц Г.Я., 2002).

Кальцитонин секретируется С-клетками щитовидных желез. Обладает гипокальциемическим действием за счет уменьшения костной резорбции, а также, возможно, за счет уменьшения абсорбции кальция в кишечнике, снижения реабсорбции кальция в почках (Насонов Е.Л., 1998).

По-видимому, поражение одного из 3-х органов-мишеней может нарушить функциональную активность другого органа и приводить к патологическим изменениям кальциевого гомеостаза, что играет роль в развитии патологии костной ткани.

### **1.3. Участие витамина D и его метаболитов в кальциевом гомеостазе и функционировании костной ткани**

Витамин D и его метаболиты относятся к группе жирорастворимых витаминов, с одной стороны регулируют фосфорно-кальциевый обмен, а с другой – контролируют процессы ремоделирования и минерализации костной ткани (Казюлин А.Н., 2007).

Термином «витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению природных и синтетических форм витамина D:

-Витамин D1 –вещество, содержащееся в жире из печени трески, представляющее собой соединение эргокальциферола и люмистерола в соотношении 1:1;

-Витамин D2- эргокальциферол, образующийся из эргостерола под действием солнечного света главным образом в растениях; представляет собой наряду с витамином D3, одну из наиболее распространенных природных форм витамина D;

-Витамин D3- холекальциферол, образующийся в организме животных и человека под действием солнечного света из 7-дегидрохолестерина; именно его рассматривают, как «истинный» витамин D;

-Витамин D4-дигидротахистерол (22,23-дигидроэргокальциферол);

-Витамин D5-ситокальциферол, образуется из 7-дегидроситостерола.

Витамин D2 (эргокальциферол) – образуется в клетках растений из эргостерола, поступает в организм человека в относительно небольших количествах – не более 20-30% от потребности. Основными его поставщиками являются продукты из злаковых растений, рыбий жир, сливочное масло, маргарин, молоко, яичный желток и др. Всасывание его происходит в двенадцатиперстной и тощей кишке в присутствии желчных кислот. Метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с метаболитами витамина D3 действием (Новиков П. В., 2006)..

Витамин D3 (холекальциферол) образуется непосредственно в организме человека из предшественника – провитамина D3 (7-егидрохолестерина), находящегося в мальпигиевом и базальном слое эпидермиса кожи в ответ на коротковолновое ультрафиолетовое облучение спектра В (290-315 нм) под влиянием температуры тела в результате фотохимической реакции раскрытия кольца В стероидного ядра (Рахит и гиповитаминоз..., 2011; Захарова и др. 2013)

Холекальциферол образуется в организме позвоночных животных, в связи с чем играет значительно большую роль в процессах жизнедеятельности человека, чем поступающий в небольших количествах с

пищей витамин D<sub>2</sub>. Существуют различные факторы, от которых зависит уровень синтеза витамина D<sub>3</sub>: пигментация кожи, широта расположения региона, продолжительность светового дня, времени года, погодных условий, площади кожного покрова, не прикрытого одеждой.

Сам по себе витамин D биологически неактивен, реализация его биологических эффектов возможна после метаболических превращений его в печени до 25(OH)D<sub>3</sub> и в почках до 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, который является конечным и активным метаболитом витамина D и по своему действию приравнивается к гормонам (D-гормон). Это стероидный гормон с эндокринным, паракринными и аутокринным эффектом.

Первая реакция гидроксилирования осуществляется преимущественно в купферовских клетках печени (до 90%) при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы с образованием прогормональной формы - (25-гидроксихолекальциферол - 25(OH)D<sub>3</sub>) кальцидиола (Holik M.F. , 2007). Проводимые исследования показали, что гидроксилирование витамина D<sub>3</sub> в печени - это полностью субстратзависимый процесс, который не подвержен каким-либо внепеченочным регулирующим факторам (Winsloe C.,2009). Реакция 25-гидроксилирования протекает быстро и ведет к повышению уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови. Кальцидиол – основной циркулирующий метаболит холе- и эргокальциферола, по концентрации которого можно судить о содержании в организме всех форм витамина D, наиболее высокое его содержание в организме бывает летом (Raisz L.G., 2005). Кальцидиол может аккумулироваться в жировой и мышечной ткани, создавая депо запаса с неопределенным сроком существования. Последующая реакция 1 $\alpha$ -гидроксилирования 25(OH)D<sub>3</sub> протекает в клетках проксимальных отделов канальцев коры почек при участии митохондриального фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы с образованием метаболически активных гормональных форм: 1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; называемый также D-гормоном, кальцитриолом) и альтернативного метаболита 24,25(OH) (Binkley N.,2010).

Аналогичным превращениям – с образованием 25-гидроксиэргокальциферола в печени и 1,25-дигидроксиэргокальциферола в почках - подвергается и витамин D<sub>2</sub>.

В частности, регуляция синтеза 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в почках является непосредственной функцией паратиреоидного гормона (ПТГ), концентрация которого, в свою очередь, зависит от уровня самого активного метаболита витамина D<sub>3</sub> (кальцитриола), а также концентрация кальция и фосфора в плазме крови. Кроме того, активирующее влияние на 1 $\alpha$ -гидроксилазу и процесс 1 $\alpha$ -гидроксилирования оказывают и другие факторы, к числу которых относятся половые гормоны (эстрогены и андрогены), кальцитонин, пролактин, гормон роста (через ИПФР-1) и др.; ингибиторами 1 $\alpha$ -гидроксилазы являются 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и ряд его синтетических аналогов, глюкокортикостероидные (ГКС) гормоны и др. (Sherrard D.J., 2009).

Все перечисленные компоненты метаболизма витамина D, а также рецепторы к витамину D (VDR) осуществляют поддержание минерального гомеостаза. Кроме того, за счет геномных и внегеномных механизмов витамин D принимает участие в поддержании адекватной минеральной плотности костей, метаболизме липидов, ингибировании клеточной пролиферации, стимуляции дифференцировки клеток, апоптозе и ангиогенезе, регуляции уровня артериального давления, росте волос, иммуномодулирующем и противовоспалительном действии (Шкерская Н. Ю., 2013; Значение дефицита..., 2013; De Luca H. F., 2001; Horoon M., 2012; Kamen D.L., 2010; Mathieu C., 2002; Scharla S. H., 2005; Muehleisen B., 2013; VitaminD..., 2009, 2010, 2012, 2013; Reinholz M., 2012).

Одной из основных функций витамина D является поддержание кальциевого гомеостаза, которая осуществляется на уровне трех органов-мишеней: кишечника, почек и скелета.

Важнейшими реакциями, в которых 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> участвует как кальцемический гормон, являются абсорбция кальция в ЖКТ и его реабсорбция в почках. D-гормон усиливает кишечную абсорбцию кальция в

тонком кишечнике за счет взаимодействия со специфическими VDR–представляющими собой X–рецепторный комплекс ретиноевой кислоты, ведущего к экспрессии в кишечном эпителии кальциевых каналов (Шварц Г.Я., 2005). В кишечных энтероцитах активация VDR сопровождается анаболическим эффектом – повышением синтеза кальбидина – кальций–связывающего белка, который выходит в просвет кишечника, связывает  $Ca^{2+}$  и транспортирует их через кишечную стенку в лимфатические сосуды и затем в сосудистую систему. Об эффективности данного механизма свидетельствует тот факт, что без участия витамина D лишь 10–15% пищевого кальция абсорбируется в кишечнике. Взаимодействие между  $1\alpha,25$ –дигидроксивитамином D3 и VDR повышает эффективность кишечной абсорбции  $Ca^{2+}$  до 30–40%, т.е. в 2–4 раза (Шварц Г. Я., 1998).

Почки играют важнейшую роль в поддержании минерального гомеостаза, обеспечивают контроль уровня кальция в плазме крови, который зависит от витамина D. Активные производные витамина D (главным образом кальцитриол) входят в число факторов, контролирующих механизм реабсорбции ионов кальция в почечных канальцах. Почки содержат большое количество VDR, что определяет их чувствительность к действию кальцитриола. Также, синтезируя  $1\alpha$ -гидроксилазу, превращают  $25(OH)D$  в кальцитриол.

В костной ткани кальцитриол связывается с рецепторами ОБ, вызывая повышение экспрессии RANKL, затем остеобластный RANKL взаимодействуя с рецептором RANK преостеокластных форм, индуцирует их созревание в зрелые остеокласты. В процессах костного ремоделирования зрелые ОК резорбируют кость, что сопровождается выделением фосфора и кальция из минерального компонента (гидроксиапатита), тем самым обеспечивая поддержание уровня  $Ca^{2+}$  и фосфора в крови. В свою очередь, адекватный уровень кальция и фосфора необходим для нормальной минерализации скелета (Nakozaki A., 2010) .

Еще один анаболический эффект кальцитриола на костную ткань, происходит при его повышении в крови, стимулируя активность 24-гидроксилазы, которая увеличивает образование другого активного метаболита - 24,25(OH)2D3. Этот метаболит участвует в процессах заживления микропереломов и формировании микромозолей в костях и, соответственно, способствует повышению плотности и прочности костной ткани (Feldman D. et al., 1997, Руководство по ..., 2003).

Согласно современным критериям, гиповитаминоз D определяется при уровне 25(OH)D в сыворотке крови 100 нмоль/л (40 нг/мл), D-витаминная недостаточность – при 50 нмоль/л, а D-дефицит – при уровне <25 нмоль/л (10 нг/мл) (Holick M.F., 2005; Bischoff-Ferrari H.A., 2006).

25(OH)D является единственным метаболитом витамина D используемого для определения его содержания в организме. 25(OH)D имеет период полураспада около 2-3 недель и включает в себя, как витамин D полученный из продуктов питания, так и витамин D вырабатываемый в коже после пребывания на солнце. Хотя 1,25(OH)2D3 и является биологически активной формой витамина D, но сывороточное его содержание не дает никакой информации о статусе витамина D в организме и часто является нормальным или даже повышенным вследствие вторичного гиперпаратиреоза, который связан с дефицитом витамином D (Holick M. F., 2006, 2009; Bouillon R., 2001). Кроме того, период полураспада 1,25(OH)2D3 составляет 4-6 часов, количество циркулирующих молекул данного метаболита в тысячу раз меньше, чем молекул 25(OH)D (Коррекция недостат...., 2014).

Различают два основных типа дефицита D-гормона, называемый «синдромом D-недостаточности» (Шварц Г.Я., 2005; Holik M. F., 2007). Первый из них обусловлен дефицитом/недостаточностью витамина D3-природной прогормональной формой. Этот тип дефицита витамина D связан как с недостаточным поступлением этого витамина с пищей, так и с недостаточным пребыванием на солнце, что снижает образование

природного витамина в коже и ведет к снижению уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови (Дедух Н.В., 2001). Последствиями этого типа дефицита витамина D являются снижение абсорбции и уровня кальция, а также повышения уровня ПТГ в сыворотке крови (вторичный гиперпаратиреоз), нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани (Насонов Е.Л., 1998).

Второй тип дефицита витамина D не всегда определяется снижением продукции D-гормона в почках (может быть нормальное, либо слегка повышенное его содержание в сыворотке крови), но характеризуется снижением его резистентности к гормону (Binkley N., 2006).

Снижение почечной продукции 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> наблюдается при дефиците половых гормонов, заболеваниях почек, сахарном диабете, у лиц пожилого возраста, под влиянием применения ГКС (Kogawa M., 2010).

Развитие резистентности к 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> обусловлено снижением числа VDR в тканях-мишенях (кишечнике, почках, скелетных мышцах). Снижение выработки витамина D<sub>3</sub> ведет к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, т.к. проведение импульсов с двигательных нервов на поперечнополосатую мускулатуру и сократимость последней является кальцийзависимыми процессами. Дефицит витамина D приводит к нарушению двигательной активности, координации движений и, как следствие, повышает риск переломов (Корж Н.А., 2010, 2011; Струнина М.В., 2010).

Дефицит витамина D - важное звено в патогенезе ОП. Большое количество проведенных клинических исследований показали, что адекватный уровень 25-гидроксиолекальциферола в сыворотке крови повышает МПКТ и снижает риск переломов (Ryan, J.W, 2013).

#### **1.4. Патогенетические механизмы развития хронического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки**

Хронический гастрит – хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, характеризующееся ее клеточной инфильтрацией, нарушением физиологической регенерации и вследствие этого атрофией железистого эпителия, кишечной метаплазией, расстройством секреторной, моторной и инкреторной функций желудка (Григорьев П. Я., 2004).

Заболевание широко распространено и встречается более чем у половины всего взрослого населения. Самой частой причиной хронического гастрита является *Helicobacter pylori* (Hр). Хеликобактерии – микроаэрофильные, грамотрицательные бактерии, имеющие изогнутую S-образную или слегка спиралевидную форму. Бактериальная клетка покрыта гладкой оболочкой, один из полюсов имеет от 2 до 6 мономерных жгутиков. Хеликобактерии продуцируют ряд ферментов: уреазу, щелочную фосфатазу, глюкофосфатазу, протеазу, муциназу, фосфолипазу, супероксиддисмутазу, а гемолизин, вакуолизирующий цитотоксин, белок, ингибирующий секрецию соляной кислоты, и белки-адгезины.

Благодаря своему строению и продуцированию вышеуказанных веществ, хеликобактерии способны преодолевать защитные барьеры в полости желудка, прикрепляться к клеткам желудочного эпителия, колонизировать слизистую оболочку желудка, повреждать ее и вызывать развитие хронического гастрита.

Хронический гастрит обусловленный Hр составляет около 90% всех видов хронического гастрита.

Доказано, что с персистенцией Hр связано более 90% язв двенадцатиперстной кишки и более 80% язв желудка. (Аруин Л.И., 2002; Осадчук М.М., 2012).

Хронический хеликобактерный гастрит локализуется вначале в антральном отделе, затем по мере прогрессирования заболевания вовлекают в патологический процесс тело желудка или весь желудок.

Известно, что в желудке присутствует мочевины, проникающая из кровяного русла путем пропотевания через стенку капилляров. Под влиянием фермента уреазы хеликобактерии из мочевины образуют аммиак, который нейтрализует соляную кислоту желудочного сока и создает вокруг Нр локальную щелочную среду, что является весьма благоприятным для ее существования.

Также под влиянием муциназы, выделяемой Нр, происходит разрушение белка муцина, содержащегося в желудочной слизи, вследствие чего вокруг Нр формируется зона локального снижения вязкости желудочной слизи. После Нр из просвета желудка легко проникают в слой защитной слизи и адгезируются на покровно-ямочном эпителии антрального отдела желудка. Далее проходя через слой защитной слизи достигают слизистую оболочку, выстланную слизеобразующими эпителиальными клетками, а также эндокринными клетками, вырабатывающими гастрин и соматостатин.

Только на поверхности слизеобразующих клеток цилиндрического эпителия есть рецепторы для адгезинов Нр.

Адгезины Нр связываются рецепторами желудочного эпителия. Эта связь и расположение Нр на поверхности слизистой оболочки желудка, оказывают повреждающее влияние на эпителиальные клетки. Хеликобактерии интенсивно размножаются, заселяют слизистую оболочку антрального отдела желудка и вызывают ее воспаление (отек, уплощение эпителия, нейтрофильная инфильтрация), снижение защитной функции слизистой оболочки желудка и нарушение процессов регенерации.

На поздней стадии хронического гастрита-диффузного атрофического пангастрита Нр не обнаруживаются, что обусловлено атрофией желез и трансформацией желудочного эпителия в кишечный, лишенный рецепторов к адгезинам хеликобактера (Гребенев А. Л., 1997; Ивашкин В.Т., 2008, 2009; Исаков В.Н., 2003).

Язвенная болезнь - хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, основным

признаком которого является образование дефекта (язвы) в стенке желудка или 12-перстной кишки, проникающего - в отличие от эрозии- в подслизистый слой.

В патогенезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки основное значение имеет нарушение равновесия между повреждающими (агрессивными) и защитными факторами.

Факторы защиты являются:

1.Резистентность слизистой оболочки к действию агрессивных факторов. Она включает защитный слизистый барьер и активную регенерацию поверхностного эпителия. Основной задачей этого слоя является создание защитного барьера против проникновения водородных ионов и пепсиногена внутрь слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. Под слоем защитного геля находятся бикарбонаты, которые также противодействуют проникновению ионов водорода в слизистую оболочку желудка.

2.Антродуоденальный кислотный тормоз, механизм которого заключается в том, что при снижении уровня рН желудочного сока до 2,5-2 и меньше включаются механизмы, ингибирующие продукцию соляной кислоты и препятствующие эвакуации кислого содержимого в 12-перстную кишку.

3.Адекватное кровоснабжение слизистой – которое является обязательным условием для нормальной регенерации эпителия, состояния защитного слизистого барьера и резистентности слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки.

4. Нормальное содержание простагландинов в стенке слизистой оболочке желудка. Простагландин E2 способствует защите слизистой оболочки желудка посредством угнетения активности париетальных клеток, стимулирования секреции слизи и бикарбонатов, увеличения кровотока в слизистой оболочке, снижения обратной диффузии водородных ионов и ускорения клеточного обновления.

5. Иммуная защита. При ЯБ выявляется дефицит секреторного IgA, выполняющего защитную функцию в отношении слизистых оболочек, а также признаки выраженной депрессии местного гуморального иммунитета (снижение IgG и IgA в слюне), дисбалансе общего гуморального иммунитета (повышение IgG в сыворотке крови) и понижение неспецифической резистентности организма (снижение фагоцитарной функции нейтрофилов) (Барановский Н. И., 2010, Гастроэнтерология и гепатология, 2009; Комаров Ф. И., 2010; Чернин В.В., 2010).

К факторам агрессии относятся:

1. Усиление воздействия ацидо-пептического фактора, связанное с увеличением массы секреторных клеток и увеличение продукции соляной кислоты и пепсина.
2. Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и 12-перстной кишки.
3. *Helicobacter pylori*.

Важно отметить, что многие из вышеуказанных факторов агрессии и защиты генетически детерминированы, а равновесие между ними поддерживается согласованным взаимодействием нейроэндокринной системы (Громнацкий Н.В., 2010; Лопатина В.В., 2011; John Dell Walle, 1997; Jess P., 1995).

В последние десятилетия появляется всё больше публикаций, посвященных не только участию в патогенезе ЯБ таких «внешних» факторов агрессии, как соляная кислота, пепсин, желчь, но и роли иммунных нарушений. В ходе многочисленных исследований иммунного статуса больных ЯБ желудка или 12-перстной кишки выявлялись отклонения в системе общего и местного иммунитета, особенно выраженные в Т-клеточном звене. Цитокины являются неотъемлемыми участниками иммунных реакций. Их регуляцией обеспечиваются пролиферация, дифференцировка, функционирование клеток, межклеточные и межсистемные взаимодействия, направление и характер иммунного ответа на

внедрение патогенов инфекционного и неинфекционного генеза. К настоящему времени значение цитокинов в процессах ульцерогенеза, повреждения, защиты и репарации слизистых оболочек желудка и 12-перстной кишки недостаточно изучено. Доказано индуцирующее действие Нр на локальный иммунный ответ, сопровождающийся повышенной выработкой провоспалительных цитокинов (Абдуллина, Е. В, 2012; Бардахчян Э. А., 2005; Мараховский Ю.Х., 1997; Соколова Г. Н., 2009; Успенский Ю.П., 2005; Slifka, M.K., 2000).

Нр обладает относительно низкой иммуногенностью, что обуславливает длительное взаимодействие микроорганизма с иммунной системой слизистых оболочек и персистенцию инфекции. Способность индуцировать воспалительный ответ различна у разных штаммов Нр и во многом определяется их стимулирующим влиянием на выработку эпителиальными клетками различных цитокинов. При персистенции Нр первыми включаются в защиту организма факторы неспецифической резистентности-фагоциты и мононуклеарные клетки. Попадая в организм Нр вырабатывает и выделяет вещества, которые распознаются соответствующими рецепторами на поверхности фагоцитов, приводя к их активации, миграции в очаг воспаления и появлению полиморфноядерной инфильтрации слизистой оболочки (Андерсен Л., 1999; Пасечников В.Д., 2000).

Кроме этого, Нр стимулирует продукцию желудочным эпителием и активированными макрофагами провоспалительного цитокина - интерлейкина 8 (IL -8). Важную роль в запуске и стимуляции продукции IL - 8 играет липополисахарид клеточной стенки Нр (Особенности цитокинового..., 2002; Role of...,1997).

Большинство авторов полагает, что IL-8 играет важную роль в развитии Нр - ассоциированных заболеваний (Кононов А.В., 2006).

По данным одних авторов говорится, что секреция IL-8 в супернатантах клетках антральных биоптатов у Нр – положительных

пациентов была выше, чем у Нр - негативных, но разница не достигала статистически достоверного уровня. Другие авторы нашли корреляцию между плотностью обсеменения желудка Нр и гистологической активностью антрального гастрита. Y. Yamaoka et.al. (1997) подтвердили данную связь и отметили, что имеется также ассоциация между уровнем ИЛ-8 и степенью обсемененности Нр тела желудка. Эти результаты подтверждают и другие исследования, выявившие наличие более высокой экспрессии гена ИЛ-8 и продукцию данного цитокина желудочным эпителием слизистой оболочки антрального отдела у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки по сравнению с аналогичными параметрами пациентов, страдающих только Нр – ассоциированным гастритом.

После успешно проведенной эрадикационной терапии, в течение месяца после завершения лечения, у пациентов отмечается достоверное снижение продукции ИЛ-8 клетками гастродуоденальной слизистой, сопровождающееся редукцией воспалительного клеточного инфильтрата, более выраженное у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (Meyer F., 2000).

Индукция синтеза ИЛ-1 может быть вызвана целым рядом биологически активных веществ. Так, липополисахарид клеточной стенки клеточной стенки Нр стимулирует его продукцию макрофагами и эпителием гастродуоденальной слизистой оболочки, уреазой Нр активировала моноциты к синтезу различных цитокинов, включая ИЛ-1 $\beta$ . Ингибирующим влиянием на синтез ИЛ-1 $\beta$  обладают противовоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13. Одним из наиболее важных биологических действий ИЛ-1 $\beta$  является активация лимфоцитов (Role of...,1997; Opal S.M., 2000).

Патогенетическая роль ИЛ-1 $\beta$  в кислотозависимых заболеваниях неоднозначна. С одной стороны, он индуцирует повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, с другой уменьшает влияние иных неблагоприятных факторов и участвует в репаративных процессах (Чернин, В. В., 2010; Кононов А.В., 2006). Исследования

концентрации IL-1 $\beta$  в крови пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и луковицы 12-перстной кишки, показали повышение его содержания во время обострения заболевания с последующей нормализацией показателя. Кроме того, IL-1 $\beta$  участвует в процессах цитопротекции и репарации гастродуоденальной слизистой оболочки, что является важной функцией. Вместе с другими цитокинами – через активацию фагоцитов - IL-1 $\beta$  приводит к очищению язвы от некротических масс началу восстановительных процессов с образованием рубца. Рассматриваемый цитокин индуцирует секрецию простагландина E2 (PGE2) макрофагами. Этот простагландин обладает цитопротективным эффектом, снижает кислотопродукцию, стимулирует образование защитной слизи, бикарбонатов, улучшает кровоток, стимулирует пролиферацию эпителия слизистой оболочки желудка и тормозит излишнюю выработку IL-1 $\beta$ .

Липополисахарид клеточной стенки H<sub>2</sub> и уреазы H<sub>2</sub>, стимулируют продукцию другого противовоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), синтезируемого активированными фагоцитами, лимфоцитами, естественными киллерами, эпителием. При H<sub>2</sub>-колонизации слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки TNF $\alpha$  оказывается вовлеченным в развитие ее воспалительных изменений и повреждения эпителия через экспрессию хемокина IL-8 эпителиальными клетками. У H<sub>2</sub> – инфицированных лиц обнаруживается достоверное повышение продукции TNF $\alpha$  клетками гастродуоденальной слизистой наряду с другими провоспалительными цитокинами. Более того, TNF $\alpha$ - синтезирующие клетки обнаруживаются только у H<sub>2</sub> –инфицированных лиц.

По данным Meyer F. (2000) et al. бактериальные продукты H<sub>2</sub> (в том числе уреазы) оказывают ингибирующее влияние на продукцию IL-2 моноцитами крови, индуцируют снижение митоген-стимулированной пролиферации лимфоцитов крови. Вместе с тем, имеются данные, что уреазы H<sub>2</sub> индуцирует экспрессию поверхностных рецепторов IL-2 моноцитами крови. При H<sub>2</sub>-инфицировании достоверно увеличивается

также продукция растворимых рецепторов IL-2 клетками слизистой оболочки желудка, коррелируя со степенью выраженности воспаления, причем у больных ЯБ по сравнению с неязвенниками это повышение более выражено.

По мере перехода Нр-инфекции в хроническую фазу, меняется профиль Т-клеточного ответа, в составе Т-клеточного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки начинают преобладать Т-хелперы 2-го типа, секретирующие IL-4 и IL-6. Эти цитокины оказывают тормозящее влияние на пролиферацию лимфоцитов в собственной пластинке и крови, а также обуславливают переход антигенспецифических В-лимфоцитов в IgG-продуцирующие плазматические клетки.

IL-4 также оказывает ингибирующее действие на экспрессию и освобождение провоспалительных цитокинов, включая IL-1, TNF $\alpha$ , IL-8, макрофагальный воспалительный белок MIP-1 $\alpha$ , подавляет цитотоксическую активность макрофагов. Кроме того, стимулирует синтез противовоспалительного цитокина IL-1Ra.

Внедрение Нр – инфекции в слизистую оболочку желудка, изменяя иммунный ответ организма, который приобретает провоспалительный характер, а образующиеся провоспалительные цитокины усиливают продукцию гастрина и гистамина, при этом резко нарастает кислотность желудочного сока и создаются условия для образования язвы (Остатин А.А., 2004; Матвеева Л.В., 2013).

Таким образом, язвенная болезнь – это многофакторное заболевание и в ее патогенезе принимают участие генетические особенности макроорганизма, внешнесредовые факторы, а также инфицирование слизистой оболочки желудка Нр.

### **1.5. Изменения минеральной плотности костной ткани при заболеваниях желудочно-кишечного тракта**

Развитие остеопенического синдрома у больных с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и 12-перстной кишки изучено недостаточно, а имеющиеся данные носят противоречивый характер.

Известно, что одной из причин развития остеопенического синдрома при заболеваниях ЖКТ является дефицит кальция и витамина D, их концентрация зависит как от поступления с пищей, так и от эффективности абсорбции (Бойко Е. В., 2010; Трифонова Е. Б., 2012; Турбина М. В., 2012; Bernstein, C. N. et al., 2003, 2003; Lim W.C et al., 2005). Абсорбция кальция происходит в двенадцатиперстной и тощей кишках, а при их исключении из пассажа – в подвздошной кишке. Установлено, что кальций хорошо абсорбируется в форме цитрата, карбоната, лактата, глюконата и хлорида, плохо – в форме фосфата, фитата и оксалата. Всасывание, секреция и реабсорбция кальция в желудке и кишечнике является важными компонентами гомеостаза их в организме. Важным фактором, определяющим активность процесса всасывания кальция не только содержание их в поступающих пищевых веществах, но также уровень и степень активности в организме метаболитов витамина D, особенно кальцитриола, стимулирующего образование кальций-связывающего белка в энтероцитах. Воспалительные, дистрофические и атрофические изменения со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки при их патологии сопровождаются нарушением всасывания кальция, в результате чего возникает гипокальциемия, приводя к активации ПТГ, под влиянием которого увеличивается реабсорбция кальция в почечных канальцах и экскреция фосфатов, а также повышается уровень кальция в крови за счет активации костной резорбции. Происходит мобилизация кальция, депонированного в костной ткани, за счет чего поддерживается его гомеостаз в крови. На фоне хронического снижения всасывания кальция возникает вторичный гиперпаратиреодизм, что способствует активации процессов костной резорбции (Головач И.Ю. и др., 2010; Остеопороз и заболевания..., 2007; Kliempeter, M. A., 2000; Vaes, G., 2002).

Изучалось повреждающее действие высокой кислотности желудочного сока на энтероциты, способствующее нарушению процессов всасывания. В результате экспериментальных исследований выявлено снижение общей абсорбционной способности тонкой кишки у больных с язвенной болезнью, особенно в фазе обострения заболевания. Отмечается также, что в процессе лечения антацидными препаратами происходит прямое взаимодействие белка пищи и лекарственного средства. Наиболее выраженный адсорбирующий эффект регистрировался исследователями в случае применения алюминий содержащих антацидов.

Одной из важнейших физиологических функций в пищеварительной системе является моторика желудочно-кишечного тракта. Без координации моторной активности пищеварение и абсорбция осуществляться не могут. Желудочно-кишечные моторные нарушения, такие как замедление эвакуации, расстройство начального размещения пищи в желудке, изменение дальнейшей ее аккомодации, антральная гипомоторика, извращение дуоденоюнальной моторики – способствуют развитию синдрома нарушенного всасывания. Синдром нарушенного всасывания, характерен для заболеваний желудка, тонкого и толстого кишечника. По данным денситометрии у больных с синдромом нарушенного всасывания отмечается резкое снижение МПКТ, которое выражается в уменьшении массы компактного и губчатого вещества, толщины кортикального слоя.

Предполагается, что при аутоиммунном гастрите антитела к  $H^+K^+ATP$ -азе париетальных клеток желудка перекрестно реагируют на близкий по химическому строению фермент -  $H^+ATP$ -азу остеокластов, который участвует в процессе костной резорбции (Prentice A., 2006).

Описано прямое повреждающее действие *Helicobacter pylori* на участках «желудочной метаплазии» в двенадцатиперстной кишке. По литературным данным при хронических Нр – ассоциированных воспалительных заболеваниях желудка в 75-92% случаев наблюдается и вторичный хронический дуоденит, который протекая параллельно основной

патологии, усугубляет ее постепенно нарастающими явлениями атрофии слизистой оболочки 12 перстной кишки, синдромом мальабсорбции и нарушением расщепления и всасывания нутриентов, что также может сопровождаться изменением процессов костного ремоделирования и снижением костной массы (Vogunovic L., 2009).

Доказано, что результатом воздействия *Helicobacter pylori* на слизистую оболочку 12-перстной кишки является развитие воспалительных морфологических изменений, это может приводить к нарушению всасывания кальция, а значит снижение его уровня в организме.

По мнению Барышниковой Н. В. (2006, 2009) одной из причин снижения всасывания кальция при Нр - ассоциированном гастродуодените, может быть связано с повышением всасывания конкурирующего с ним никеля, который образуется в процессе деградации бактериальной уреазы в желудке.

При Нр - ассоциированном гастродуодените нарушается биоценоз ЖКТ. По данным Карсыбековой Л.М.(2002), Машкеева А.К., Шевяковой М.А., Адамовой Г.С., *Helicobacter pylori* способствует нарушению состава микрофлоры желудка и 12-перстной кишки с появлением и/или увеличением количества бактерий с патогенными свойствами и снижением нормофлоры в виде лактобацилл. Также показана взаимосвязь состояния микрофлоры кишечника и патологии гастродуоденальной зоны. В случае хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, дисбиоз кишечника встречается в 100% случаев. Выявлена зависимость выраженности дисбиоза кишечника от степени обсемененности *Helicobacter pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка, и напротив, увеличение степени обсеменённости слизистой оболочки желудка пропорционально выраженности дисбиотических изменений кишечной микрофлоры (Успенский Ю.П., 2005).

В исследованиях, проведенных под руководством Б. А. Шендерова (1998), показано участие микробиоты пищеварительного тракта в обмене

множества микроэлементов, в т. ч. кальция и фосфора. Такие микроорганизмы как *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris mirabilis*, *Citrobacter*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* могут аккумулировать на своей поверхности большое количество ионов кальция вплоть до образования.

По данным проведенных исследований детей и подростков страдающих хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью 12-перстной кишки выявлено, что данная патология сопровождается изменениями костной системы, такими как сколиоз, нарушение осанки, заболевания суставов, множественный кариес. В процессе исследования частоты остеопении было выявлено, что в группе детей и подростков страдающих хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью 12-перстной кишки остеопения встречалась чаще, чем у практически здоровых сверстников. Стоит также отметить, что степень выраженности снижения МПКТ зависит от этиологии заболевания; наибольшие изменения характерны для Нр - ассоциированного гастродуоденита и язвенной болезни. Уровень остеокальцина, являющегося специфичным и основным неколлагеновым белком кости и биохимическим маркером остеосинтеза при хроническом гастродуодените был достоверно ниже, чем у здоровых детей. Показатель же костной резорбции костной ткани  $\beta$ -Cross Laps крови детей с хроническим гастродуоденитом оказался достоверно выше, чем у здоровых детей (Струков В.Н., 2004; Гузеева О.В., 2010; Новикова В.П., 2011).

По данным проведенных исследований следует, что у данной категории больных страдающих хроническими заболеваниями желудка и 12-перстной кишки наблюдается снижение МПКТ и изменение биохимических показателей минерального и костного обмена, что свидетельствует о системном нарушении процессов моделирования и ремоделирования костной ткани (Новикова В.П., 2011; Состояние слизистой..., 2014).

Учитывая отсутствие единого мнения о взаимодействии популяционных факторов риска остеопении и роли самого заболевания в

снижении МПКТ среди населения, проблема изучения влияния заболеваний желудочно-кишечного тракта на метаболизм костной ткани на сегодняшний день остается актуальной. Данные литературы последних лет носят противоречивый характер и требуют дополнительных исследований, для решения вопроса о диагностике, лечении и профилактике остеопенического синдрома у гастроэнтерологических больных.

### **1.6. Современные методы лечения остеопороза**

В соответствии с современными требованиями, фармакологическая терапия, направленная на лечение и профилактику ОП, должна быть направлена на уменьшение или прекращение потери костной массы, предотвращение остеопоротических переломов, обеспечение увеличения МПКТ, увеличение двигательной активности и улучшать качество жизни пациента. Лечение ОП остается трудной и во многом нерешенной задачей, что обусловлено с одной стороны, многофакторностью его патогенеза и прогрессирующим течением, с другой стороны – часто «безмолвным» началом и развитием, исходом которого являются тяжелые переломы костей (Скрипникова И.А., 2009; Родионова С.С., 2008). Терапия при ОП базируется на двух принципах: патогенетическом и симптоматическом. При первом лечение направлено на подавление повышенной костной резорбции, стимуляцию костеобразования или на нормализацию обоих процессов (Лесняк О.М., 2000). При втором назначается сбалансированная диета с повышенным содержанием кальция и витамина D, дозированные физические нагрузки (ходьба, лечебная физкультура), физиотерапевтические методы и ортопедическое лечение. Патогенетическая терапия ОП включает препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, эстрогены, кальцитонин, блокатор RANKL-деносуаб), средства, стимулирующие костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды, соматотропный гормон, стронция ранелат и др.), а также

препараты многопланового действия (витамин D и его активные метаболиты, фосфаты, и др.). Это разграничение в известной мере условно, поскольку все препараты в той или иной степени влияют на оба звена ремоделирования (костную резорбцию и костеобразование).

Бисфосфонаты рассматриваются на сегодняшний день в качестве препаратов первой линии в лечении ОП. Представляют собой химически стабильные аналоги пирофосфата, связывающиеся с гидроксиапатитом на резорбтивной поверхности. Оказывают прямое действие на ОК, приводящее к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности, индукции апоптоза и, как следствие, к подавлению костной резорбции. Бисфосфонаты также стимулируют образование новой кости (Поворознюк В.В., 2013; Торопцова Н.В., 2008; Скрипникова И.А., 2000; Рожинская Л.Я., 2003; Дыдыкина, И. С., 2008; Mundy G.R., 2000; Haderslev K.V. et.al., 2000).

Наиболее эффективной терапией и профилактикой постменопаузального ОП является заместительная гормонотерапия. На фоне которой торможение резорбтивных процессов происходит уже на втором, третьем месяце лечения. При заместительной гормонотерапии возможны побочные реакции в виде задержки жидкости в организме, маточные кровотечения неясного генеза, тромболитические расстройства, почечная и печеночная недостаточность. Таким образом, при назначении заместительной гормонотерапии необходимо оценить соотношение пользы и риска индивидуально для каждой пациентки (Торопцова, Н.В. и др., 2005).

В настоящее время появились новые препараты, определяемые как селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР). Представляют собой химические соединения негормональной природы, прочно связывающиеся с рецепторами эстрогенов, подобно эстрадиолу. СМЭР способны оказывать положительное эстрагеноподобное действие на скелетную и сердечно - сосудистую систему, не влияя отрицательно на молочные железы и матку (Ершова О.Б., 2010; Green A.D. et.al., 2004).

Стронция ранелат – лекарственное средство влияющее на снижение частоты переломов при ОП. Состоит из ранеловой кислоты и 2х атомов стабильного (нерадиоактивного) стронция. Препарат обладает двойным механизмом действием: стимулирует формирование костной ткани и снижает резорбцию кости, тем самым сдвигая баланс перестройки костной ткани в сторону преобладания процессов формирования новой кости (Дыдыкина И.С. и др., 2008; Зборовский, А.Б. и др., 2008;Рожинская Л.Я., 2007; Торопцова Н.В.,2010;BruyereO.,2008;Reginster, J.Y., 2003).

Получены доказательства эффективности терипаратида, являющимся N–терминальным фрагментом паратгормона человека, который стимулирует преимущественно костеобразование и снижает риск переломов на 53–65% при двухлетнем применении (Белая Ж. Е и др., 2004; Лесняк О.М, 2005, 2006).

В настоящее время для лечения и профилактики остеопороза применяют три группы препаратов витамина D: нативные витамины D2 и D3 (эргокальциферол и холекальциферол), структурные аналоги витамина D2 (тахистин) и активные метаболиты витамина D (кальцитриол и альфакальцидол).

Известно, что свое действие кальцитриол и альфакальцидол осуществляют на уровне органов-мишеней. Основными механизмами действия являются восстановление положительного кальциевого баланса при лечении кальциевой мальабсорбции, усиление абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте, подавление пролиферации паратиреоидных клеток, улучшения качества костной ткани, подавление перфорации трабекулярных пластинок, усиление репарации костей и синтез костного матрикса, увеличение мышечной силы, улучшение процессов нервно-мышечной проводимости и мышечного тонуса (Гаал Я., 2009; Holick M.F. et al, 2008; Bernstein C.N. et.al., 2003).

Кальцитриол обладает более выраженным гиперкальциемическим эффектом, в сравнении с альфакальциолом, оказывающим лучшее действие

на костную ткань. Кроме, того кальцитриол несколько чаще вызывает побочные эффекты и имеет меньший диапазон терапевтического действия. Для превращения альфакальцидола в кальцитриол, в отличие от витаминов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, требуется только один этап метаболизма в печени – окисление при участии 25 – гидроксилазы (Насонов Е.Л., 2000; Штефан Х. Шарла, 2005; Charu M.C., 1994).

В результате проведенного анализа 200 пациентов с различными вариантами остеопатий, принимавших альфакальцидол, выявлена хорошая переносимость препарата с низкой частотой побочных эффектов (около 4%). Достоверный прирост МПКТ при остеопорозе в проксимальном отделе позвоночника составил 1,6-2,1%, а также 2,8-3,1% при различных формах остеомалации (Burr D.V. et al., 1983).

Следует отметить тот факт, что альфакальцидол и кальцитриол – единственные препараты с положительным влиянием на функцию мышечной ткани и риск падений. Прямая корреляция была найдена между уровнем D-гормона в сыворотке крови и мышечной силой, а также функциональными возможностями мышц (Белая Ж. Е. и др., 2008, 2009, 2013; Дыдыкина, И. С., 2008; Ершова О.Б. и др., 2009, 2011; Торопцова Н.В., 2009; Шахт Е., 2009; Muscle weakness..., 2004; Richy, F., 2008; Schact, E., 2009; The effect..., 2007).

Наиболее широко используют комбинированную терапию – кальций в сочетании с витамином D в качестве базисных препаратов для лечения ОП и профилактики остеопоротических переломов (Дыдыкина, И. С., 2008; Superiority of..., 2006).

Альфадол-Са – это лекарственное средство, содержащее одновременно 0,25 мкг альфакальцидола и 500 мг карбоната кальция, обеспечивающего плавное создание продолжительных терапевтических концентраций с низким риском развития гиперкальциемии. Также карбонат кальция, из всех солей кальция содержит максимальное количество элементарного кальция при минимальном раздражающем воздействии на ЖКТ (Поворознюк, В.В., 2006).

С профилактической целью назначается Альфадол-Са в дозировке 0,25 мкг (1 капсула в день), с лечебной – 0,5 мкг (по 1 капсуле 2 раза в день) (Сердечно-сосудистые..., 2013).

Показания к назначению: постменопаузальный, сенильный, идиопатический ОП; профилактика последующих (новых) переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, восполнение недостатка кальция и витамина D3 у лиц пожилого возраста, гипопаратиреозидизм и гиперпаратиреозидизм (с поражением костей).

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая клиническая характеристика больных**

Научная работа выполнена на кафедре внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, располагающейся на базе Клинической больницы СОГМА.

Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование 100 больных с хроническим гастритом и язвенной болезнью. Возраст больных составил от 39 до 75 лет.

Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу обследованным больным, у которых клиническими обследованиями и методами лабораторной диагностики исключены какие-либо заболевания за последние 3 месяца.

Для уточнения диагноза у всех больных проводилось тщательное клинико-лабораторное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, физикальное исследование.

Комплекс лабораторных тестов включал общий анализ крови и мочи, определение общего билирубина, АЛТ, АСТ, общего белка и белковых фракций крови, креатинина, мочевины, щелочной фосфатазы, глюкозы, холестерина, кальция в сыворотке крови, протромбинового индекса, количество фибриногена.

Для оценки состояния костной ткани изучались: минеральная плотность костной ткани, концентрация кальция и метаболита витамина D 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови.

Всем больным проводились следующие инструментальные исследования: электрокардиография, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией и определением Нр, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости.

В зависимости от возраста и пола больные с заболеваниями ЖКТ распределялись следующим образом:

Таблица 1

**Распределение больных с заболеваниями ЖКТ по полу и возрасту**

Возраст (год)	Число			
	Мужчин		Женщин	
	Абс.	%	Абс.	%
39-50	12	21	13	31
51-60	22	39	9	21
Старше 60	23	40	21	48
Всего	57	100	43	100

Таблица 2

**Распределение лиц контрольной группы по полу и возрасту**

Возраст (год)	Число			
	Мужчин		Женщин	
	Абс.	%	Абс.	%
39-50	4	33	5	28
51-60	5	42	7	39
Старше 60	3	25	6	33
Всего	12	100	18	100

Данные таблиц № 1-2 позволяют считать, что больные с заболеваниями ЖКТ и контрольная группа сопоставимы между собой по полу и возрасту.

Больные с заболеваниями ЖКТ находились на стационарном лечении в период обострения заболевания.

Распределение больных по длительности заболевания представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Длительность заболевания у больных с заболеваниями ЖКТ**

Длительность заболевания	Число больных	
	Абс.	%
От 10 лет	19	19
> 10лет	81	81

Как видно из таблицы, преобладали больные с длительностью более 10 лет.

Диагнозы хронический гастрит и язвенная болезнь устанавливались с учетом клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с Хьюстонской классификации хронического гастрита и классификации язвенной болезни (П. Я. Григорьев, 1986).

В зависимости от диагноза больные были распределены следующим образом:

- Хронический гастрит 54 больных;
- Язвенная болезнь желудка 7 больных;
- Язвенная болезнь 12-перстной кишки 39 больных.

Заболевания протекали без осложнений. Среди сопутствующей патологии органов пищеварения у обследуемых больных встречались гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический дуоденит, хронический холецистит, стеатоз печени и др. На момент обследования больных не отмечалось обострения данных заболеваний. У части больных имелось сочетание с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, с хронической обструктивной болезнью легких ДН 1ст., и др. Частота сопутствующей патологии представлена в таблице 4.

Таблица 4

**Сопутствующие заболевания у пациентов с заболеваниями ЖКТ**

Сопутствующие заболевания	Число пациентов (n=100)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	34
Хронический дуоденит	72
Хронический холецистит	37
Стеатоз печени	19
Хронический панкреатит	29
Хроническая обструктивная болезнь легких	8
Гипертоническая болезнь	39
Ишемическая болезнь сердца	36
Варикозная болезнь нижних конечностей	7

При обследовании больных учитывались такие клинические характеристики как пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие вредных привычек (курение и злоупотребление алкоголем). Из всех обследованных преобладали больные с нормальным ИМТ в диапазоне 18,5-25 кг/м<sup>2</sup>.

Основные клинико-демографические характеристики обследованной группы представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование**

Показатель	Количество больных (n=100)	%
Средний возраст (лет)	57,91±1,43	
Мужчины	57	57
Средний возраст	57,07±1,70	
Женщины:	43	43
Средний возраст (лет)	59,72±2,98	
Средний рост (см)		
Мужчины	171,67±1,07	
Женщины	159,80±1,32	
Средний вес (кг)		
Мужчины	80,04±1,83	
Женщины	82,76±2,39	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ): Норма (18,5-25)	71	71
Избыток (более 25)	23	23
Дефицит (менее 18,5)	6	6
Курение	41	41
Злоупотребление алкоголем	8	8

Основными жалобами больных с заболеваниями ЖКТ являлись боли в эпигастральной и подложечной области, «голодные» или связанные с приемом пищи, изжогу, тошноту, отрыжку воздухом и /или пищей, вздутие живота.

В группу женщин, больных с заболеваниями ЖКТ, входили женщины с сохраненным менструальным циклом - 5 обследованных женщин (11,6%) и женщины, находящиеся в менопаузе - 39 больных(88,4%).

## **2.2. Методы исследования**

Было обследовано 100 больных с заболеваниями ЖКТ, находившихся на лечении в терапевтическом и хирургическом отделениях КБ СОГМА. Всем больным проведено клиническое обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза, данные физического обследования, лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, глюкозы, холестерина общего билирубина, АЛТ, АСТ, общего белка и белковых фракций крови, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, кальция в сыворотке крови, протромбинового индекса, количество фибриногена. Больные консультировались неврологом, гинекологом, офтальмологом для выявления патологии внутренних органов.

В исследование не включали больных с осложненным течением язвенной болезни (кровотечения, перфорация, пенетрация, малигнизация), с новообразованиями, с сердечной недостаточностью II и III стадией, легочной недостаточностью II и более степени, хронической почечной недостаточностью (креатинин более 140 мкмоль/л), с заболеваниями щитовидной железы, с системными заболеваниями соединительной ткани, страдающих сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Всем больным производилось трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате SSH-40A «Toshiba», Япония. Оценивались форма, размеры, контуры, структура печени, желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы, наличие свободной жидкости в брюшной полости, диаметр воротной и селезеночной вен, вирсунгова протока и холедоха.

Эзофагогастродуоденоскопия проводилась всем больных на аппарате фирмы «Olympus» (Япония), с целью оценки слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также для взятия биопсии слизистой оболочки из антрального и фундального отделов желудка и 12ПК.

Определение наличия *Helicobacter pylori* у пациентов производилось с помощью ХЕЛИК - теста, основанный на неинвазивной дыхательной диагностики инфекции *Helicobacter pylori*. Предназначен для первичного диагностики Hp, а также для контроля антихеликобактерной терапии и проверки эффективности уже проведенной терапии.

Изучение МПКТ у всех обследованных было проведено с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии DXA (Dual X-Ray Absorptiometry) на аппарате GeLunar, США, которая является золотым «стандартом» при неинвазивной диагностике остеопороза.

Для остеоденситометрической диагностики использовались критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и методические указания Международного общества клинической денситометрии (ISCD).

В основу классификации ВОЗ для диагностики остеопороза положена величина стандартного отклонения примерной МПКТ бедра, поясничного отдела позвоночника от соответствующего среднего значения в контрольной популяции молодых взрослых людей.

Измерения проводили в следующих участках скелета:

-в переднезадней проекции поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с обеих сторон у всех больных и лиц КГ;

Зоны интереса в позвоночнике:

- позвонки 1-4 поясничного отдела.

Зоны интереса в бедренной кости:

- проксимальный отдел в целом, шейка бедра, зона Варда (выбирали минимальный показатель МПКТ).

При сканировании поясничного отдела позвоночника пациент находился в положении лежа на спине, срединная сагиттальная плоскость тела была перпендикулярна плоскости стола и соответствовала средней линии деки. Для выпрямления поясничного лордоза нижние конечности были согнуты в коленных и тазобедренных суставах, под ноги подкладывали поддерживающий куб так, что бедра пациента находились под углом 60-90° к плоскости стола. Исследование проводилось в каудально-краниальном направлении.

При сканировании проксимального отдела бедренной кости пациент также находился в положении лежа на спине, срединная сагиттальная плоскость тела была перпендикулярна плоскости стола и соответствовала средней линии деки. Конечности были отведены так, чтобы диафизы бедренных костей были параллельны центральной линии стола и повернуты кнутри на 15-20°, фиксация осуществлялась с помощью специального приспособления, подошвенные поверхности стоп были перпендикулярны поверхности стола. Исследование проводили с обеих сторон по направлению от диафиза к шейке бедренной кости.

При регистрации пациента в карте обязательно отмечались следующие данные: возраст, пол, вес, рост, у женщин указывался возраст наступления менопаузы.

Степень снижения МПКТ у больных с заболеваниями ЖКТ и у лиц контрольной группы оценивалось принятой классификации ВОЗ по T- и Z-критериям:

Z-критерий - это измерение разницы между МПКТ конкретного пациента и среднего значения МПКТ здоровых людей того же возраста, пола

и этноса. Используется у женщин с сохраненным менструальным циклом и у мужчин моложе 50 лет.

T-критерий - измерение разницы между плотностью кости конкретного пациента и среднего значения плотности молодых, здоровых взрослых людей в период до начала потери плотности кости того же самого пола и этноса.

По классификации ВОЗ:

$Z > -2,0 SD$  – МПКТ в пределах ожидаемых показателей для возрастной группы,

$Z < -2,0SD$  и ниже – МПКТ ниже ожидаемых значений по сравнению с возрастной нормой.

норма: T- критерий от 2,5 до -1,0SD;

остеопения: T-критерий между -1,0 и -2,5SD;

остеопороз: T-критерий -2,5SD и ниже:

- выбирали минимальную величину T и Z-критериев, полученных при денситометрии позвоночника в переднезадней проекции, всего бедра, шейки бедра и области Варда.

При обработке результатов компьютер вычислял площадь проекции исследуемого участка (Area, см<sup>2</sup>) и содержание костного минерала (Bone Mineral Content – BMC, г), на основе которых рассчитывался еще один клинически значимый параметр – минеральная плотность кости (Bone Mineral Density – BMD, г/см<sup>2</sup>).  $BMD = BMC / Area$ .

Клинико-лабораторные методы обследования:

В общем анализе крови определялось содержание эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов. Общий анализ крови проводился с использованием автоматического гематологического анализатора «Medonic» (Швеция).

Содержание кальция в сыворотке крови у больных с заболеваниями ЖКТ и у лиц контрольной группы осуществлялось по стандартным методикам на биохимическом анализаторе Furuno CA-400.

Кровь в объеме 5 мл забиралась при получении информированного согласия обследуемых в утренние часы (с 8.00 до 9.00) натошак из локтевой вены в пробирку без консервантов. Время коагуляции в пробирке не превышало 30 минут при комнатной температуре (20-25<sup>0</sup>С). Сыворотка выделялась центрифугированием в течение 10 минут и помещалась в отдельные стерильные пробирки. Образцы хранились при температуре -20<sup>0</sup>С до комплектации, необходимой для исследования содержания метаболита витамина D (25(ОН)D<sub>3</sub>) (не более 6 недель).

Содержание метаболита витамина D 25(ОН)D<sub>3</sub> определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализатора (ИФА) с использованием стандартных наборов фирм «БиоХимМак», Москва. Анализы проводились с помощью иммуноферментного анализатора «Alisei» через внешний персональный компьютер «Samsung». Иммуноферментный анализ — лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело.

ISD OSTEIA 25-Hydroxy Vitamin D тест основан на методе иммуферментного анализа, в котором количественно определяются 25-ОН Vit D и другие гидроксированные метаболиты в сыворотке и плазме. Калибраторы, контроли и образцы разводятся биотинилированным 25-ОН Vit D за места связывания на высоко специфичных овечьих анти - 25-ОН Vit D антителах, сорбированных в лунках планшета в течение 2х часов при комнатной температуре. После аспирации реагента и промывки в планшет добавляется пероксидаза хрена, конъюгированная с авидином, формируется комплекс, количественно определяемый далее в ходе инкубации с субстратом ТМБ. Интенсивность развившейся окраски обратно пропорционально содержанию 25-ОН Vit D в стандарте/образце/контроле. По результатам измерения контролей строится калибровочная кривая, концентрация 25-ОН Vit D в образцах определяется с использованием данной кривой.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 и SPSS 13.0 for Windows. Для сравнения средних значений между двумя группами тестируемых определялась средняя арифметическая ( $M$ ), ошибка средне - арифметической ( $m$ ). Для оценки достоверности результатов использовался t-критерий Стьюдента для независимых неравночисленных выборок. Если его величина была больше соответствующего табличного значения при данном числе степеней свободы, то различия считались достоверными для соответствующего порога вероятности ( $p < 0,05$  - различия принимались как достоверные).

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Состояние минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Остеоденситометрическое обследование было проведено 100 больным с заболеваниями ЖКТ и у 30 лиц контрольной группы.

В таблице 6 представлена распространенность остеопении и остеопороза в различных отделах скелета больных с заболеваниями ЖКТ и лиц КГ.

Таблица 6

#### МПКТ у больных с заболеваниями ЖКТ (Т-критерий) (M±m)

Обследованные больные	Т-критерий		BMD	
	L1-L4	Проксимальный отдел бедренной кости (Total)	L1-L4	Проксимальный отдел бедренной кости (Total)
<b>Больные (n=100):</b>	-1,43±0,19 p<0,001	-1,60±0,13 p<0,001	1,02±0,02 p<0,001	0,74±0,02 p<0,001
<b>остеопороз</b>	<b>(n=23)</b> -3,28±0,16 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	<b>(n=22)</b> -2,86±0,16 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,81±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,58±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
<b>остеопения</b>	<b>(n=45)</b> -1,53±0,10 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	<b>(n=56)</b> -1,64±0,06 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	1,01±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,73±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
<b>норма</b>	<b>(n=32)</b> -0,47±0,08 p<0,001	<b>(n=22)</b> -0,45±0,09 p<0,001	1,18±0,02	0,90±0,03
<b>Контрольная группа (n=30)</b>	-0,12±0,02	0,22±0,09	1,19±0,03	0,97±0,02
<b>Остеопения</b>	<b>(n=7)</b> -1,32±0,26	<b>(n=4)</b> -1,12±0,24	1,13±0,02	0,92±0,01
<b>Норма</b>	<b>(n=23)</b> 0,39±0,14	<b>(n=26)</b> 1,4±0,32	1,22±0,03	0,99±0,02

p – достоверность различий показателей контрольной и основной групп;  
p<sub>1</sub> – достоверность различий показателей в группах больных

n- количество обследованных

По данным таблицы 6 видно, что у больных с заболеваниями ЖКТ в области L1-L4 остеопения встречается в 45% случаев, а остеопороз – 23%, во всем проксимальном отделе бедренной кости остеопения – 56%, а остеопороз – 22% (табл. 6). Обнаруженные изменения свидетельствуют о снижении МПКТ в группах больных с заболеваниями ЖКТ.

Изучение МПКТ в группе больных выявило достоверное снижение Т-критерия в L1-L4 ( $p < 0.001$ ) и в проксимальном отделе бедренной кости ( $p < 0,001$ ) в сравнении с КГ (табл.7).

Таблица 7

**Состояние МПКТ у больных с заболеваниями ЖКТ  
(Т-критерий) ( $M \pm m$ )**

	Т-критерий			
	L1-L4	Проксимальный отдел бедренной кости(Total)	Зона Варда	Шейка бедр
Больные с заболеваниям и ЖКТ (n=100)	-1,43±0,19 p<0,001	-1,60±0,13 p<0,001	-1,51±0,14 p<0,001	-1,28±0,16 p<0,001
Контрольная группа (n=30)	-0,12±0,02	0,22±0,09	0,17±0,12	0,28±0,16

p – достоверность показателей по сравнению с показателями контрольной группой

p<sub>1</sub> – достоверность различий показателей в группах больных

n – число обследованных

Значения BMD также были достоверно ниже у больных с заболеваниями ЖКТ по сравнению с лицами КГ в обеих исследуемых областях: в L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в проксимальном отделе бедренной кости ( $p < 0,001$ ) (табл. 8).

**Состояние МПКТ у больных с заболеваниями ЖКТ  
(BMD) (M±m)**

	<b>BMD</b>			
	<b>L1-L4</b>	<b>Прокс. отдел бедр. кости (TotalHip)</b>	<b>Область Варда</b>	<b>Шейка бедр. кости</b>
Больные с заболеваниями ЖКТ (n=100)	1,02±0,02 p<0,001	0,74±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,73±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,85±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Контрольная группа (n=30)	1,19±0,03	0,97±0,02	0,92±0,02	0,98±0,03

p – достоверность показателей по сравнению с показателями контрольной группой  
 p<sub>1</sub> – достоверность различий показателей в группах больных  
 n – число обследованных

Следует отметить тот факт, что показатели МПКТ проксимального отдела бедренной кости были достоверно ниже ( $p_1 < 0,001$ ), чем в L1-L4, а МПКТ области Варда была достоверно ниже ( $p_1 < 0,001$ ) плотности костной ткани шейки бедренной кости.

Учитывая последние рекомендации IOF по клинической денситометрии, область Варда не может быть использована в диагностических целях. В дальнейшем для изучения динамики состояния костной ткани и влияния медикаментозной коррекции использовались показатели области L1-L4, шейки бедренной кости и Total Hip.

Оценка состояния МПКТ проводилась с применением двух критериев в зависимости от возраста больных и лиц контрольной группы с последующим сравнением с референсными значениями, T-критерий использовался у всех больных и лиц КГ, а Z-критерий – у женщин до наступления менопаузы и у мужчин моложе 50 лет (табл. 9).

Из таблицы 9 видно, что Z-критерий у женщин с заболеваниями ЖКТ с сохраненным менструальным циклом не снижался до -2,0 SD, но был достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы.

Таблица № 9

**Состояние костной ткани больных с заболеваниями ЖКТ в зависимости от возраста (Т и Z-критерий) (M±m)**

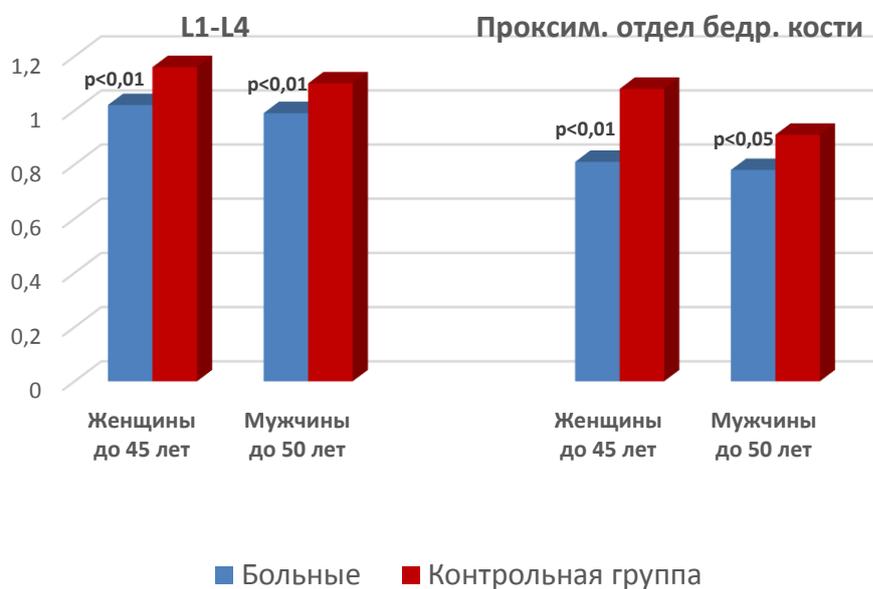
	Т-КРИТЕРИЙ		Z-КРИТЕРИЙ	
	L1-L4	Прокс.отд. бедр.кост.	L1-L4	Прокс.отд. бедр.кост.
Женщины с сохраненным циклом (n=5)	-1,30±0,17 p<0,001	-0,95±0,13 p<0,001	-0,85±0,14 p<0,001	-0,68±0,11 p<0,001
Контрольная группа женщин с сохраненным циклом (n=5)	-0,30±0,09	0,38±0,15	-0,23±0,06	0,25±0,06
Мужчины до 50 лет (n=12)	-1,58±0,16 p<0,001	-1,04±0,26 p<0,01	-1,32±0,09 p<0,01	-0,76±0,17 p<0,02
Контрольная группа мужчин до 50 лет (n=4)	-0,63±0,17	-0,35±0,03	-0,53±0,20	-0,30±0,09

p – достоверность показателей контрольной и групп больных

В группе мужчин до 50 лет с заболеваниями ЖКТ также показатели принципиально не снижались по Z-критерию, но в целом были достоверно ниже, чем в контрольной группе мужчин до 50 лет. Такие изменения могут быть косвенными признаками влияния основного заболевания на снижение МПКТ.

Достоверно низкие показатели BMD у женщин с сохраненным менструальным циклом отмечались в L1-L4 (p<0,01) и в проксимальном отделе бедренной кости (Total Hip) (p<0,01), в сравнении с женщинами контрольной группы. Также достоверно низкие показатели BMD отмечались у мужчин в обеих исследуемых областях (L1-L4, p<0,01 и в проксимальном

отделе бедренной кости (TotalHip),  $p < 0,05$ ), в сравнении с контрольной группой мужчин (рис.1).



**Рис.1. Состояние МПКТ в зависимости от возраста (BMD) (M±m)**

Анализ полученных данных состояния МПКТ по Т-критерию выявил достоверное его снижение как в группе больных с хроническим гастритом, так и в группе больных язвенной болезнью в сравнении с контрольной группой (табл. 10).

Таблица 10

**Состояние костной ткани по Т-критерию в зависимости от диагноза (M±m)**

	<b>Т-КРИТЕРИЙ</b>			
	<b>L1-L4</b>	<b>Прокс.отд. бедр.кост. (Total)</b>	<b>Зона Варда</b>	<b>Шейка бедра</b>
Больные хроническим гастритом (n=54)	-1,35±0,23 $p < 0,001$	-1,47±0,13 $p < 0,001$	-1,35±0,16 $p < 0,001$	-1,15±0,15 $p < 0,001$
Больные язвенной болезнью (n=46)	-1,56±0,33 $p < 0,001$	-1,78±0,32 $p < 0,001$	-1,71±0,25 $p < 0,001$	-1,64±0,31 $p < 0,001$
Контрольная группа (n=30)	-0,12±0,02	0,22±0,09	0,17±0,12	0,28±0,16

p – достоверность показателей контрольной и групп больных

Достоверно низкие показатели BMD в области L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в проксимальном отделе бедренной кости (Total Hip) ( $p < 0,001$ ) отмечались у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью в сравнении с контрольной группой (табл.11).

Таблица 11

**Состояние костной ткани в зависимости от диагноза (BMD) ( $M \pm m$ )**

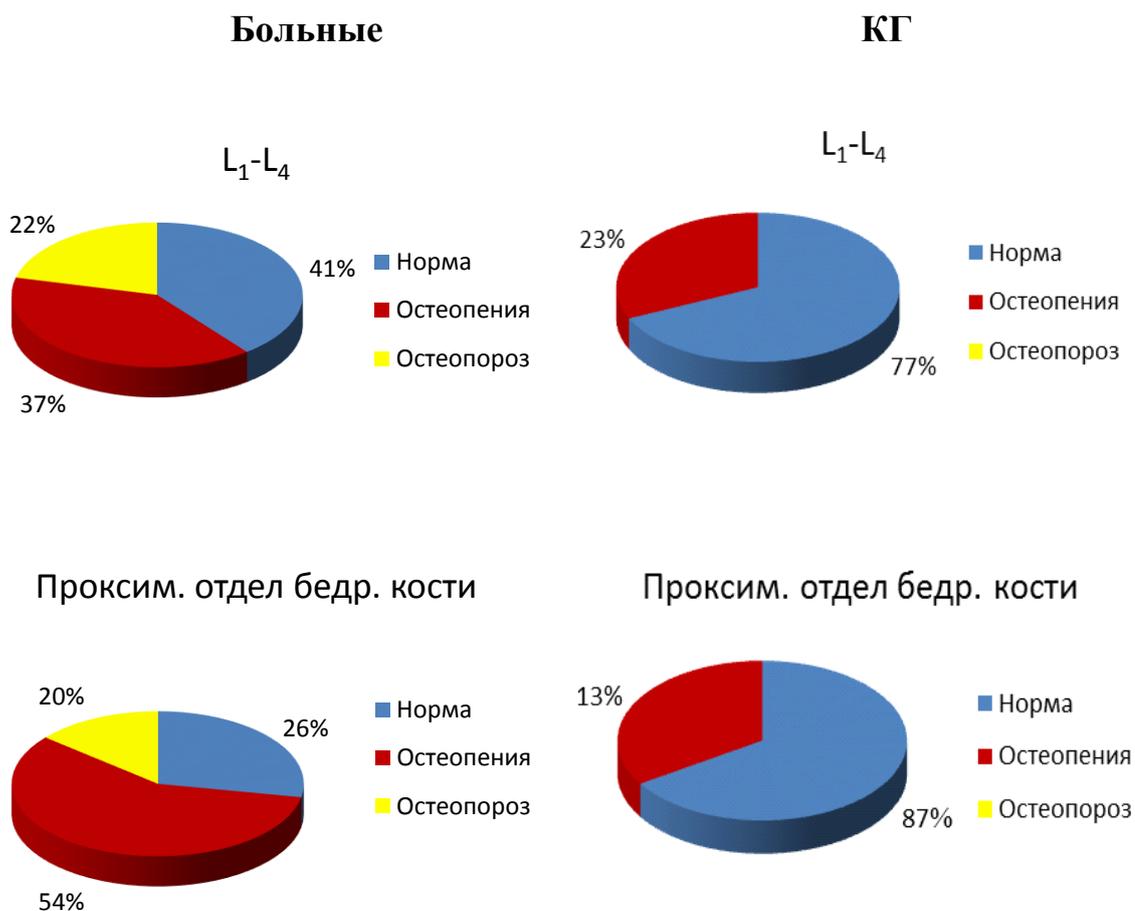
	<b>BMD</b>			
	<b>L1-L4</b>	<b>Прокс.отд. бедр.кост. (Total)</b>	<b>Зона Варда</b>	<b>Шейка бедр</b>
Больные хроническим гастритом (n=54)	1,01±0,04 p<0,001	0,69±0,03 p<0,001	0,69±0,03 p<0,001	0,79±0,04 p<0,001
Больные язвенной болезнью (n=46)	1,03±0,03 p<0,001	0,76±0,02 p<0,001	0,76±0,02 p<0,001	0,88±0,02 p<0,001
Контрольная группа (n=30)	1,19±0,03	0,97±0,02	0,93±0,01	1,01±0,07

p – достоверность показателей контрольной и групп больных;

p<sub>1</sub> – достоверность различий показателей в группах больных

В результате проведенной двухэнергетической рентгеновской денситометрии выявлена распространенность остеопении и остеопороза различных отделов скелета у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью. При хроническом гастрите остеопения встречалась у 41% больных в L1-L4, в сравнении с 23% лиц контрольной группы и у 54% больных в проксимальном отделе бедренной кости, а у лиц КГ остеопения была выявлена в 13% случаев в данном отделе скелета. Остеопороз встречался у 22% больных в L1-L4 и 20% больных в проксимальном отделе бедренной кости, в КГ таких изменений МПКТ не обнаружено (рис.2).

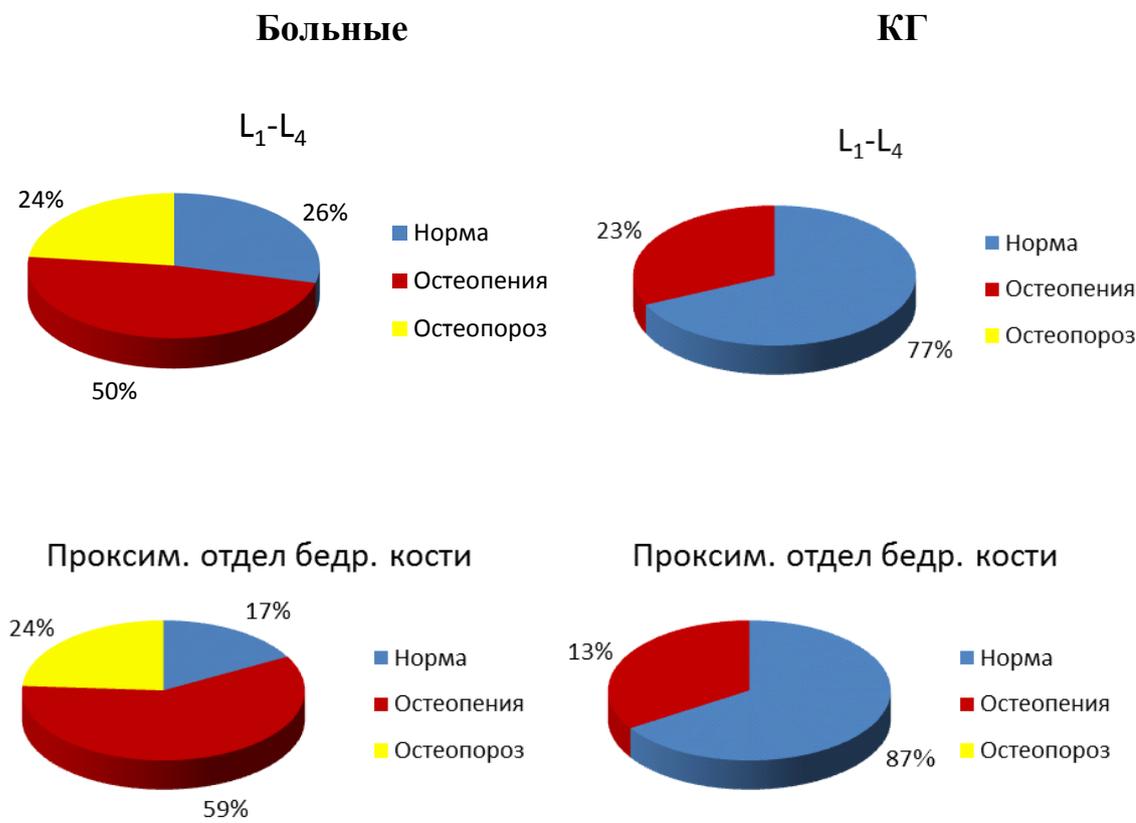
## МПКТ у больных хроническим гастритом (Т-критерий)



**Рис.2. Распространенность остеопенического синдрома у больных хроническим гастритом и у лиц контрольной группы**

У больных язвенной болезнью остеопения была выявлена у 50% больных в L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> (КГ 23%) и в 59% в проксимальном отделе бедренной кости (КГ 13,3%), остеопороз же был диагностирован у 24% больных в L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> и 24% проксимальном отделе бедренной кости. В КГ данных за остеопороз не выявлено. Результаты свидетельствуют о влиянии основного заболевания на состояние костной ткани (рис.3).

## МПКТ у больных язвенной болезнью (Т-критерий)



**Рис.3. Распространенность остеопенического синдрома у больных язвенной болезнью и у лиц контрольной группы**

Остеопения и остеопороз у данных больных встречались чаще, чем в КГ аналогичной по возрасту и полу. Как видно из таблицы 12, показатели Т-критерия и BMD у больных, страдающих хроническим гастритом с остеопорозом достоверно ниже, нежели у больных с хроническим гастритом с остеопенией, как в L1-L4, так и в проксимальном отделе бедренной кости. У больных с язвенной болезнью с остеопорозом показатели Т-критерия и BMD достоверно ниже как в L1-L4, так и проксимальном отделе бедренной кости, чем у больных с остеопенией.

Таблица 12

### МПКТ у больных с заболеваниями ЖКТ (Т-критерий и BMD) (M±m)

Обследованные больные	Т-критерий		BMD	
	L1-L4	Проксимальный отдел бедренной кости (Total)	L1-L4	Проксимальный отдел бедренной кости (Total)
<b>Больные (n=100):</b>	-1,43±0,19 p<0,001	-1,60±0,13 p<0,001	1,02±0,02 p<0,001	0,74±0,02 p<0,001
<b>Хронический гастрит (n=54)</b>	-1,35±0,23 p<0,01	-1,47±0,13 p<0,001	1,03±0,03 p<0,001	0,76±0,02 p<0,001
<b>остеопороз</b>	-3,18±0,22 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	-2,57±0,07 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,82±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,76±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
<b>остеопения</b>	-1,60±0,11 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	-1,56±0,11 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,99±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,76±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
<b>норма</b>	-0,48±0,10 p<0,01	-0,42±0,11 p<0,001	1,10±0,02 p<0,02	0,88±0,04 p<0,05
<b>Язвенная болезнь (n=46)</b>	-1,56±0,33 p<0,001	-1,78±0,32 p<0,001	1,01±0,04 p<0,001	0,69±0,03 p<0,001
<b>Остеопороз</b>	-3,43±0,24 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	-3,38±0,28 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,80±0,06 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	0,56±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01
<b>Остеопения</b>	-1,51±0,41 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	-1,81±0,06 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	1,02±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,68±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
<b>норма</b>	-0,66±0,22 p<0,001	-0,47±0,20 p<0,001	1,06±0,05 p<0,05	0,89±0,03 p<0,05
<b>Контрольная группа (n=30)</b>	-0,12±0,02	0,22±0,09	1,19±0,03	0,97±0,02
<b>Остеопения</b>	-1,32±0,26	-1,12±0,24	1,13±0,02	0,92±0,01
<b>Норма</b>	0,39±0,14	1,4±0,32	1,22±0,03	0,99±0,02

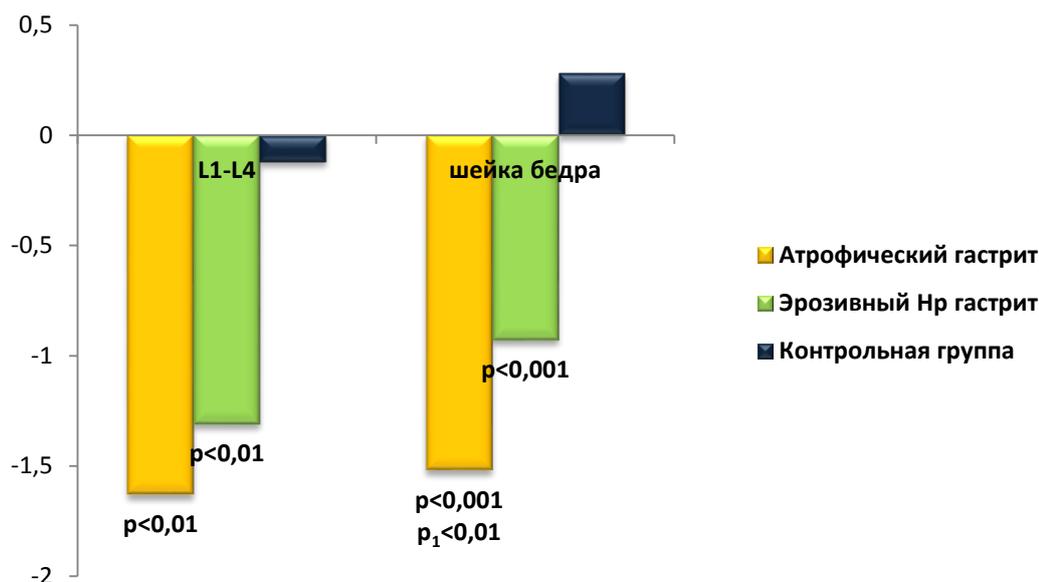
p – достоверность показателей контрольной и групп больных;

p<sub>1</sub> – достоверность различий показателей в группах больных;

n- количество обследованных

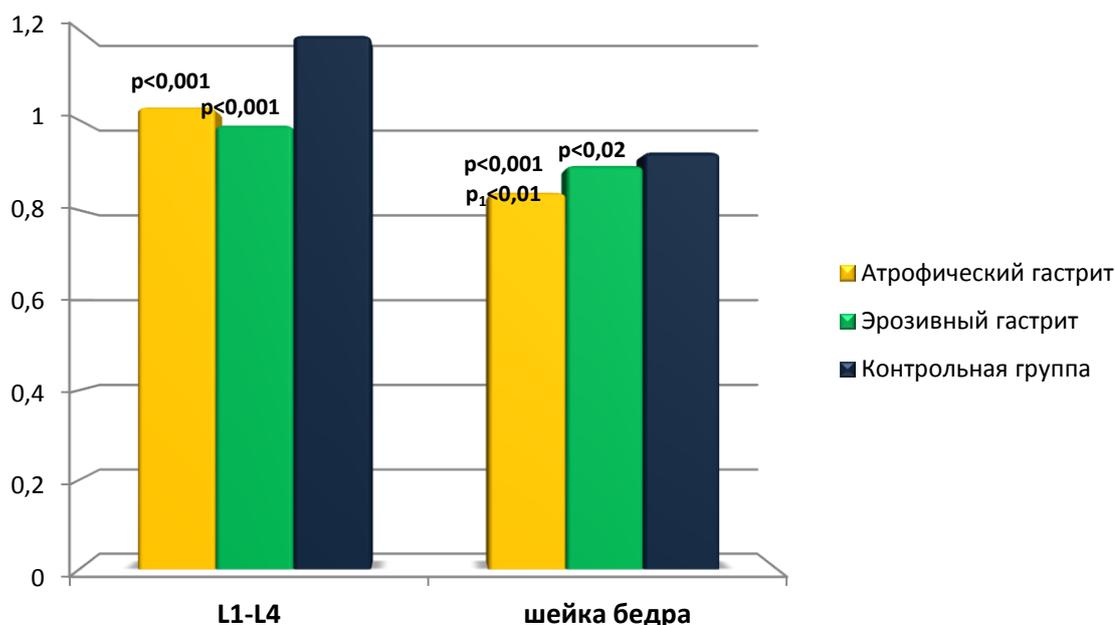
В зависимости от состояния слизистой оболочки желудка все больные с хроническим гастритом были разделены на две категории: атрофические и эрозивные. Анализ полученных данных показал достоверное снижение

МПКТ по Т-критерию, как у больных хроническим атрофическим гастритом в L1-L4 ( $p < 0,01$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ), так и у лиц хроническим эрозивным гастритом в L1-L4 ( $p < 0,01$ ) и в шейка бедра ( $p < 0,001$ ), с показателями КГ. МПКТ в шейке бедра у больных с атрофическим гастритом была достоверно ниже ( $p_1 < 0,01$ ), чем у больных с эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка (рис.4).



**Рис.4. Состояние костной ткани у больных хроническим гастритом в зависимости от состояния слизистой оболочки желудка по Т-критерию ( $M \pm m$ )**

Значения BMD также были достоверно ниже у больных, как с атрофией слизистой оболочки желудка в L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ), так и у больных с эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка, в L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,02$ ), в сравнении с лицами КГ. Показатель BMD был также был достоверно ниже у больных с атрофическим гастритом ( $p_1 < 0,01$ ), в сравнении с данными группы больных с эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка (рис.5).



**Рис.5. Состояние костной ткани у больных хроническим гастритом в зависимости от состояния слизистой оболочки желудка (BMD) (M±m)**

В таблице представлены данные МПКТ больных хроническим гастритом в зависимости от локализации воспалительного процесса.

Таблица 13

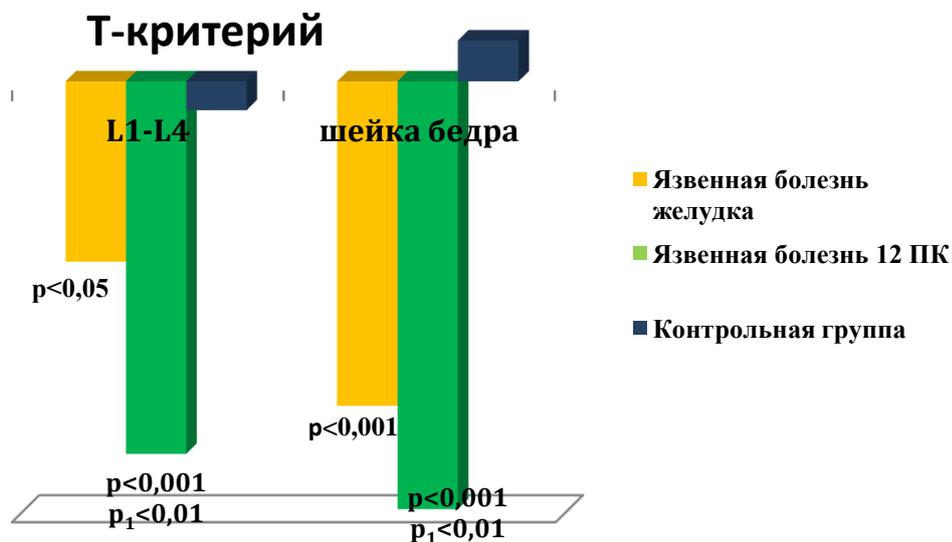
**МПКТ у больных хроническим гастритом в зависимости от локализации воспалительного процесса по Т-критерию и BMD (M±m)**

	Т-КРИТЕРИЙ		BMD	
	L1-L4	Шейка бедра	L1-L4	Шейка бедра
<b>Антральная форма (n=26)</b>	-0,94±0,14 p<0,001	-0,72±0,15 p<0,001	1,08±0,01 p<0,01	0,89±0,02 p<0,02
<b>Фундальная форма(n=13)</b>	-1,43±0,08 p<0,001	-0,76±0,07 p<0,001	1,02±0,01 p<0,001	0,92±0,01 p=0,1
<b>Пангастрит(n=15)</b>	-1,48±0,22 p<0,001	-1,50±0,14 p<0,001	1,01±0,03 p<0,001	0,85±0,02 p<0,01
<b>Контрольная группа(n=30)</b>	-0,12±0,02	0,28±0,16	1,19±0,03	0,98±0,03

p – достоверность показателей контрольной и групп больных;  
p<sub>1</sub> – достоверность различий показателей в группах больных;

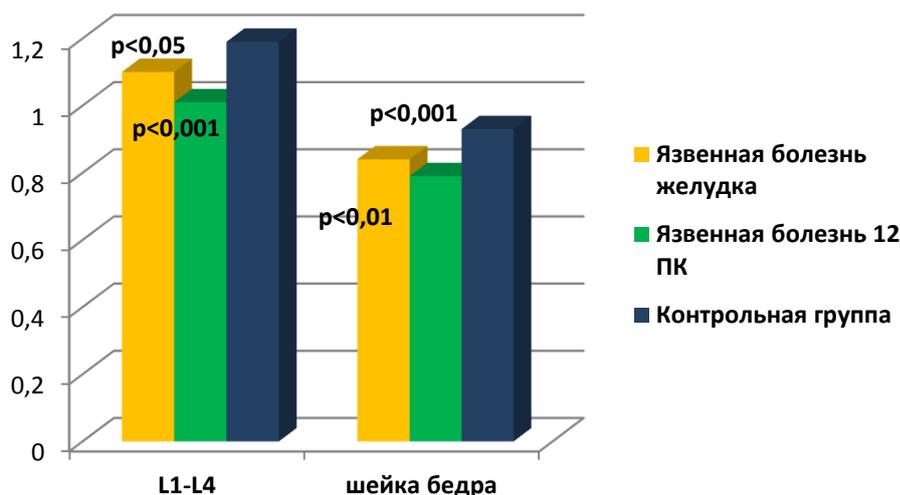
Из таблицы 13 видно, что вне зависимости от локализации воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка у больных хроническим гастритом идет в равной степени снижение МПКТ как в L1-L4, так и в шейке бедра, по сравнению с КГ.

Изучение МПКТ выявило достоверное снижение Т-критерия, как у больных с язвенной болезнью желудка в L1-L4 ( $p < 0,05$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ), так и у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки в L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ), в сравнении с КГ. При сравнении МПКТ больных язвенной болезнью 12 перстной кишки выявлено достоверное снижение как в L1-L4 ( $p_1 < 0,01$ ), так и в шейке бедра ( $p_1 < 0,01$ ), в сравнении с показателями области больных язвенной болезнью желудка (рис.6).



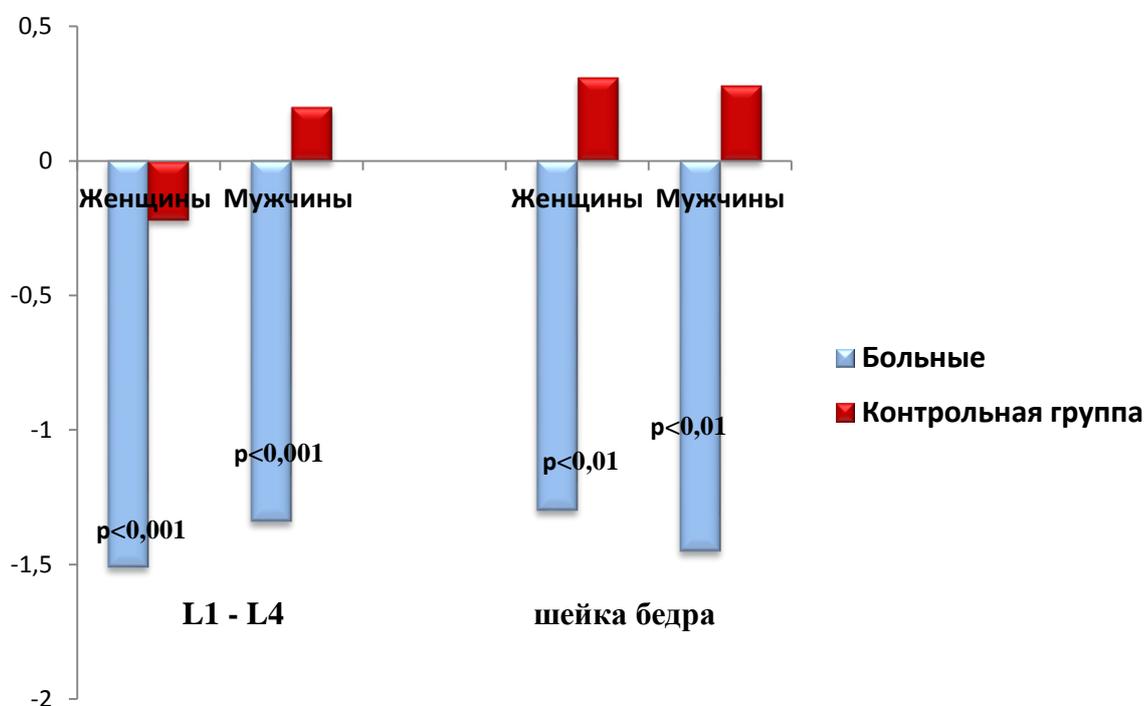
**Рис.6. Состояние костной ткани у больных язвенной болезнью зависимости от локализации по Т-критерию ( $M \pm m$ )**

Значения BMD также были достоверно ниже у больных язвенной болезнью желудка в L1-L4 ( $p < 0,05$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,01$ ), а также у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки в обеих исследуемых областях: в L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ) по сравнению с лицами КГ (рис.7).



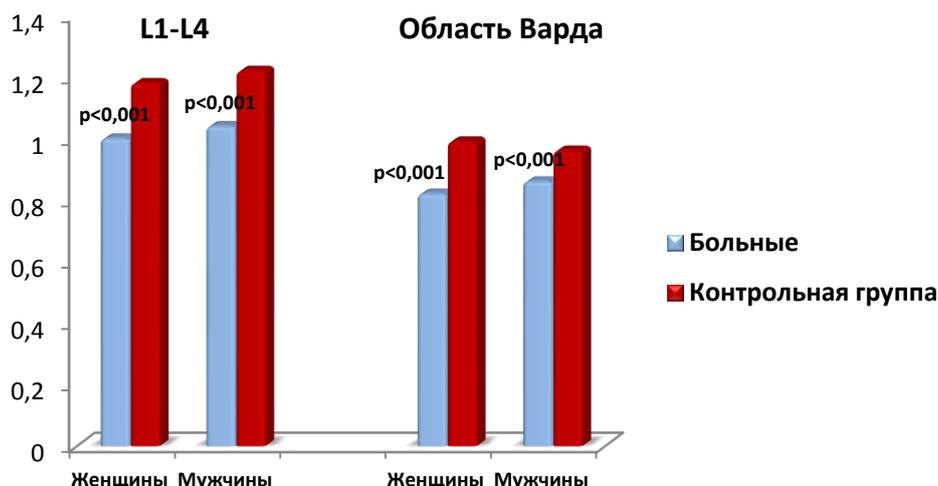
**Рис.7. Состояние костной ткани у больных язвенной болезнью в зависимости от локализации по Т-критерию ( $M \pm m$ )**

Изучение костной ткани по данным остеоденситометрии отдельно у мужчин и у женщин выявило достоверное снижение МПКТ по Т-критерию как в области L1-L4 ( $p < 0,001$ ), так и в шейке бедра ( $p < 0,01$ ) в сравнении с контрольной группой (рис.8).



**Рис.8 Состояние костной ткани больных с заболеваниями ЖКТ в зависимости от пола (Т-критерий) ( $M \pm m$ )**

У женщин как в L1-L4, так и в шейке бедра получены достоверно низкие значения Т-критерия ( $p < 0,001$ ) и показателя BMD ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой. То же самое отмечалось при анализе показателей по Т-критерию и BMD у мужчин. Изученные показатели достоверно не изменялись при попытке выявить гендерные различия в группе больных с заболеваниями ЖКТ (рис.9).

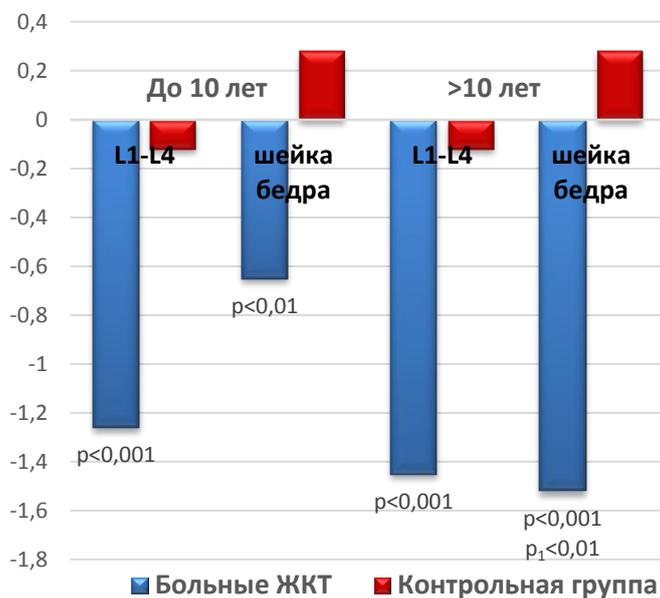


**Рис.9. Состояние костной ткани больных с заболеваниями ЖКТ в зависимости от пола (BMD) (M±m)**

Как видно, из рисунков 8, 9 снижение МПКТ у больных с заболеваниями ЖКТ характерно как для мужчин, так и для женщин.

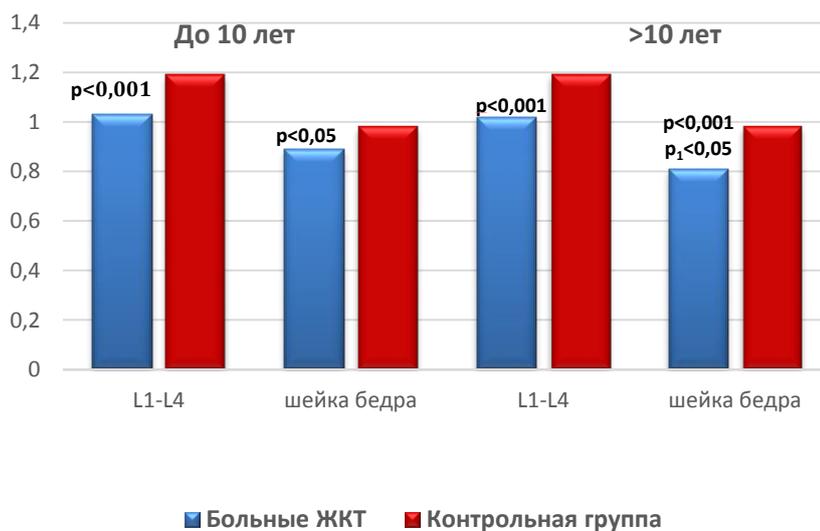
Длительность заболевания, возможно, является одним из факторов снижения МПКТ. Обнаружено снижение плотности кости в L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,01$ ) в группе больных с длительностью заболевания до 10 лет в сравнении с показателями КГ, а также достоверное снижение костной массы у лиц с длительностью заболевания более 10 лет в L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ) в сравнении с КГ. При сравнении показателей МПКТ внутри групп, выявлено достоверное снижение МПКТ в шейке бедра ( $p < 0,01$ ) у лиц с длительностью заболевания более 10 лет, в

сравнении с больными с длительностью заболевания до 10 лет по Т-критерию (рис.10).



**Рис.10. Состояние МПКТ в зависимости от длительности заболевания (M±m) (Т-критерий)**

На рисунке 11 представлено состояние МПКТ в зависимости от длительности заболевания (BMD).



**Рис.11. Состояние МПКТ в зависимости от длительности заболевания (BMD) (M±m)**

У больных с заболеваниями ЖКТ с длительностью заболевания до 10 лет отмечено достоверное снижение BMD в сравнении с КГ, как в L1-L4 ( $p < 0,001$ ), так и в шейке бедра ( $p < 0,05$ ). При длительности заболевания более 10 лет показатель BMD также оказался ниже в обеих исследуемых областях (в L1-L4  $p < 0,001$ ; в шейке бедра  $p < 0,001$ ) по сравнению с КГ. Также обнаружено достоверное снижение МПКТ в шейке бедра ( $p < 0,05$ ) у лиц с длительностью заболевания более 10 лет, в сравнении с больными с длительностью заболевания до 10 лет.

### 3.2. Содержание кальция в сыворотке крови у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Таблица 14

**Содержание общего кальция (ммоль/л) в сыворотке крови в зависимости от МПКТ больных с заболеваниями ЖКТ (Т-критерий) ( $M \pm m$ )**

<b>Обследованные больные</b>	<b>Общий кальций (ммоль/л)</b>
Больные с заболеваниями ЖКТ (n=100)	2,39±0,02
Остеопороз	2,38±0,03
Остеопения	2,37±0,02
Норма	2,42±0,04
Контрольная группа (n=30)	2,39±0,03
Остеопения	2,38±0,02
Норма	2,39±0,04

При оценке содержания общего кальция в сыворотке крови не выявлено достоверных различий по сравнению с КГ. Показатели уровня общего кальция не изменялись, как при нормальной МПКТ, так и при остеопении и остеопорозе в группах больных (табл. 14).

### 3.3. Витамин D (25(OH)D3) у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Содержание витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови определено у 100 больных с патологией ЖКТ и у 30 лиц КГ.

Анализ полученных данных выявил достоверное снижение уровня витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови у больных с заболеваниями ЖКТ (рис.12).

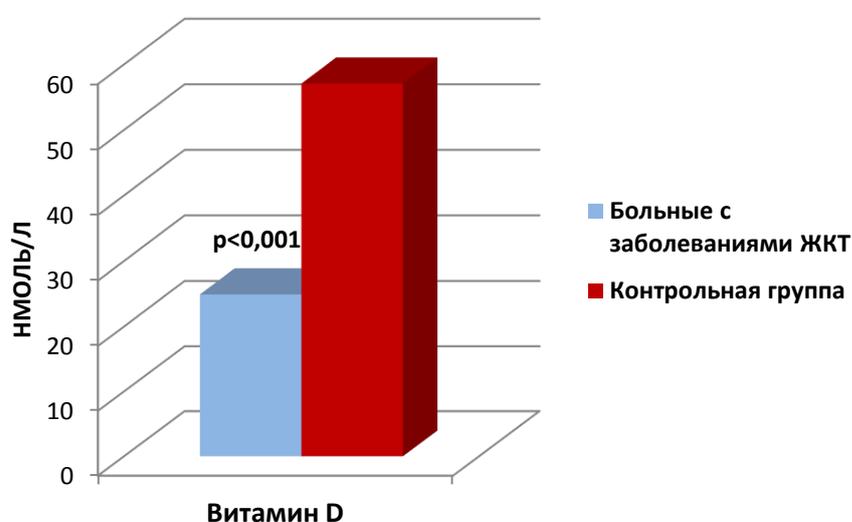


Рис. 12. Содержание витамина D (25(OH)D3) у больных с заболеваниями ЖКТ ( $M \pm m$ )

Как видно из таблицы 15, снижение концентрации витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови больных хроническим гастритом и язвенной болезни наблюдается как у больных с нормальной МПКТ, так у больных с остеопенией и остеопорозом, в сравнении с содержанием витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови лиц КГ. Исследование указывает на дефицит витамина D в группе больных с заболеваниями ЖКТ.

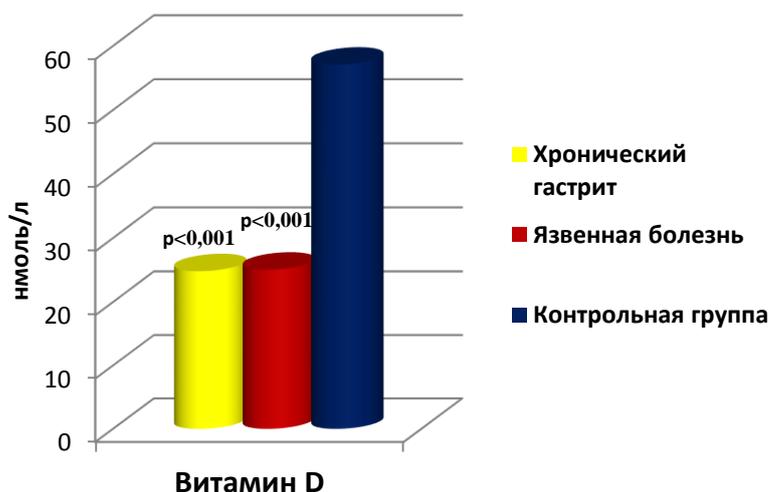
Таблица 15

**Содержание витамина (25(OH)D3) в зависимости состояния МПКТ у больных с заболеваниями ЖКТ (Т-критерий) ( $M \pm m$ )**

Обследованные больные	L1-L4	Витамин D (25(OH)D3)	Проксимальный отдел бедренной кости (Total)	Витамин D (25(OH)D3)
<b>Больные (n=100):</b>	-1,43±0,19 p<0,001	24,91±2,67 p<0,001	-1,60±0,13 p<0,001	24,91±2,67 p<0,001
<b>Хронический гастрит (n=54)</b>	-1,35±0,23 p<0,01	24,83±3,11 p<0,001	-1,31±0,16 p<0,001	24,83±3,11 p<0,001
<b>остеопороз</b>	(n=12)	17,38±4,91 p<0,001	(n=11)	23,24±8,21 p<0,001
<b>остеопения</b>	(n=22)	25,45±4,87 p<0,001	(n=29)	27,00±4,67 p<0,001
<b>норма</b>	(n=20)	28,76±5,78 p<0,001	(n=14)	21,49±5,26 p<0,001
<b>Язвенная болезнь (n=46)</b>	-1,56±0,33 p<0,001	25,07±5,22 p<0,001	-1,78±0,32 p<0,001	25,07±5,22 p<0,001
<b>Остеопороз</b>	(n=11)	20,44±8,97 p<0,01	(n=11)	31,55±14,83 p<0,05
<b>Остеопения</b>	(n=23)	26,428±8,38 p<0,001	(n=27)	25,24±10,87 p<0,01
<b>норма</b>	(n=12)	26,83±10,94 p<0,05	(n=8)	32,76±10,03 p<0,02
<b>Контрольная группа (n=30)</b>	-0,12±0,02	57,08±2,37	0,22±0,09	57,08±2,37
<b>Остеопения</b>	(n=7)		(n=4)	
<b>Норма</b>	-1,32±0,26 (n=23) 0,39±0,14	55,27±1,32	-1,12±0,24 (n=26) 1,4±0,32	56,09±2,14
		59,15±2,37		59,24±1,62

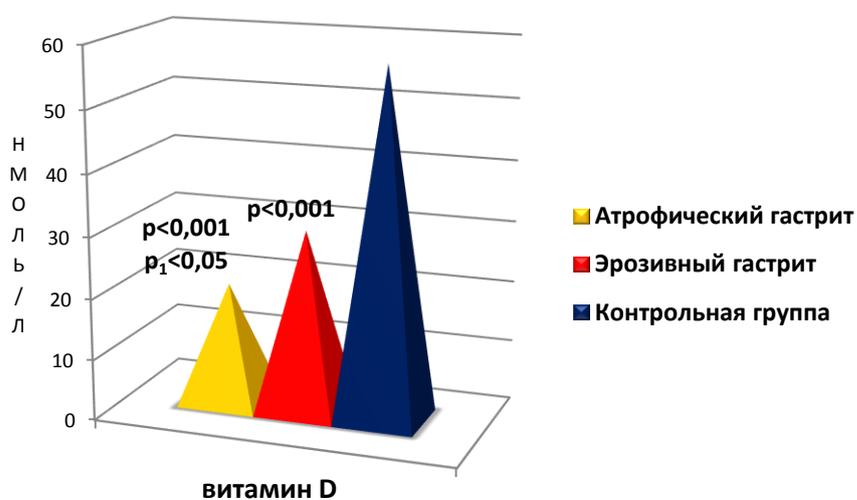
p – достоверность показателей контрольной и групп больных;  
p<sub>1</sub> – достоверность различий показателей в группах больных

Изучение содержания витамина D(25(OH)D3) в сыворотке крови выявило достоверное снижение уровня витамина D, как у больных хроническим гастритом (p<0,001), так и у больных язвенной болезнью (p<0,001), в сравнении с КГ (рис.13).



**Рис. 13. Содержание витамина (25(OH)D3) у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью (M±m)**

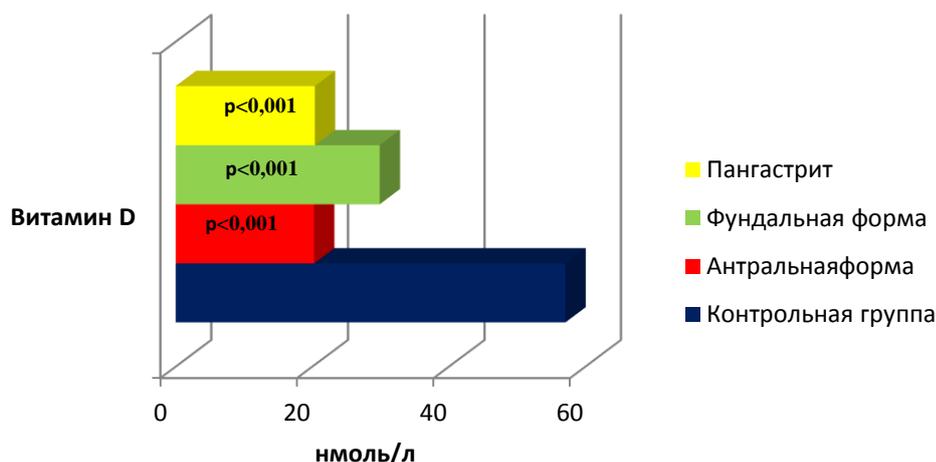
Анализ полученных данных показал достоверное снижение концентрации витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови у больных с атрофическими ( $p < 0,001$ ) и эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка ( $p < 0,001$ ), в сравнении с КГ. Уровень витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови достоверно был снижен у больных с атрофией слизистой оболочки желудка ( $p_1 < 0,05$ ), чем у больных с эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка (рис.14).



**Рис. 14.**

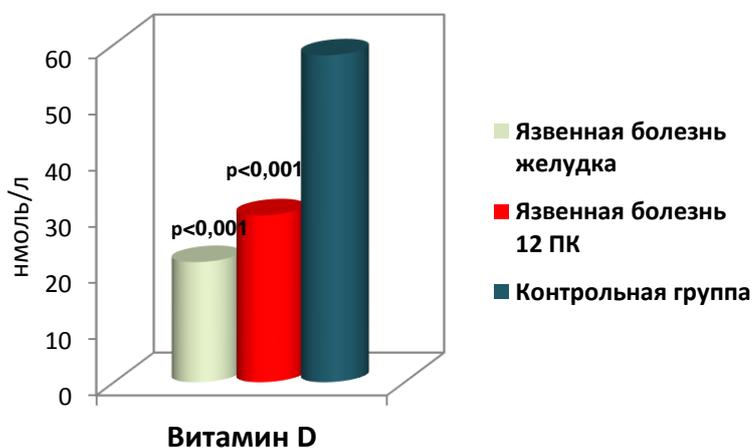
**Содержание витамина (25(OH)D3) у больных хроническим гастритом в зависимости от морфологии (M±m)**

Концентрация витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови была достоверно снижена как при антральной форме гастрита ( $p < 0,001$ ), фундальной ( $p < 0,001$ ), так и при пангастрите ( $p < 0,001$ ), в сравнении с КГ (рис.15)..



**Рис. 15. Содержание витамина (25(OH)D3) у больных хроническим гастритом в зависимости от локализации патологического процесса (M±m)**

При изучении содержания витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови у больных язвенной болезнью обнаружено достоверное снижение его уровня, как у больных язвенной болезнью желудка ( $p < 0,001$ ), так и у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки ( $p < 0,001$ ), в сравнении с КГ (рис. 16).



**Рис. 16. Содержание витамина (25(OH)D3) у больных язвенной болезнью желудка и 12 ПК (M±m)**

В качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни № 1164.

Больной А., 60 лет, поступил с жалобами на «голодные» боли в подложечной области, изжогу, отрыжку кислым, вздутие живота, раздражительность, плохой сон, общую слабость.

Считает себя больным более 10 лет, когда впервые стал отмечать вышеуказанные жалобы.

Из перенесенных заболеваний отмечает гипертоническую болезнь, хронический бескаменный холецистит.

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета. Удовлетворительного питания. Периферических отеков нет.

Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук. Частота дыхательных движений 20 в минуты. Аускультативно – везикулярное дыхание, хрипов нет.

Границы относительной сердечной тупости смещены влево. Аускультативно – тоны приглушены, ритм правильный. Пульс 75 ударов в минуту. ЧСС – 75 в минуту. АД 130/70 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации болезненный в подложечной области. Размеры печени по Курлову 9-8-7 см. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

**Данные лабораторных исследований:**

Общий анализ крови: эритроциты-  $5,0 * 10^{12}/л$ , гемоглобин – 145 г/л, тромбоциты –  $210 * 10^9/л$ , СОЭ – 7 мм/ч.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1021, белок – отрицательный, лейкоциты – 1-2 в п/зрения.

Биохимический анализ крови: АЛТ – 40, АЛТ – 44, билирубин общий - 19,6 мкмоль/л, общий белок – 81 г/л, холестерин – 4,8 ммоль/л, глюкоза – 4,1 ммоль/л, кальций – 2,4, ЩФ – 34 U/L, ПТИ – 100 %, фибриноген – 3,2 г/л, креатинин – 100 ммоль/л, мочевины – 6,9 ммоль/л.

Витамин D (25(OH)D3) – 7,373 нмоль/л.

ЭГДС: пептический эзофагит. Застойная гастропатия, эрозии антрального отдела. Язва луковицы 12 перстной кишки, деформация луковицы 12 перстной кишки.

УЗИ органов брюшной полости: эхо – признаки диффузных изменений паренхимы печени, хронического холецистита, без признаков обострения.

Данные специального исследования:

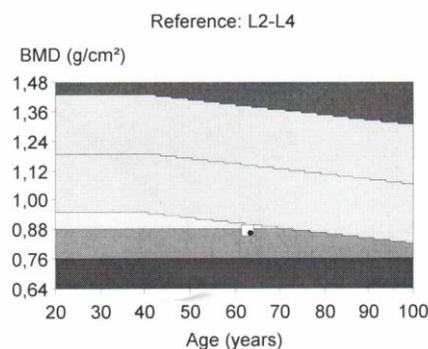
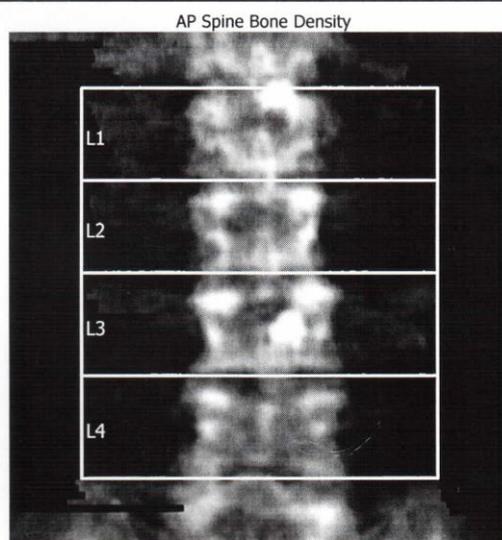
Денситометрия: поясничный отдел: в L1-L4 выявлен остеопороз; проксимальный отдел бедренных костей: в области шеек обеих бедренных костей, в области Варда выявлен остеопороз.

## КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ, ул.Титова, д.11

GE Lunar DPX-NT

<b>Patient:</b>	Aupov, Raimek H	<b>Physician:</b>	G.A.Tamaeva
<b>Birth Date:</b>	04.05.1950 62,9 years	<b>Measured:</b>	13.03.2013 13:33:28 (6,80)
<b>Height / Weight:</b>	171,0 cm 65,0 kg	<b>Analyzed:</b>	13.03.2013 13:33:31 (6,80)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Male White		



Region	1 BMD (g/cm <sup>3</sup> )	2 Young-Adult T-Score	3 Age-Matched Z-Score
L2-L4	0,871	-3,1	-2,2

## КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ, ул.Титова, д.11

GE Lunar DPX-NT

<b>Patient:</b>	Aupov, Raimek H	<b>Physician:</b>	G.A.Tamaeva
<b>Birth Date:</b>	04.05.1950 62,9 years	<b>Measured:</b>	13.03.2013 13:33:28 (6,80)
<b>Height / Weight:</b>	171,0 cm 65,0 kg	<b>Analyzed:</b>	13.03.2013 13:33:31 (6,80)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Male White		

### ANCILLARY RESULTS [AP Spine]

Region	1 BMD (g/cm <sup>3</sup> )	2 Young-Adult (%) T-Score	3 Age-Matched (%) Z-Score	BMC (g)	Area (cm <sup>2</sup> )	Width (cm)	Height (cm)
L1	0,846	73 -2,6	80 -1,8	12,0	14,1	4,2	3,36
L2	0,931	75 -2,6	82 -1,7	13,6	14,6	4,4	3,36
L3	0,911	73 -2,7	80 -1,9	15,3	16,8	4,5	3,72
L4	0,795	64 -3,7	70 -2,9	16,2	20,4	5,5	3,72
L1-L2	0,889	74 -2,6	81 -1,8	25,6	28,8	4,3	6,72
L1-L3	0,897	74 -2,6	81 -1,8	40,9	45,6	4,4	10,44
L1-L4	0,866	71 -3,0	77 -2,1	57,1	66,0	4,6	14,16
L2-L3	0,921	74 -2,7	81 -1,8	29,0	31,5	4,4	7,08
L2-L4	0,871	70 -3,1	76 -2,2	45,1	51,8	4,8	10,80
L3-L4	0,847	68 -3,3	74 -2,4	31,5	37,2	5,0	7,44

Рис. 17. Остеоденситограмма больного А.

**КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА**  
г.Владикавказ, ул.Титова, д.11  
GE Lunar DPX-NT

<b>Patient:</b>	Aupov, Raimek H	<b>Physician:</b>	G.A.Tamaeva
<b>Birth Date:</b>	04.05.1950 62,9 years	<b>Measured:</b>	13.03.2013 13:42:52 (6,80)
<b>Height / Weight:</b>	171,0 cm 65,0 kg	<b>Analyzed:</b>	13.03.2013 13:44:08 (6,80)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Male White		

DualFemur Bone Density

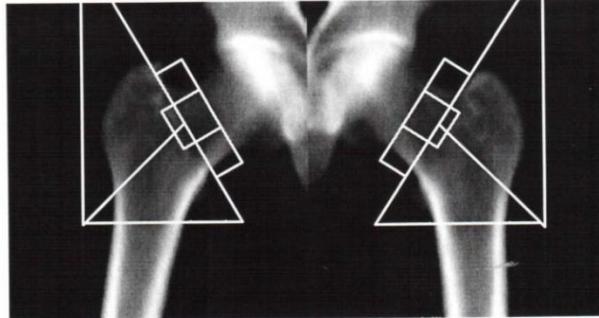
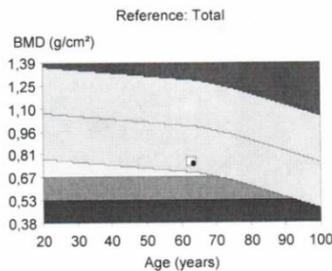


Image not for diagnosis



Region	BMD <sup>1</sup> (g/cmI)	Young-Adult <sup>2,7</sup> T-Score	Age-Matched <sup>3</sup> Z-Score
Total			
Left	0,766	-2,3	-1,5
Right	0,771	-2,3	-1,5
Mean	0,769	-2,3	-1,5
Difference	0,005	0,0	0,0

**КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА**  
г.Владикавказ, ул.Титова, д.11  
GE Lunar DPX-NT

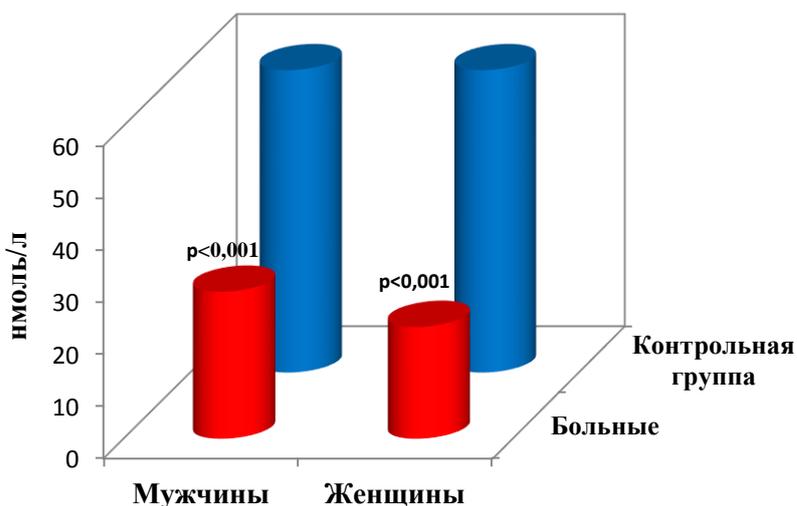
<b>Patient:</b>	Aupov, Raimek H	<b>Physician:</b>	G.A.Tamaeva
<b>Birth Date:</b>	04.05.1950 62,9 years	<b>Measured:</b>	13.03.2013 13:42:52 (6,80)
<b>Height / Weight:</b>	171,0 cm 65,0 kg	<b>Analyzed:</b>	13.03.2013 13:44:08 (6,80)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Male White		

**ANCILLARY RESULTS [DualFemur]**

Region	BMD <sup>1</sup> (g/cmI)	Young-Adult <sup>2,7</sup> (%) T-Score	Age-Matched <sup>3</sup> (%) Z-Score	BMC (g)	Area (cmI)
Neck Left	0,606	57 -3,6	67 -2,3	3,7	6,1
Neck Right	0,627	59 -3,4	70 -2,1	4,1	6,5
Neck Mean	0,617	58 -3,5	69 -2,2	3,9	6,3
Neck Diff.	0,021	2 0,2	2 0,2	0,4	0,4
Wards Left	0,511	53 -3,5	71 -1,6	2,1	4,2
Wards Right	0,570	59 -3,0	79 -1,2	2,7	4,8
Wards Mean	0,541	56 -3,2	75 -1,4	2,4	4,5
Wards Diff.	0,059	6 0,5	8 0,5	0,6	0,6
Troch Left	0,668	72 -2,4	79 -1,6	10,3	15,4
Troch Right	0,666	72 -2,4	79 -1,6	10,5	15,7
Troch Mean	0,667	72 -2,4	79 -1,6	10,4	15,5
Troch Diff.	0,001	0 0,0	0 0,0	0,2	0,3
Shaft Left	0,927	-	-	14,4	15,5
Shaft Right	0,942	-	-	14,3	15,1
Shaft Mean	0,934	-	-	14,3	15,3
Shaft Diff.	0,015	-	-	0,1	0,4
Total Left	0,766	70 -2,3	77 -1,5	28,3	37,0
Total Right	0,771	70 -2,3	78 -1,5	28,8	37,4
Total Mean	0,769	70 -2,3	78 -1,5	28,6	37,2
Total Diff.	0,005	0 0,0	1 0,0	0,5	0,4

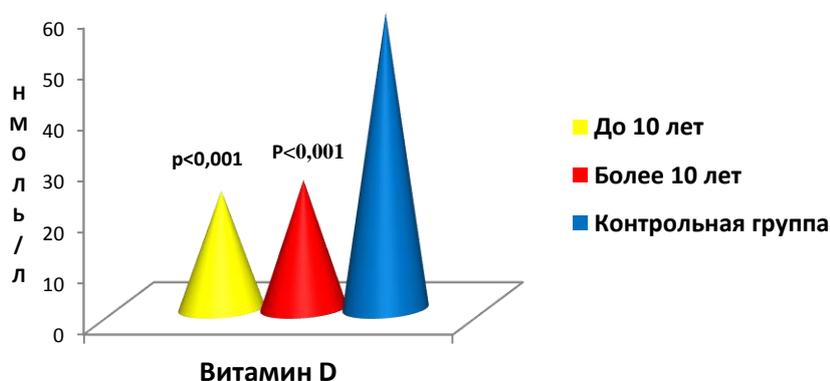
**Рис. 18. Остеоденситограмма больного А.**

Концентрация витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови больных с патологией ЖКТ была достоверно снижена, как у мужчин ( $p < 0,001$ ), так и у женщин ( $p < 0,001$ ) в сравнении с лицами КГ. Достоверной разницы между показателями концентрации витамина D мужчин и женщин не обнаружено (рис. 19).



**Рис. 19.** Содержание витамина D (25(OH)D3) у больных с заболеваниями ЖКТ в зависимости от пола ( $M \pm m$ )

На рис.20 представлены данные о содержании витамина D в сыворотке крови у больных с заболеваниями ЖКТ в зависимости от длительности заболевания.



**Рис. 20.** Содержание витамина D (25(OH)D3) у больных с заболеваниями ЖКТ в зависимости от длительности заболевания ( $M \pm m$ )

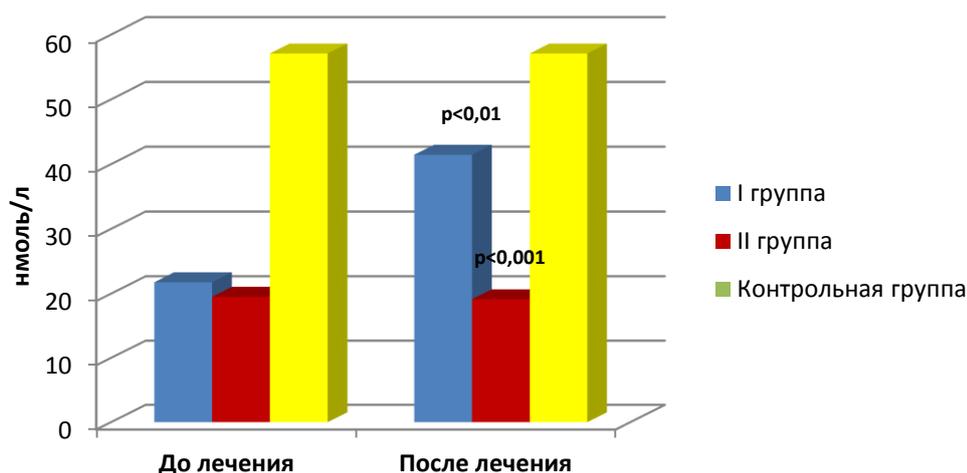
Отмечено достоверное снижение уровня витамина D, как у больных с длительностью заболевания до 10 лет ( $p < 0,001$ ), так и у больных с длительностью заболевания более 10 лет ( $p < 0,001$ ), в сравнении с лицами КГ.

### **3.4. Коррекция минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта**

В динамическое изучение МПКТ было включено 30 человек с остеопеническим синдромом. Больные были разделены на 2 группы: I группа, которую составили 15 человек: 9 женщин и 6 мужчин (средний возраст  $57,12 \pm 1,32$ ) и II группу: 7 женщин и 8 мужчин (15 человек) идентичных по возрасту больным I группы. Все больные I группы на протяжении 6 месяцев получали по 0,5 мкг препарата «Альфадол-Са», который содержит 0,25 мкг альфакальцидола и 500 мг карбоната кальция, препарат назначался по 1 капсуле 2 раза в день (утром и вечером), а также рациональное питание с достаточным содержанием кальция и витамина Д<sub>3</sub>, дозированные физические нагрузки. Пациентам II группы рекомендовали поддержание диеты с повышенным содержанием кальция и витамина Д<sub>3</sub> и комплекс физической гимнастики.

Оценка эффективности терапии проводилась через 6 месяцев после проведенного лечения на основании содержания витамина D в сыворотке крови и данных денситометрического исследования. Оценивался T-критерий в L1-L4 и в проксимальном отделе бедренной кости до и после лечения.

На фоне комплексного лечения с включением альфакальцидола у больных I группы выявлено достоверное увеличение содержания витамина D(25(OH)D<sub>3</sub>) в сыворотке крови в сравнении с его концентрацией до лечения. У больных II группы различий в показателях уровня витамина D до и после лечения не обнаружено (рис. 21).



**Рис.21. Динамика показателей содержания витамина D в сыворотке крови у больных с заболеваниями ЖКТ, получавших и не получавших альфакальцидол, до и после лечения ( $M \pm m$ )**

Результаты исследования выявили улучшение показателей у больных с заболеваниями ЖКТ, получавших Альфадол-Са. Как видно из таблицы 16, наибольший прирост костной ткани наблюдался в поясничных позвонках и составил 0,5 %. В проксимальном отделе бедренной кости и в шейке бедра костная масса увеличилась на 0,1% и 0,25 % соответственно, тогда как во II-ой группе отмечалось дальнейшее снижение костной массы.

Прирост костной массы на фоне предложенной медикаментозной коррекции у данной категории больных дает возможность рекомендовать такую терапию в качестве средства, предупреждающего прогрессирование снижения минеральной плотности кости у больных, страдающих хроническим гастритом и язвенной болезнью.

Таблица 16

**Динамика показателей состояния костной ткани по данным остеоденситометрии у больных с заболеваниями ЖКТ, получавших и не получавших альфакальцидол в комплексной терапии (M±m)**

Группа обследованных	У больных с заболеваниями ЖКТ, получавших и не получавших Альфадол-Са в комплексной терапии								
	L1-L4			Шейка бедра			Проксимальный отдел бедр.кости		
	До лечения	После лечения	МПКТ в динамике	До лечения	После лечения	МПКТ в динамике	До лечения	После лечения	МПКТ в динамике
	T(SD)	T(SD)	%	T(SD)	T(SD)	%	T(SD)	T(SD)	%
<b>I группа (n=15)</b>	-1,93±0,24	-1,84±0,19	0,5	-1,32±0,06	-1,24±0,04	0,25	-1,42±0,16	-1,37±0,14	0,1
<b>II группа (n=15)</b>	-1,91±0,16	-1,98±0,24	-0,15	-1,16±0,12	-1,21±0,14	-0,25	-1,36±0,14	-1,41±0,21	-0,25
<b>Контрольная группа (n=30)</b>	-0,12±0,02			0,28±0,16			0,22±0,09		

В качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни № 1254.

Больная А., 67 лет, поступила с жалобами на боли в эпигастральной области, связанные с погрешностью в диете, изжогу, отрыжку кислым, снижение трудоспособности, общую слабость.

Считает себя больной более 10 лет, когда впервые стали беспокоить вышеуказанные жалобы.

Из перенесенных заболеваний отмечает ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, хронический бескаменный холецистит. Менопауза с 50 лет.

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета. Нормостенического телосложения. Периферических отеков нет.

Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук. Частота дыхательных движений 18 в минуты. Аускультативно – везикулярное дыхание, хрипов нет.

Границы относительной сердечной тупости смещены влево. Аускультативно – тоны приглушены, ритм правильный. Пульс 70 ударов в минуту. ЧСС – 70 в минуту. АД 120/70 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастральной области. Размеры печени по Курлову 9-8-7 см. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

#### **Данные лабораторных исследований:**

Общий анализ крови: эритроциты-  $4,5 * 10^{12}/л$ , гемоглобин – 120 г/л, тромбоциты –  $220 * 10^9/л$ , СОЭ – 17 мм/ч.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1020, белок – отрицательный, лейкоциты – 2-3 в п/зрения.

Биохимический анализ крови: АЛТ – 28, АЛТ – 32, билирубин общий - 9,0 мкмоль/л, общий белок – 79 г/л, холестерин – 7,2 ммоль/л, глюкоза – 4,7

ммоль/л, кальций – 2,4, ЩФ – 324U/L, ПТИ – 95 %, фибриноген – 3,0 г/л, креатинин – 194ммоль/л, мочевины – 7,9 ммоль/л.

Витамин D (25(OH)D3) – 26,901нмоль/л.

ЭГДС: рефлюкс- эзофагит, транскардиальный пролапс Очаговый гастрит антрального отдела. Эрозивный бульбит, деформация луковицы 12 перстной кишки.

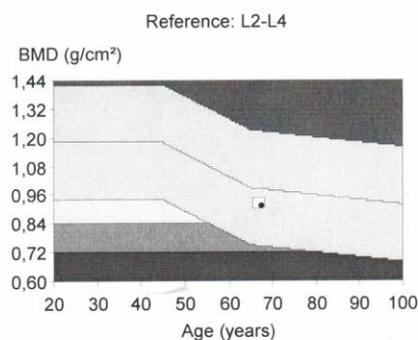
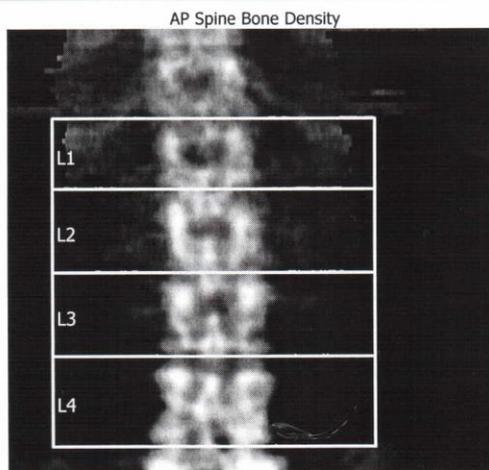
УЗИ органов брюшной полости: эхо – признаки умеренной жировой инфильтрации печени, хронического холецистита, без признаков обострения.

Данные специального исследования:

Остеоденситометрия: поясничный отдел: в L1-L4 выявлен остеопороз; проксимальный отдел бедренных костей: в области шеек обеих бедренных костей, в области Варда выявлен остеопороз.

**КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА**  
г.Владикавказ, ул.Титова, д.11  
GE Lunar DPX-NT

<b>Patient:</b>	Karmova, Tamara K	<b>Physician:</b>	G.A.Tamaeva
<b>Birth Date:</b>	19.09.1946 66,7 years	<b>Measured:</b>	27.05.2013 9:21:30 (6,80)
<b>Height / Weight:</b>	147,0 cm 60,0 kg	<b>Analyzed:</b>	27.05.2013 9:21:46 (6,80)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Female White		



Region	<sup>1</sup> BMD (g/cmI)	<sup>2</sup> Young-Adult T-Score	<sup>3</sup> Age-Matched Z-Score
L2-L4	0,922	-2,3	-0,5

**КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА**  
г.Владикавказ, ул.Титова, д.11  
GE Lunar DPX-NT

<b>Patient:</b>	Karmova, Tamara K	<b>Physician:</b>	G.A.Tamaeva
<b>Birth Date:</b>	19.09.1946 66,7 years	<b>Measured:</b>	27.05.2013 9:21:30 (6,80)
<b>Height / Weight:</b>	147,0 cm 60,0 kg	<b>Analyzed:</b>	27.05.2013 9:21:46 (6,80)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Female White		

**ANCILLARY RESULTS [AP Spine]**

Region	<sup>1</sup> BMD (g/cmI)	<sup>2</sup> Young-Adult (%)	<sup>2</sup> T-Score	<sup>3</sup> Age-Matched (%)	<sup>3</sup> Z-Score	BMC (g)	Area (cmI)	Width (cm)	Height (cm)
L1	0,748	66	-3,2	82	-1,4	6,4	8,6	3,3	2,64
L2	0,879	73	-2,7	89	-0,9	9,4	10,7	3,4	3,12
L3	0,909	76	-2,4	92	-0,6	10,5	11,6	3,7	3,12
L4	0,968	81	-1,9	98	-0,2	13,1	13,6	4,0	3,36
L1-L2	0,821	71	-2,7	88	-1,0	15,8	19,3	3,3	5,76
L1-L3	0,854	73	-2,6	89	-0,9	26,4	30,9	3,5	8,88
L1-L4	0,889	75	-2,4	92	-0,6	39,5	44,5	3,6	12,24
L2-L3	0,895	75	-2,5	91	-0,8	20,0	22,3	3,6	6,24
L2-L4	0,922	77	-2,3	93	-0,5	33,1	35,9	3,7	9,60
L3-L4	0,941	78	-2,2	95	-0,4	23,7	25,2	3,9	6,48

**Рис. 22.Остеоденситограмма больной К.**

# КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ, ул.Титова, д.11

GE Lunar DPX-NT

<b>Patient:</b>	Karmova, Tamara K	<b>Physician:</b>	G.A.Tamaeva
<b>Birth Date:</b>	19.09.1946 66,7 years	<b>Measured:</b>	27.05.2013 9:26:40 (6,80)
<b>Height / Weight:</b>	147,0 cm 60,0 kg	<b>Analyzed:</b>	27.05.2013 9:27:17 (6,80)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Female White		

DualFemur Bone Density

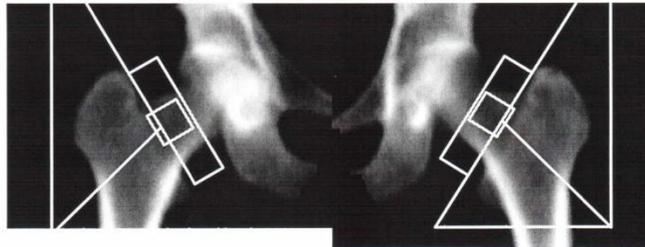
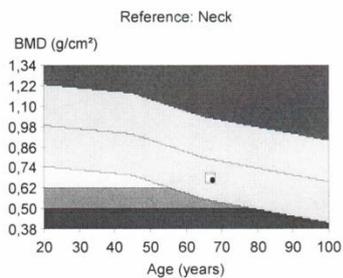


Image not for diagnosis



Region	BMD <sup>1</sup> (g/cmI)	Young-Adult <sup>2</sup> T-Score	Age-Matched <sup>3</sup> Z-Score
Total			
Left	0,852	-1,2	0,2

<b>Patient:</b>	Karmova, Tamara K	<b>Physician:</b>	G.A.Tamaeva
<b>Birth Date:</b>	19.09.1946 66,7 years	<b>Measured:</b>	27.05.2013 9:26:40 (6,80)
<b>Height / Weight:</b>	147,0 cm 60,0 kg	<b>Analyzed:</b>	27.05.2013 9:27:17 (6,80)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Female White		

## ANCILLARY RESULTS [DualFemur]

Region	BMD <sup>1</sup> (g/cmI)	Young-Adult <sup>2</sup> (%) T-Score	Age-Matched <sup>3</sup> (%) Z-Score	BMC (g)	Area (cmI)
Neck Left	0,687	70 -2,4	87 -0,8	3,1	4,6
Neck Right	0,674	69 -2,6	85 -1,0	3,2	4,7
Neck Mean	0,680	69 -2,5	86 -0,9	3,1	4,6
Neck Diff.	0,013	1 0,1	2 0,1	0,0	0,1
Wards Left	0,540	59 -2,8	86 -0,7	1,2	2,3
Wards Right	0,528	58 -2,9	84 -0,8	1,3	2,4
Wards Mean	0,534	59 -2,9	85 -0,7	1,3	2,4
Wards Diff.	0,012	1 0,1	2 0,1	0,0	0,1
Troch Left	0,713	90 -0,7	104 0,2	9,6	13,4
Troch Right	0,609	77 -1,6	89 -0,7	8,1	13,3
Troch Mean	0,661	84 -1,2	96 -0,2	8,8	13,4
Troch Diff.	0,103	13 0,9	15 0,9	1,4	0,1
Shaft Left	1,041	- -	- -	14,5	13,9
Total Left	0,852	85 -1,2	103 0,2	27,2	31,9

Рис. 23. Остеоденситограмма больной К.

**В динамике:**

Остеоденситометрия: поясничный отдел: в L1-L4 выявлен остеопения;  
проксимальный отдел бедренных костей: в области шеек обеих бедренных

костей - остеопения, в области Варда слева выявлен остеопороз, справа – остеопения.

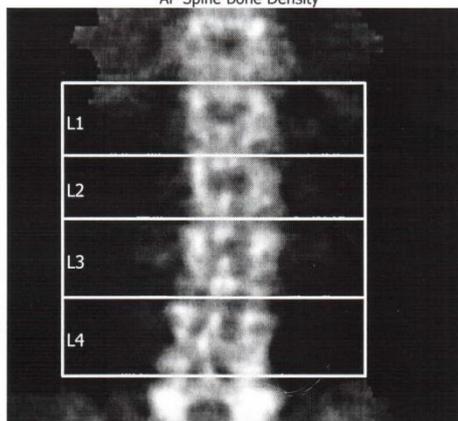
### КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ, ул.Титова, д.11

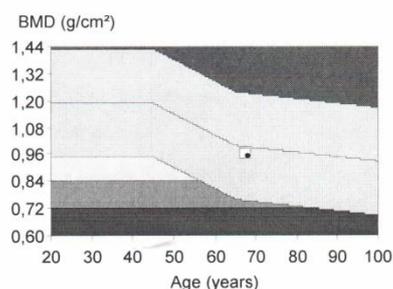
GE Lunar DPX-NT

<b>Patient:</b>	Karmova, Tamara K	<b>Physician:</b>	G.A.Tamaeva
<b>Birth Date:</b>	19.09.1946 67,2 years	<b>Measured:</b>	13.11.2013 9:02:57 (6,80)
<b>Height / Weight:</b>	147,0 cm 62,0 kg	<b>Analyzed:</b>	13.11.2013 9:03:09 (6,80)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Female White		

AP Spine Bone Density



Reference: L2-L4



Region	<sup>1</sup> BMD (g/cmI)	<sup>2</sup> Young-Adult T-Score	<sup>3</sup> Age-Matched Z-Score
L2-L4	0,963	-2,0	-0,3

### КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА

г.Владикавказ, ул.Титова, д.11

GE Lunar DPX-NT

<b>Patient:</b>	Karmova, Tamara K	<b>Physician:</b>	G.A.Tamaeva
<b>Birth Date:</b>	19.09.1946 67,2 years	<b>Measured:</b>	13.11.2013 9:02:57 (6,80)
<b>Height / Weight:</b>	147,0 cm 62,0 kg	<b>Analyzed:</b>	13.11.2013 9:03:09 (6,80)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Female White		

#### ANCILLARY RESULTS [AP Spine]

Region	<sup>1</sup> BMD (g/cmI)	<sup>2</sup> Young-Adult (%) T-Score	<sup>3</sup> Age-Matched (%) Z-Score	BMC (g)	Area (cmI)	Width (cm)	Height (cm)
L1	0,910	81 -1,8	99 -0,1	9,3	10,2	3,5	2,88
L2	0,922	77 -2,3	93 -0,6	8,2	8,9	3,5	2,52
L3	0,972	81 -1,9	98 -0,2	11,4	11,7	3,8	3,12
L4	0,984	82 -1,8	99 -0,1	12,7	12,9	4,1	3,12
L1-L2	0,916	80 -2,0	97 -0,2	17,5	19,1	3,5	5,40
L1-L3	0,937	80 -1,9	97 -0,2	28,8	30,8	3,6	8,52
L1-L4	0,951	81 -1,9	98 -0,2	41,5	43,7	3,7	11,64
L2-L3	0,950	79 -2,1	96 -0,4	19,6	20,6	3,6	5,64
L2-L4	0,963	80 -2,0	97 -0,3	32,3	33,5	3,8	8,76
L3-L4	0,978	82 -1,8	98 -0,1	24,1	24,6	3,9	6,24

Рис. 24. Остеоденситограмма больной К. после лечения

**КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА**  
г.Владикавказ, ул.Титова, д.11  
GE Lunar DPX-NT

<b>Patient:</b>	Karmova, Tamara K	<b>Physician:</b>	G.A.Tamaeva
<b>Birth Date:</b>	19.09.1946 67,2 years	<b>Measured:</b>	13.11.2013 9:08:38 (6,80)
<b>Height / Weight:</b>	147,0 cm 62,0 kg	<b>Analyzed:</b>	13.11.2013 9:08:56 (6,80)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Female White		

DualFemur Bone Density

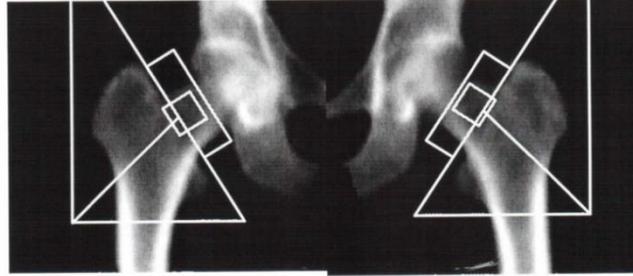
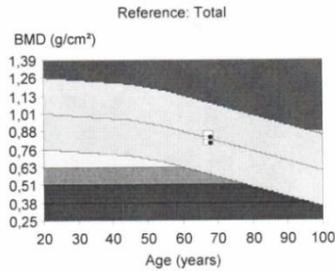


Image not for diagnosis



Region	BMD <sup>1</sup> (g/cmI)	Young-Adult <sup>2,7</sup> T-Score	Age-Matched <sup>3</sup> Z-Score
Total			
Left	0,859	-1,2	0,2
Right	0,813	-1,5	-0,2
Mean	0,836	-1,4	0,0
Difference	0,045	0,4	0,4

**КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СОГМА**  
г.Владикавказ, ул.Титова, д.11  
GE Lunar DPX-NT

<b>Patient:</b>	Aupov, Raimek H	<b>Physician:</b>	G.A.Tamaeva
<b>Birth Date:</b>	04.05.1950 62,9 years	<b>Measured:</b>	13.03.2013 13:42:52 (6,80)
<b>Height / Weight:</b>	171,0 cm 65,0 kg	<b>Analyzed:</b>	13.03.2013 13:44:08 (6,80)
<b>Sex / Ethnic:</b>	Male White		

**ANCILLARY RESULTS [DualFemur]**

Region	BMD <sup>1</sup> (g/cmI)	Young-Adult <sup>2,7</sup> (%) T-Score	Age-Matched <sup>3</sup> (%) Z-Score	BMC (g)	Area (cmI)
Neck Left	0,606	57 -3,6	67 -2,3	3,7	6,1
Neck Right	0,627	59 -3,4	70 -2,1	4,1	6,5
Neck Mean	0,617	58 -3,5	69 -2,2	3,9	6,3
Neck Diff.	0,021	2 0,2	2 0,2	0,4	0,4
Wards Left	0,511	53 -3,5	71 -1,6	2,1	4,2
Wards Right	0,570	59 -3,0	79 -1,2	2,7	4,8
Wards Mean	0,541	56 -3,2	75 -1,4	2,4	4,5
Wards Diff.	0,059	6 0,5	8 0,5	0,6	0,6
Troch Left	0,668	72 -2,4	79 -1,6	10,3	15,4
Troch Right	0,666	72 -2,4	79 -1,6	10,5	15,7
Troch Mean	0,667	72 -2,4	79 -1,6	10,4	15,5
Troch Diff.	0,001	0 0,0	0 0,0	0,2	0,3
Shaft Left	0,927	- -	- -	14,4	15,5
Shaft Right	0,942	- -	- -	14,3	15,1
Shaft Mean	0,934	- -	- -	14,3	15,3
Shaft Diff.	0,015	- -	- -	0,1	0,4
Total Left	0,766	70 -2,3	77 -1,5	28,3	37,0
Total Right	0,771	70 -2,3	78 -1,5	28,8	37,4
Total Mean	0,769	70 -2,3	78 -1,5	28,6	37,2
Total Diff.	0,005	0 0,0	1 0,0	0,5	0,4

**Рис. 25. Остеоденситограмма больной К. после лечения**

Таким образом, наше исследование указывает на неоспоримое участие метаболитов витамина D в регуляции кальциевого гомеостаза у данной группы больных. Комплексная терапия с включением Альфадол-Са у больных с заболеваниями ЖКТ с явлениями остеопении и остеопороза способствует улучшению некоторых показателей регуляторов кальциевого гомеостаза и приросту минеральной плотности костной ткани, а, следовательно, предупреждению переломов при этих заболеваниях.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОП - системное метаболическое заболевание скелета, характерными проявлениями которого являются снижение массы костной ткани и нарушение ее микроархитектоники, что обуславливает снижение прочности кости и повышенный риск переломов (World Health Organization...,2007, Поворознюк В. В., 2011; Лесняк О.М., 2014). По мнению Всемирной Организации Здравоохранения, ОП на сегодняшний день занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения наряду с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом и онкологическими заболеваниями, что определяет его высокую социальную значимость. Каждая третья женщина старше 50 лет и более половины лиц в возрасте 75-80 лет страдают ОП. Увеличение продолжительности жизни и количества пожилых людей в развитых странах в последнее десятилетие ведет к нарастанию частоты ОП, делает его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире (Riggs B.I.,1995).

Серьезность проблемы ОП обусловлена его последствиями-переломами тел позвонков и костей периферического скелета, возникающими при так называемом минимальном травматическом воздействии: падение с высоты собственного роста или спонтанные переломы (Walker-Bone K., 2008; Pfeilschifter J., 2009; Vock O., 2008). Перелом в проксимальном отделе бедра является одним из наиболее тяжелых осложнений ОП, летальность приданной патологии составляет приблизительно 20% у женщин и 30% у мужчин, которые умирают в течение первого года после перелома (Корж Н.А., 2010; Raggatt L.J., 2010).

Причины, приводящие к развитию ОП, разнообразны. В основе всех влияний на массу костной ткани лежит нарушение процессов ремоделирования. Ремоделирование костной ткани складывается из двух противоположных процессов - резорбции и формирования кости, осуществляемых соответственно ОК и ОБ, в регуляции которых принимают

участие цитокины, железы внутренней секреции, т.д. В процессе ремоделирования происходит естественное поддержание качества и количества костной ткани. Нарушение баланса костного ремоделирования ведет к потере костной ткани, нарушению микроархитектоники и, как следствие, к снижению прочности кости. При этом в процесс вовлекается как трабекулярная, так и кортикальная кость.

Подавляющее большинство случаев заболевания (85%) относится к первичному ОП. Однако серьезной медицинской проблемой является и вторичный ОП, который возникает на фоне эндокринных, ревматических, гематологических заболеваний, заболеваний почек, органов пищеварения, приема некоторых лекарственных препаратов (Верткин и др., 2006; Остеопороз в...., 2011; Reginster, J.Y., 2011)

В связи с ростом частоты заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) среди населения, возрастает необходимость изучения различных осложнений данной патологии, в том числе и причин развития нарушения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и ее микроархитектоники при хронических гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Некоторыми авторами выявлена взаимосвязь нарушений МПКТ с морфофункциональным состоянием слизистой оболочки желудка и тонкой кишки. Однако механизмы этих связей изучены недостаточно, а полученные результаты являются противоречивыми (Дроздов В. Н. и др. 2008, Турбина М.В. и др., 2012; Хаустова Т.Г., 2008).

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось комплексное изучение минеральной плотности костной ткани в группах больных с заболеваниями ЖКТ, выяснение роли кальциевого дисбаланса в развитии нарушений МПКТ.

В работе использован высокочувствительный иммуноферментный метод исследования уровня активного метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови с использованием стандартного набора фирмы «БиоХим Мак», Москва.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 и SPSS 13.0 for Windows. Для сравнения средних значений между двумя группами тестируемых определялась средняя арифметическая ( $M$ ), ошибка средней арифметической ( $m$ ). Для оценки достоверности результатов использовался  $t$ -критерий Стьюдента для независимых неравночисленных выборок. Если его величина была больше соответствующего табличного значения при данном числе степеней свободы, то различия считались достоверными для соответствующего порога вероятности ( $p < 0,05$  - различия принимались как достоверные).

Обследовано 100 больных с заболеваниями ЖКТ: 39 больных страдающих язвенной болезнью 12-перстной кишки, 7 пациентов с язвенной болезнью желудка и 54 больных хроническим гастритом. Все больные находились на лечении в терапевтическом отделении клинической больницы СОГМА, в связи с обострением основного заболевания. Возраст больных от 39 до 75 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту обследованным больным, у которых были исключены какие-либо заболевания за последние 3 месяца с помощью клинических методов и методов лабораторной диагностики.

Обследование больных состояло из: сбора жалоб, анамнеза, объективных данных, клинических и биохимических анализов крови и мочи, эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией и определением Нр, ультразвукового исследования брюшной полости.

В исследование не включали больных с осложненным течением язвенной болезни (кровотечения, перфорация, пенетрация, малигнизация), с новообразованиями, с сердечной недостаточностью II и III стадией, легочной недостаточностью II и более степени, хронической почечной недостаточностью, с заболеваниями щитовидной железы, страдающих сахарным диабетом 1 и 2 типов.

По длительности заболевания больные были распределены на 2 группы: с длительностью заболевания до 10 лет – 19 пациентов (19%) и больные с заболеваниями ЖКТ с длительностью более 10 лет -81 (81%) обследованных.

В группу обследованных женщин входили пациентки с сохраненным менструальным циклом – 5 больных (11,6%) и 39 женщины, находящиеся в менопаузе (88,4%).

У всех обследованных больных определяли МПКТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости.

Остеоденситометрия показала, что у больных с заболеваниями ЖКТ в области L1-L4 остеопения встречается в 45% случаев, а остеопороз – 23%, во всем проксимальном отделе бедренной кости остеопения – 56%, а остеопороз – 22%, в сравнении с КГ где остеопения в L1-L4 была выявлена у 23,3% лиц, а в проксимальном отделе бедренной кости в 13,3% случаев, а данных за остеопороз выявлено не было. Обнаруженные изменения свидетельствуют о снижении МПКТ в группах больных с заболеваниями ЖКТ.

В группе больных с заболеваниями ЖКТ было выявлено снижение МПКТ в сравнении с КГ как в L1-L4 ( $p<0,001$ ), так и в проксимальном отделе бедренной кости( $p<0,001$ ) по Т-критерию.

Значения BMD также были достоверно ниже у больных с заболеваниями ЖКТ по сравнению с лицами КГ в обеих исследуемых областях: в L1-L4 ( $p<0,001$ ) и в проксимальном отделе бедренной кости ( $p<0,001$ ). Следует отметить тот факт, что значения BMD были достоверно ниже в шейке бедра, чем в L1-L4, что дает нам возможность предположить, что шейка бедра является наиболее уязвимой зоной в плане риска развития переломов у данной группы больных.

Оценка состояния МПКТ проводилась с применением двух критериев в зависимости от возраста больных и лиц контрольной группы с последующим сравнением с референсными значениями, Т-критерий использовался у всех

больных и лиц КГ, а Z-критерий – у женщин до наступления менопаузы и у мужчин моложе 50 лет.

Z-критерий у женщин с заболеваниями ЖКТ с сохраненным менструальным циклом не снижался до  $-2,0$  SD, но был достоверно ниже (L1-L4  $p < 0,001$ , в проксимальном отделе бедренной кости  $p < 0,001$ ), чем у женщин контрольной группы.

В группе мужчин до 50 лет с заболеваниями ЖКТ также показатели принципиально не снижались по Z-критерию, но в целом были достоверно ниже (L1-L4  $p < 0,001$ , в проксимальном отделе бедренной кости  $p < 0,001$ ), чем в контрольной группе мужчин до 50 лет. Такие изменения могут быть косвенными признаками влияния основного заболевания на снижение МПКТ.

Достоверно низкие показатели BMD у женщин с сохраненным менструальным циклом отмечались в L1-L4 ( $p < 0,01$ ) и в проксимальном отделе бедренной кости (Total Hip) ( $p < 0,01$ ), в сравнении с женщинами контрольной группы. Также достоверно низкие показатели BMD отмечались у мужчин в обеих исследуемых областях (L1-L4,  $p < 0,01$  и в проксимальном отделе бедренной кости (Total Hip),  $p < 0,05$ ), в сравнении с контрольной группой мужчин.

Анализ полученных данных состояния МПКТ по T-критерию выявил достоверное его снижение у больных язвенной болезнью, как в L1-L4 ( $p < 0,001$ ), так и в проксимальном отделе бедренной кости ( $p < 0,001$ ), в сравнении с контрольной группой.

Более выраженные изменения МПКТ у больных язвенной болезнью обнаружены в L1-L4: ОП был выявлен у 24 % больных, остеопения в 50% случаев, в проксимальном отделе бедренной кости остеопению диагностировали в 59% случаев, а ОП у 24% больных.

Исследование показателя BMD выявило достоверное его снижение в группе больных язвенной болезнью по сравнению с лицами КГ в обеих исследуемых областях (в L1-L4  $p < 0,001$ ; в шейке бедра  $p < 0,001$ ).

Отмечалось снижение МПКТ по Т-критерию в группе больных хроническим гастритом по сравнению с показателями лиц КГ в обеих исследуемых областях (в L1-L4  $p < 0,001$ ; в проксимальном отделе бедренной кости  $p < 0,001$ ). Наибольшие потери костной массы у этой группы больных отмечены в L1-L4 у 37% больных была выявлена остеопения, а у 22% остеопороз. В проксимальном отделе бедренной кости ОП выявлен – 20 больных, а остеопения в 54% случаев.

Значения BMD были достоверно ниже и в группе больных, страдающих хроническим гастритом, как в L1-L4 ( $p < 0,01$ ), так и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, снижение МПКТ отмечается в обеих группах больных, полученные данные отражают более выраженное влияние язвенной болезни на метаболизм костной ткани более выражено, нежели течение хронического гастрита.

Анализ полученных данных показал, достоверное снижение МПКТ по Т-критерию, как у больных хроническим атрофическим гастритом в L1-L4 ( $p < 0,01$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,01$ ), так и у лиц хроническим эрозивным гастритом в L1-L4 ( $p < 0,01$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,01$ ), с показателями КГ. МПКТ в шейке бедра у больных с атрофическим гастритом была достоверно ниже ( $p_1 < 0,05$ ), чем у больных с эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка.

Значения BMD также были достоверно ниже у больных, как с атрофией слизистой оболочки желудка в L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ), так и у больных с эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка, в L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ), в сравнении с лицами КГ. Показатель BMD был также был достоверно ниже у больных с атрофическим гастритом ( $p_1 < 0,05$ ), в сравнении с группой больных с эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка.

При оценке МПКТ больных хроническим гастритом в зависимости от локализации воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка

выявлено, что снижение МПКТ идет в равной степени, как в L1-L4, так и в шейке бедра, по сравнению в КГ.

Изучение МПКТ выявило достоверное снижение Т-критерия, как у больных с язвенной болезнью желудка в L1-L4 ( $p < 0,05$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ), так и у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки в L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ), в сравнении с КГ. При сравнении МПКТ больных язвенной болезнью 12 перстной кишки выявлено достоверное снижение как в L1-L4 ( $p < 0,01$ ), так и в шейке бедра ( $p < 0,01$ ), в сравнении с показателями области больных язвенной болезнью желудка.

Исследование указывает на более выраженное влияние язвенного дефекта 12 перстной кишки на МПКТ, в сравнении с локализацией язвы в желудке.

По данным литературы женщины имеют более высокий риск развития остеопении, что связывается как с эстрогенной недостаточностью, так и с исходно низкой костной массой по сравнению с мужчинами. Кроме того, наступление менопаузы способствует прогрессирующей потере костной массы.

Проведенное исследование выявило у женщин достоверно низкие значения Т-критерия в L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ) и показатели BMD ( $p < 0,001$ ) как в L1-L4, так и в шейке бедра в сравнении с контрольной группой. То же самое отмечалось при анализе показателей по Т-критерию и BMD у мужчин. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверной разницы между мужчинами и женщинами в распространенности остеопении. Изученные показатели достоверно не изменялись при попытке выявить гендерные различия в группе больных с заболеваниями ЖКТ.

Больные с заболеваниями ЖКТ в зависимости от длительности заболевания были поделены на две группы: с длительностью болезни до 10 лет и более 10 лет. Снижение МПКТ наблюдалось в обеих группах больных. У больных с длительностью заболевания до 10 лет, достоверные различия по

T-критерию получены в L1-L4 ( $p < 0,01$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,01$ ), а по показателю BMD в L1-L4 ( $p < 0,01$ ) и в шейке бедра ( $p < 0,001$ ). У больных с длительностью заболевания более 10 лет достоверно снижены показатели (T-критерий: в L1-L4- $p < 0,01$ ; в области шейке бедра  $p < 0,001$ ; BMD: в L1-L4  $p < 0,001$ ; в шейке бедра  $p < 0,001$ ). Интересен тот факт, что показатель T-критерия шейки бедра был достоверно ниже, чем у лиц с длительностью заболевания более 10 лет ( $p < 0,05$ ), а показатель BMD достоверно ниже ( $p < 0,02$ ) в сравнении с больными длительность заболевания которых составляла не более 10 лет.

При оценке содержания общего кальция в сыворотке крови не выявлено достоверных различий по сравнению с КГ. Показатели уровня общего кальция не изменялись, как при нормальной МПКТ, так и при остеопении и остеопорозе в группах больных.

Нормальные значения кальция в сыворотке крови поддерживаются за счет кальциевого депо в костях, что также отражается на состоянии костной ткани.

При изучении содержания витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови больных с заболеваниями ЖКТ получено достоверное снижение уровня витамина D в группе обследованных больных в сравнении с КГ.

Определение уровня витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови больных хроническим гастритом и язвенной болезнью получено достоверное его снижение уровня в обеих группах обследованных в сравнении с КГ ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  соответственно).

При сравнении концентрации витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови больных хроническим гастритом с атрофическими и эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка выявлено достоверное его снижение в обеих группах в сравнении с КГ. Интересен тот факт, что уровень витамина D был достоверно ниже при атрофическом гастрите ( $p < 0,05$ ), чем при эрозивных изменениях слизистой оболочки желудка. Возможно, сопутствующая атрофия слизистой оболочки 12 перстной кишки в данной

группе больных способствует развитию синдрома мальабсорбции и снижению всасывания витамина D, в сравнении с эрозивным поражением.

Уровень витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови был достоверно снижен при антральной форме гастрита ( $p < 0,001$ ), при фундальной форме ( $p < 0,001$ ), и при пангастрите ( $p < 0,001$ ), в сравнении с КГ.

При изучении содержания витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови у больных язвенной болезнью, обнаружено достоверное снижение его уровня, как у больных язвенной болезнью желудка ( $p < 0,001$ ), так и у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки ( $p < 0,001$ ), в сравнении с КГ.

Концентрация витамина D (25(OH)D3) в сыворотке крови больных с патологией ЖКТ была достоверно снижена, как у мужчин ( $p < 0,001$ ), так и у женщин ( $p < 0,001$ ) в сравнении с лицами КГ. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверной разницы между мужчинами и женщинами в распространенности дефицита витамина D среди больных с заболеваниями ЖКТ.

Изучение концентрации витамина D в сыворотке крови в зависимости от длительности заболевания выявило снижение этого показателя в сыворотке крови как у больных с длительностью заболевания до 10 лет ( $p < 0,001$ ), так и у пациентов, длительность заболевания которых была более 10 лет ( $p < 0,001$ ).

В результате проведенного исследования получены достоверно низкие показатели МПКТ в группе больных с заболеваниями ЖКТ независимо от пола, причем выявлены особенности проявлений заболеваний, влияющих на состояние костной ткани (атрофический гастрит, язва 12 перстной кишки, длительность заболевания).

Полученные результаты остеоденситометрического анализа состояния кости в исследовании сопровождаются низким содержанием витамина D, которое отражает нарушение регуляции кальциевого баланса в организме. Такой детальный анализ дает основание утверждать, что развитие

остеопении и остеопороза у больных с заболеваниями ЖКТ обусловлено дисрегуляцией кальциевого гомеостаза.

В настоящее время вторичная остеопения и остеопороз рассматриваются не только как факторы риска развития переломов, но и как маркеры основного заболевания (ревматоидный артрит), а также могут служить в качестве показателя тяжести основного заболевания.

Учитывая результаты работы, а также данные литературы о экспериментальном подтверждении ульцерогенного действия ПТГ на слизистую оболочку желудка и 12 перстной кишки (Фомина Л.А., 2009, 2013,2014; Чернин В.В., 2010; Habener, J. F., 2000), длительную терапию язвы желудка, можно предположить необходимость учета коррекции кальциевого гомеостаза при лечении этих больных, хотя это требует дальнейшего изучения.

У основной массы больных с помощью ЭГДС был установлен хронический дуоденит. Известно, что усвоение витамина D в физиологических условиях происходит в двенадцатиперстной и тощей кишке (Новиков В.П., 2006; Захарова И.Н., 2014). По-видимому, обнаруженные изменения состояния слизистой оболочки тонкого кишечника способствует развитию синдрома мальабсорбции, что является одной из причин дефицита витамина D.

Также установленным фактом является влияние провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6,IL-8, TNF $\alpha$ ) на активизацию костной резорбции, что позволяет предположить влияние хронического воспаления желудка и 12 перстной кишки, ассоциированное с Нр-инфекцией, на развитие остеопенического синдрома (Langdahl B.L., 2002, 2003)

В целом же, результаты исследования дают возможность утверждать, что заболевания ЖКТ являются причиной развития остеопенического синдрома, механизм которого тесно связан с основным заболеванием и требует коррекции в плане предупреждения остеопоротических переломов.

В качестве антиостеопоротической терапии больным с заболеваниями ЖКТ был назначен препарат Альфадол-Са. Для коррекции МПКТ больные хроническим гастритом и язвенной болезнью получали препарат в дозе 0,25 мкг альфакальцидола и 500 мг карбоната кальция (по 1 капсуле 2 раза в день, утром и вечером). Оценка эффективности терапии проводилась через 6 месяцев от начала лечения.

Результаты исследования показали, что применение Альфадол-Са улучшало состояние МПКТ у больных с заболеваниями ЖКТ. Наибольший прирост костной ткани наблюдался в поясничных позвонках и составил 0,5 %. В проксимальном отделе бедренной кости и в шейке бедра костная масса увеличилась на 0,1% и 0,25 % соответственно. В группе контроля наблюдалось дальнейшее снижение МПКТ.

Важно также отметить, что нежелательных явлений у больных принимавших препарат не отмечалось.

Таким образом, проведенное исследование выявило дефицит витамина D, нормальное содержание кальция в сыворотке крови и достоверно низкие показатели МПКТ, что свидетельствует о нарушении регуляции кальциевого баланса у больных, страдающих хроническим гастритом и язвенной болезнью. В результате этого невозможна компенсация кальция по физиологическому пути и его потери компенсируются за счет депо в костной ткани, что приводит к снижению МПКТ вплоть до развития остеопороза.

Учитывая вышеизложенное, необходимо рекомендовать остеоденситометрическое исследование больным, страдающим хроническим гастритом и язвенной болезнью с анализом не только T- и Z- критерия, но и показателя BMD, который в некоторых случаях является более информативным.

По результатам работы следует обращать внимание на изменение МПКТ у больных РА в L1-L4 и в шейке бедра, определять содержание

витамина D 25(OH)D в сыворотке крови для принятия решения о коррекции состояния костной ткани у данной группы больных.

В качестве препарата, применяемого в лечении ОП, рекомендуется Альфадол-Сав течение 6-ти месяцев, с последующим анализом состояния больного.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта обнаружены достоверно низкие показатели минеральной плотности костной ткани во всех обследованных зонах скелета, особенно в области Варда.

2. Риск развития остеопороза у больных, страдающих хроническим гастритом и язвенной болезнью является очень высоким.

3. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки желудка (хронический атрофический гастрит) и тонкого кишечника (язвенная болезнь 12-перстной кишки), а также длительность заболевания являются причиной прогрессирования снижения минеральной плотности костной ткани.

4. Дефицит витамина D у обследованных больных является фактором отрицательно влияющим на состояние костной ткани.

5. Включение препарата альфакальцидол (Альфадол-Са) в комплексную терапию хронического гастрита и язвенной болезни способствует приросту костной массы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь) необходимо проводить остеоденситометрию для решения вопроса коррекции состояния костной ткани.

2. Изучение концентрации витамина D в сыворотке крови у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью дает возможность судить о состоянии кальциевого гомеостаза.

3. Целесообразно включение альфакальцидола (Альфадол-Са) в комплексную терапию хронического гастрита и язвенной болезни с целью антиостеопоротической профилактики.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллина, Е. В. Особенности цитокинового статуса сыворотки крови при *Helicobacter pylori*-ассоциированных хронической гастродуоденальной патологии у детей / Е. В. Абдуллина, Е. В. Агафонова, Р. А. Файзуллина // Практическая медицина. - 2012. - №7-1. - С. 9.
2. Авруни, А.С. Формирование и перестройка минерального матрикса костной ткани (Обзор литературы и собственные данные)/ А.С. Авруни, Н.В. Корнилов, И.Д. Иоффе // Остеопороз и остеопатии. - 2000. - №3. - С. 6-9.
3. Альтман, Н. С. Факторы риска и патогенетические закономерности развития хронической гастродуоденальной патологии у детей / Н. С. Альтман // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2013. - №4. - С.26-29.
4. Андерсен, Л. Клеточный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / Л. Андерсен, А. Норгард, М. Беннедсен // В сб. научн. трудов / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т.Л. Лапиной. - М.: Триада-Х, 1999. - С. 46-53.
5. Аруин, Л. И. Клеточное обновление слизистой оболочки желудка в условиях инфекции *H. Pylori* / Л. И. Аруин // Педиатрия.- 2002.-№ 2.- С.27-33.
6. Барановский, Н. И. Гастроэнтерология: Справочник. – Изд. Дом. Питер, 2010. – 156 с.
7. Бардахчян, Э. А. Роль *Helicobacter pylori* при развитии экстрагастродуоденальных заболеваний / Э. А. Бардахчян, С. Ю. Ломов, Н. Г. Харланова // Гастроэнтерология. – 2005. - №3.
8. Барышникова, Н. В. Особенности микробиоценоза кишечника у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным *Helicobacter pylori* / Н. В. Барышникова, А. С. Мартемьянова // Материалы НПК «Состояние окружающей среды и здоровье населения Северо-Западного

региона» Под.ред. акад. РАМН А. В. Шаброва, проф. В. Г. Маймулова. – СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2006. – С.26-27.

9. Барышникова, Н. В. Генетические особенности *Helicobacter pylori* у детей старшего возраста, больных хроническим гастродуоденитом / Н. В. Барышникова, В. П. Новикова, О. М. Цех // Матер. 6-го Международного Славяно-Балтийского научного форума « Санкт-Петербург-Гастро-2009». – 2009. - №4. – 216с.

10. Белая, Ж. Е. Альфакальцидол – препарат с многокомпонентным действием, направленным на снижение риска переломов и предупреждение падений/ Ж. Е.Белая, Н. В. Сосунова, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии, 2008; №1, С. 22-28.

11. Белая, Ж. Е. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская // Эффективная фармакотерапия.- 2013.- №38.- С.14-29.

12. Белая, Ж. Е. Возможности применения паратиреоидного гормона для лечения остеопороза / Ж. Е.Белая,Л. Я. Рожинская// Остеопороз и остеопатии.- 2004.-№3.- С.26-33.

13. Белая, Ж. Е. Падения – важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская // Русский медицинский журнал.- 2009.- Т.17.- С.1614-1620.

14. Беневоленская, Л.И. Бивалос (стронция ранелат) - новое поколение препаратов в лечении остеопороза /Л.И.Беневоленская // Научно-практическая ревматология.-2007.-№1.-С.75-77.

15. Бойко, Т. И. Остеодефицит при хронических воспалительных заболеваниях кишечника /Т. И. Бойко, Е. В. Сорочан // Газета «Новости медицины и фармации». Гастроэнтерология.-(313).2010

16. Васютин, А. В. Распространенность и факторы риска *Helicobacter pylori* – ассоциированных заболеваний /А. В. Васютин, О. С. Амельчугова // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. - №1. – С. 26-31.

17. Верткин, Л.А. Остеопороз в практике семейного врача: что мы умеем? /Л.А.Верткин, А.Л. Наумов А.В., Л.Ю.Моргунови др.//Справочник поликлинического врача.-2006.-Т.04.-№3
18. Виноградова, М.А., Газизова Р.Р. Особенности течения язвенной болезни при наличии хеликобактериозной инфекции // Клиническая медицина .-1997.-№5.-С.
19. Волков, М.М. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция / Волков М.М., Каюков И.Г., Смирнов А.В. // Нефрология.-2010.-№1.-С.91-103.
20. Гаал, Я. Преодоление устойчивости к бисфосфонатам путем назначения альфакальцидола: результаты одногодичного открытого исследования / Я. Гаал, Т. Бендер, Дж. Варга и др.// Русский медицинский журнал.- 2009. – Т.17. - №21. – С.1480-1485.
21. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение /А.В. Калинин, А. И. Хазанов, С. А. Булгаков и др.– Изд-во: Миелосш, 2009. – 602 с.
22. Головач, И.Ю. Нарушения минеральной плотности костной ткани и вторичный остеопороз при патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта: на перекрестке проблем /И.Ю.Головач // Боль. Суставы. Позвоночник.- 2012.-3 (07)
23. Григорьев, П. Я. Клиническая гастроэнтерология/П. Я.Григорьев, А. В. Яковенко М., Медицинское информационное агенство.2004.С. 90-94, 184-238.
24. Громнацкий, Н. И. Болезни органов пищеварения / Н. И.Громнацкий. -М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 336 с.
25. Гузеева, О. В. Особенности минерализации костной ткани у детей с хроническим гастритом (по результатам костной денситометрии поясничного отдела позвоночника) / Детская медицина Северо-Запада.-2010.- № 1.- С. 52-53.
26. Дамбахер, М. А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: Мысли, которые приходят в голову. Пер. с нем., 1996.- 140 с.

27. Дедух, Н.В. Возможные механизмы костной резорбции при алиментарном остеопорозе (Обзор литературы) / Н.В. Дедух, Л.М. Бенгус // Украинський медичний альманах. - 2001. - Т. 4. - № 4. - С. 213-217.
28. Дроздов, В.Н. Дефицит витамина D в гастроэнтерологии / Дроздов В.Н., Эмбутниекс Ю.В. //Фарматека. – 2008.- №12.-С. 53-57.
29. Дыдыкина, И. С. Роль витамина D в лечении остеопороза /И. С. Дыдыкина//Современная ревматология.-2008.-№1.-С. 12-16.
30. Дыдыкина, И.С., Цурко В.В. Остеопороз: от клинико-экономической характеристики заболевания к клинической эффективности и безопасности стронция ранелата (бивалоса) // Тер.архив. – 2008. - №5.- С.85-91.
31. Дыдыкина, И.С.Остеопороз: серьезная медико–социальная проблема. Роль витамина D в патогенезе и лечении остеопороза / И.С. Дыдыкина // Русский медицинский журнал.-2008.-№4.
32. Ермакова, И.П. Взаимодействие гормонов в поддержании постоянства кальция, фосфора неорганического и магния в крови / И.П. Ермакова // Остеопороз и остеопатии. - 2000. - № 2-3. - С. 48.
33. Ермакова, И.П. Патофизиология обмена кальция и остеопатий в трансплантологии / И.П. Ермакова // Остеопороз и остеопатии. - 2002. - №1. - С. 3.
34. Ершова, О.Б. Комментарии к практическому использованию российских клинических рекомендаций по остеопорозу //Остеопороз и остеопатии.-2010.-№2.-С. 39-48.
35. Ершова, О.Б. Современные подходы к профилактике остеопороза / Качествожизни. Медицина 2006.-№ 5(16).-С. 69—75.
36. Ершова, О. Б. Кальций и витамин D: всё ли мы о них знаем? / О.Б. Ершова, К. Ю. Белова, А. В. Назарова// Русский медицинский журнал.- 2011. – Т.19. - №12. – С.719-725.

37. Ершова, О.Б. Активные метаболиты витамина D: применение при остеопорозе / О.Б. Ершова, К.Ю. Белова, А.В. Назарова // Остеопороз и остеопатии.-2009.-№1.-С.27-32.
38. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. - № 2. – С. 20-25.
39. Зборовский, А.Б. Опыт применения стронция ранелата для лечения остеопороза у женщин с ревматоидным артритом по данным ультразвуковой остеоденситометрии / А.Б. Зборовский, Б.В. Заводовский, Н.В.Никитина, Н.Н.Степанова, А.В.Александров, И.А.Зборовская // Остеопороз и остеопатии.- 2008.- №2. – С.22-24.
40. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека /С. В. Реушева, Е. А. Паничева, С. Ю. Пастухова, М. Ю. Реушев// Успехи современного естествознания. – 2013. - № 11. – С. 27-31.
41. Ивашкин, В.Т. Гастроэнтерология + CD. Национальное руководство. / В. Т.Ивашкин, Т. Л. Лапина. – М.: Гэотар-Медиа, 2008.-704 с.
42. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология./ В. Т. Ивашкин. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 208 с.
43. Исаков, В. А. Хеликобактериоз / В. А.Исаков, И.В. Домаранский.- М.:Медпрактика – М.,2003.- 412 с.
44. Казюлин, А.Н. Витамин D. М.: ГОУ НТЦ АМТ 2007; 106с.
45. Карсыбекова Л. М. Состояние микробиоценоза кишечника у детей с целиакией / Л. Б. Карсынбекова, А. К. Машкеев, Г. С. Адамова // Вопросы детской диетологии. – 2002. - №8(2). – С. 57.
46. Клинические рекомендации. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов /под ред. О.М. Лесняк.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006.-176с.
47. Клубова, А. Ф. Апоптоз и остеопороз / А. Ф. Клубова // Доктор. – 2002. - №1.- С.55-57.

48. Кононов, А. В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней / А.В. Кононов // Арх. пат.–2006. - №5. - С.3-10.
49. Комаров, Ф. И. Руководство по гастроэнтерологии / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорта. - М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 864 с.
50. Корж, Н.А. Альфакальцидол в лечении остеопороза и профилактике остеопоротических переломов /Н. А. Корж, Н. В. Дедух, Е. А. Побел // Ортопедия, травматология и протезирование.–2011.-№3.-С.117-124.
51. Корж, Н.А. Профилактика остеопороза и остеопенических переломов /Н. А. Корж, Н. В. Дедух// Ортопедия, травматология и протезирование.–2010.-№3.-С. 10-12.
52. Коррекция недостаточности витамина D / И. Н. Захарова, С. В. Васильева, Ю. А. Дмитриева и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2014. - №3. – С. 38-45.
53. Кэттайл, В.М. Регуляция обмена кальция / В.М. Кэттайл, Р.А. Арки. - СПб.- М.: «Невский Диалект» - «Изд-во БИНОМ», 2001. - С.145-176.
54. Лазебник, Л.Б. Остеартроз и остеопороз в пожилом возрасте, их сочетание и взаимовлияние на клинические проявления и прогрессирование / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов // Клиническая геронтология. - 2004. -№7. - С. 55-59.
55. Лесняк, О. М. Лекарственные препараты для лечения остеопороза/ О. М. Лесняк// Справочник поликлинического врача.-2005.-№1.
56. Лесняк, О.М. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы /О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская // Научно-практическая ревматология.- 2010.-№5.-С.14-18.
57. Лесняк, О.М. Социально экономические аспекты профилактики и лечения остеопороза (обзор литературы) / О.М. Лесняк, Л.И. Кузьмина // Остеопороз и остеопатии. - 2000. - №1. - С.35-40.

58. Лесняк, О.М., Санникова О.Ю. Терапия нарушений метаболизма костной ткани / О.М. Лесняк, О. Ю. Санникова// Русский медицинский журнал. – 2010. - Т.18, №11.- С. 735-738.
59. Лопатина, В. В. Факторы риска в развитии язвенной болезни /В. В.94. Лопатина // Здоровье населения и среда обитания.- 2011. - №12.- С. 16-18.
60. Мараховский, Ю.Х. Характеристика воспалительной реакции слизистой оболочки желудка, ассоциированной Нр / Ю.Х. Мараховский // Росс. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 1997.Т.7,№3.-С.69
61. Матвеева, Л.В. Интерлейкиновый профиль крови в сопоставлении с выраженностью воспалительного, атрофического и ulcerогенного процессов в слизистой оболочке желудка / Л. В.Матвеева, Л. М. Мосина, Е. А. Митина// Фундаментальные исследования.-2013.-№7.- С.133-137.
62. Насонов, Е.Л. Дефицит кальция и витамина D. Новые факты и гипотезы (обзор литературы) / Е.Л. Насонов // Остеопороз и остеопатии. - 1998. -№3. -С. 42-47.
63. Насонов, Е.Л. Применение альфакальцидола (АльфаД3-Тева) для профилактики и лечения остеопороза (обзор литературы) / Е.Л. Насонов, Д.Гукасян // Терапевтический архив. - 2000. - №11. - С. 71-73.
64. Насонов, Е.Л. Проблема остеопороза в ревматологии. / Е. Л. Насонов, И.А., Скрипникова, В. А. Насонова. - М.:Стин, 1997.
65. Никитинская, О.А. Роль кортикальной кости и ее микроструктуры в прочности кости /О. А. Никитинская // Consilium medicum. - 2010. – Т. 12. №2.
66. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей / П. В. Новиков.- М.:Триада-Х. – 2006. – 336 с.

67. Новикова, В.П. Патология костной ткани у детей с хроническим гастродуоденитом/ В. П. Новикова, О. В. Гузеева, Д. А. Кузьмина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.-2011.№2-3. С.19-21.
68. Новикова, В.П. Хронический гастрит и патология костной ткани у детей / О. В. Гузеева, Д.А. Кузьмина // Врач-аспирант.-2011.-№4.1. С.248-254.
69. Осадчук, М. М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения / М. М. Осадчук, В. И. Купаев, А. М. Осадчук // Практическая медицина.- 2012.-№1. – С. 16-21.
70. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим *H.pylori* –ассоциированным гастритом и язвенной болезнью / Э.А. Кондрашина, Н. М. Калинина, Н. И. Давыдова и др. // Цитокины и воспаление.- 2002.-№4.- С. 3-11.
71. Останин, А.А. Характеристика апоптоза и функциональной активности лимфоцитов у больных язвенной болезнью / А. А. Останин, А. И. Пальцев, А. Г. Лебедев и др.// Бюллетень СО РАМН. – 2004.- №1.
72. Остеопороз в практике врача /А. Л. Верткин, А.В. Наумова, С. Р. Шакирова, Д.М. Заиченко // Современная ревматология.- 2011.-№2.- С. 64-71.
73. Остеопороз и заболевания желудочно-кишечного тракта-руководство всемирной гастроэнтерологической организации (OMGE) / К. Siminoski, M. Fried, R. Saenzet. al. //Фарматека.-2007.-№6.С.67-71.
74. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской и О.М. Лесняк. М.: ГЕОТАР-Медиа2005; 171 с.
75. Пасечников, В.Д. Воспалительный и иммунные ответы слизистой оболочки желудка на инфекцию *Helicobacter pylori* / В.Д. Пасечников, С.З. Чуков// Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78, №11. – С. 9-13.
76. Поворознюк, В. В. Влияние антиостеопоротических средств на качество костной ткани: обзор литературы и результаты собственных

исследований / В. В. Поворознюк, Н. И. Дзерович, Д. Ханс// Боль. Суставы. Позвоночник.- 2013.- №2.- С.7-10.

77. Поворознюк, В.В. Внескелетные эффекты витамина D /В.В. Поворознюк, Н. А. Резниченко, Э.А. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник.- 2014 №1-2.- С.19-25.

78. Поворознюк, В.В. Препараты кальция и витамина D в профилактике и лечении остеопороза/В.В. Поворознюк, Н. В. Григорьева //Рациональная фармакотерапия .- 2006 № 2.- С.34-39.

79. Поворознюк, В. В. Унифицированные опросники в диагностике остеопороза / В. В. Поворознюк, Н. И. Дзерович, Д. Ханс// Боль. Суставы. Позвоночник.- 2011.- №3.- С.7-13.

80. Рахит и гиповитаминоз – новый взгляд на давно существующую проблему: Пособие для врачей / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Т.Э.Боровик и др.-М., 2011.-96 с.

81. Ревел, П.А. Патология кости / П.А. Ревел; пер. с англ. - М.: Медицина. - 1993. - С. 368.

82. Риггс, Б.Л. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Б.Л.Риггс, Л. Д. Мелтон III // пер. с англ.- М.: СПб: Невский диалект, 2000.- С. 558.

83. Родионова, С.С., Кривова А.В., Дорошенко В.П. и др. Нарушение формирования пика костной массы как фактор риска развития остеопороза у женщин старших возрастных групп // Вестн. травматол. ортопед.- 2008.-№ 2.- С. 20-24.

84. Родионова, С.С., Рожинская Л.Я. Остеопороз. Патогенез, диагностика, лечение: Практическое пособие для врачей. — М., 1997.- С. 12-21.

85. Родионова, С.С. Остеопороз. Патогенез, диагностика и лечение /С. С.Родионова, Л. Я. Рожинская, Е. И. Марова.-М.,1997.- 46 с.

86. Рожинская, Л.Я. Клинико-экономическое обоснование применения бивалоса (стронция ранелата) у женщин с остеопорозом в постменопаузе // Проблемы эндокринологии. - 2007. - Т. 53, № 3. - С. 48-51.
87. Рожинская, Л.Я. Концепция качества кости: влияние на параметры качества кости антирезорбтивных препаратов, результаты исследования Quest // Остеопороз и остеопатии. - 2003 - № 3. - С. 25–29.
88. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз / Л.Я. Рожинская.– М.: Издатель Мокеев, 2000.-196 с.
89. Руководство по остеопорозу / Под ред. д.м.н. Беневоленской Л.И. - Москва: Бином, Лаборатория знаний, 2003.- 524 с.
90. Сагаловски, С. Роль цитокиновой системы RANKL-RANK-OPGи катепсинаК в патогенезе остеопороза: достижения и перспективы в лечении заболевания / С. Сагаловски, П. Кунце, М. Шенерт // Клиницист. – 2012. - №2.- С. 9-16.
91. Сердечно – сосудистые заболевания и остеопороз / Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид, Н.А. Шостак, Т.В. Казакова // Фарматека. – 2013. - №2. – С. 8-13.
92. Скрипникова, И.А. Новые подходы к диагностике остеопороза и связанных с ним переломов/ И.А. Скрипникова// Профилактическая медицина. – 2009. -№6. –С.34-38.
93. Соколова, Г. Н. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка // Г. Н. Соколова, В. П. Потапова.-М.: Анахарсис.-2009.- 328 с.
94. Состояние слизистой оболочки ротовой полости, твердых тканей зуба и минеральной плотности костной ткани у подростков с хроническим гастродуоденитом / А. Ю. Щербакова, М. В. Иванова, Д. А. Кузьмина и др.// Вестник новгородского государственного университета.- 2014.-№78.- С.101-104.

95. Струков, В. И. Состояние костной системы у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В. И. Струков, Галеева Е. Б., Шурыгина Г. В. и др. // Педиатрия.-2004.-№ 6.
96. Струнина, М.В. Оценка риска падений женщин с постменопаузальным остеопорозом, получающих альфакальцидол / М. В. Струнина, М. В. Телющенко, А. А. Попов, Н.В. Изможерова // Остеопороз и остеопатии.-2010.-№2.-С. 15-17.
97. Торопцова, Н. В. Остеопороз: взгляд на проблему диагностики и лечения / Н. В. Торопцова // Современная ревматология.- 2009.-№3.- С. 68-72.
98. Торопцова, Н. В. Роль витамина D в эффективности антирезорбционной терапии / Н. В. Торопцова // Современная ревматология.- 2009.-№2.- С. 78-81.
99. Торопцова, Н.В., Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты: приверженность терапии – залог успешного лечения остеопороза // Современная ревматология. -2008.- №1. – С. 78-81.
100. Торопцова, Н.В., Короткова Т.А. Стронция ранелат в лечении остеопороза: доказательства эффективности // Научно-практическая ревматология. – 2010.- №5. –С. 19-23.
101. Торопцова, Н.В. Остеопороз - современные возможности терапии и проблема приверженности пациентов лечению / Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, Л.И. Беневоленская // Журнал Фарматека. – 2007. - №6 (141) Гастроэнтерология, Ревматология. - С. 29–34.
102. Торопцова, Н.В., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современном мире / Н.В. Торопцова, Е.Е. Михайлов, Л.И. Беневоленская // Русский медицинский журнал.- 2005. -Т13, №24(248).- С. 1582-1585.
103. Трифонова, Е. Б. Роль минеральных компонентов костной ткани в регуляции ее минеральной плотности /Е. Б. Трифонова // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2012. - №1-2. – С. 114-120.

104. Турбина, М.В. Нарушение минеральной плотности костной ткани и дефицит витамина D при воспалительных заболеваниях кишечника /Турбина М.В., Белоусова Е.А.// Фарматека.- 2012.-№20.-С. 84-88.

105. Успенский Ю.П. Заболевания, ассоциированные Helicobacter pylori и Candida SPP.: клиническая логика совместного изучения / Ю. П. Успенский, М. А. Шевяков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – 33. – С. 16-19.

106. Фомина, Л. А. Значение функционального состояния паращитовидных желез в ульцерогенезе / Л. А. Фомина, Г. В. Хомулло // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2009. №4. С. 17-20.

107. Фомина, Л.А.Значение кальцийрегулирующей системы в развитии нарушений микроциркуляции и гемостаза при рецидиве язвенной болезни / Л. А. Фомина // Терапевтический архив.- 2014. № 2. С. 13-16.

108. Фомина, Л. Я. Кальциевофосфорный баланс при рецидиве язвенной болезни / Л. Я. Фомина // Верхневолжский медицинский журнал.- 2013. – Т.11.- №3.- С. 26-29.

109. Хаустова, Т.Г., Банина Т.В., Мухина Ю.Г., Шеплягина Л.С. Дефицит кальция и витамина Д при хронических заболеваниях желудка и тонкой кишки // Доктор.ру: электронный журнал. 2008. №1. С.14-18.

110. Чернин, В. В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей.- М.: Мед.информ. агенство, 2010.- 528 с.

111. Чернин, В. В. Значение кальцийрегулирующей системы в патогенезе экспериментальной язвы желудка у кроликов / В. В. Чернин, Л. А. Фомина, Г. В. Хомулло // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2010. №11. С. 63-66.

112. Шахт, Е. Влияние альфакальцидола на прочность костной ткани, силу скелетных мышц, риск падений и переломов/ Е. Шахт, Ф. Ричи, Дж.-В. Реджинстер// Русский медицинский журнал.-2009.-№9.- С.632-641.

113. Шварц, Г. Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция/Г. Я. Шварц // Русский медицинский журнал.-2009.-№7.

114. Шварц, Г.Я. Витамин D и D-гормон / Г.Я. Шварц. - М.: Анахарсис, 2005.-С. 152.
115. Шварц, Г.Я. Витамин D,D –гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты действия./ Г. Я. Шварц //Остеопороз и остеопатии, 1998; №3. С. 2-6.
116. Шварц, Г.Я. Фармакотерапия остеопороза / Г.Я. Шварц. - М.: Мед.информ. агентство, 2002. - С. 368
117. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б. А. Шендеров // Микрофлора человека и животных и ее функции. – М.: ГРАНТЬ. – 1998. – 228 с.
118. Шепелькевич, А.П. Роль кальция в формировании и поддержании прочности костной ткани / А.П. Шепелькевич, Т.В. Мохорт, Ю.В. Толкачев // Белорусский медицинский журнал. - 2003. - №2. - С.98-101.
119. Шкерская, Н. Ю. Новые данные о влиянии витамина D на организм человека / Н. Ю. Шкерская, Т. А. Зыкова // Сибирский медицинский журнал.- 2013.- №7.- С.24-32.
120. Штефан, Х. Шарла Плейотропные эффекты D-гормона (альфакальцидола) на кости, мышцы, кишечник и иммунную систему /Штефан Х. Шарла//Остеопороз и остеопатии.-2005.-№1.-С. 37-40.
121. Abrahamsen, V. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe [Text] / V. Abrahamsen//BMJ. -2010, №. 340. -P. 54-63.
122. Adorini, L. Control of autoimmune disease by the vitamin D endocrine system / L. Adorini, G. Penna // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2008. - Vol.4, №8. - P. 404-412.
123. Ahmed, M. Hyperparathyroidism secondary to vitamin D deficiency / M. Ahmed, A. Almahfouz, A. Alarifi et al. // ClinNucl Med. - 2003. May.1; 28(5): 413-5.

124. Basha, B. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption / B. Basha, D.S. Rao, Z.H. Han // Am. J. Med. -2000; 108: 296-300.

125. Bernstein, C.N. Lack of relationship of calcium and vitamin D intake to bone mineral density in premenopausal women with inflammatory bowel disease / C.N. Bernstein, S.Bector, W.D.Leslie // Am. J. Gastroenterol. - 2003. - № 98. - P. 2468-2473.

126. Bernsten, C. N. The pathophysiology of bone in gastrointestinal disease / C. N. Bernsten, W. D. Leslie // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. - Vol. 15, №8. - P. 857-864.

127. Binkley, N. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement / N. Binkley, D.C. Krueger, S. Morgan et al. // Clin Chim Acta. - 2010. - Vol. 411 (23-24).- P. 1976-82.

128. Binkley, N. Osteoporosis in men / N. Binkley // Arq Bras Endocrinol Metabol. - 2006. Aug 1; 50 (4): 764-74.

129. Biosynthesis of parathyroid hormone / J. F. Habener, B. Kemper, A. Rich // Receipt Progress in Hormone Research. - 1998. - Vol. 33. – P. 249-308.

130. Bock, O. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis – optimizing efficacy in clinical practice. /O. Bock, D.Felsenberg // Clin.Interv.Aging, – 2008.–3(2).– P. 279–297.

131. Bogunovic, L. Measurement of bone density in the pediatric population / L. Bogunovic, S. M. Doyle, M. G. Vogiatzi // Curr Opin Pediatr. – 2009. – №21(1). –P.77-82.

132. Bouillon, R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications / R. Bouillon//Endocrinology / Ed. by J.L.Jameson. Philadelphia: WB Saunders. – 2001. – P. 1009-1028.

133. Braidman, I.P. Preliminary in situ identification of estrogen target cells in bone / I.P.Braidman, L.K-. Davenport, D. Howard Carter et al. // J.BoneMin.Res. - 1995. - Vol. 10. - P. 74-80.

134. Bruyere, O., Delferriere D., Roux C., et al. Effects of strontium ranelat on spinal osteoarthritis progression. // *Ann. Rheum. Dis.* -2008.-Vol. 67.-P. 335-339.
135. Chapuy, M.C. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women / M.C. Chapuy, M.E. Arlot, P.D. Delmas // *Br. Med. J.* - 1994. - Vol. 308. - P. 1081-1082.
136. Cloning and characterization of an extracellular Ca<sup>2+</sup>- sensing receptor from bovine parathyroid / E.M. Brown, G.Gamba, B.Riccardi et al. // *Nature.* – 1993. - Vol. 366, №6455. - P. 575-580.
137. Curative event of combined treatment with alendronate and 1- $\alpha$ -Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> on bone loss by ovariectomy in aged rats / M. Ito, Y. Azuma, H. Takagi et al. // *Jpn J Pharmacol* 2002. –Vol. 89. - P. 255-266.
138. Daly, I. Effects of calcitonin and parathyrin / I. Daly, R. Greenwood, R. Himsworth // *Clin. Endocr.* - 1983.- Vol. 19. – P. 397-405.
139. DeLuca, H. F. Vitamin D. Its role and uses in immunology /H. F. DeLuca, M. T. Cantorna // *FASEB J.* – 2001. - Vol. 15. - P. 2579-2585.
140. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid – induced osteoporosis: a meta – analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies / Richy, F., Ethgen O., Bruyere O. et al. // *Osteoporos. Int.* – 2004. – Vol.15, № 4.- P.301-310.
141. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes / H. A. Bischoff-Ferrari, E. Giovannucci, W.C.Willett//*Am.J.Clin.Nutr.* – 2006. - Vol. 84, №1. - P. 18-28.
142. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials /H. A. Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, H.B. Staehelin // *BMJ.*-2009.-Vol.339.-b3692.
143. Feldman D. Vitamin D / D. Feldman, F. H. Glorieux, Pike J. W.// *Academic Press, San Diego (California).*- 1997. -1285 p.

144. Gombart, A. F. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against / A. F. Gombart // *Future Microbiol.* - 2009. - Vol. 4. – P. 1151-1165.
145. Green, A.D. Does this woman have osteoporosis? / A.D. Green, C.S. Colon-Emeric, L. Bastian L // *JAMA.* - 2004. - № 292 (23). - P. 2890-2900.
146. Habener, J. F. Calcium - dependent intracellular degradation of parathyroid hormone: a possible mechanism for the regulation of hormone stores / J. F. Habener, B. Kemper, J. T. Potts // *Endocrinology* / - 2000. - Vol. 97. – P. 431-441.
147. Haderslev, K.V. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. / K.V. Haderslev, L. Tjellesen, H.A. Sorensen et al. // *Gastroenterology.* - 2000; 119: 639-646.
148. Hakoziaki, A. Receptor activator of NF-kappaB (RANK) ligand induces ectodomain shedding of RANK in murine RAW264.7 macrophages / A. Hakoziaki, M. Yoda, T. Tohmonda et al. // *J Immunol.* - 2010. - Vol. 184(5). - P. 2442-8.
149. Hartikka, H. Heterozygous mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children / H. Hartikka // *J. Bone Miner. Res.* - 2005; 20: 783-789.
150. Holick, M. F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health / M. F. Holick // *Mayo Clin. Proc.* – 2006. - Vol. 81, №3. - P. 353-373.
151. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // *New Engl J Med.* - 2007; 357. - P. 266-281.
152. Holick, M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application / M. F. Holick // *Ann. Epidemiol.* – 2009. - Vol. 19, №2. - P. 73-78.
153. Holick, M.F. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D / M.F. Holick, R.M. Biancuzzo, T.C. Chen et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2008. - № 93(3). – P. 677-811.

154. Horoon, M. Vitamin D and its emerging role in immunopathology / M. Horoon, O. Fitzgerald // Clin. Rheumatol. - 2012. - Vol. 31, №2. - P. 199-202/
155. Increased gastric epithelial cell apoptosis associated with colonization with cagA Helicobacter pylori strains / Moss S. F., Sordillo E.M., Abdalla A.M. et al. // Cancer Res. - 2001. - Vol. 61. - P. 1406-1411.
156. Jess, P. Personality characteristics in ulcer disease. A cohort study. Ugerskr. Laeger. 1995. Bd. 157. H. 17. P. 2435-2438.
157. John, Dell Walle Associate professor of medicine The University of Michigan Medical Center. Язвенная болезнь. Этиология, патогенез. В кн. Патофизиология органов пищеварения. Невский диалект. С. Петербург, Бином. М. 1997. Д. М. Хендерсон. С. 43-51, 49-59.
158. Kamen, D.L. Vitamin D and molecular action on the immune system: modulation of innate and autoimmunity/ D.L. Kamen, V. Tangpricha // J Mol Med. - 2010. - Vol. 88. - P. 441-450.
159. Kanis, J.A. Osteoporosis / J.A. Kanis // Blackwell Science Ltd. London. - 1994. - P. 254.
160. Kitamura, K. Osteoblast activity in the goldfish scale responds sensitively to mechanical stress / K. Kitamura, N. Suzuki, Y. Sato et al. // Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. - 2010. - Jul; 156(3): 357-63.
161. Klienpeter, M. A. Spectrum of complications related to secondary hyperparathyroidism in a peritoneal dialysis patient / M. A. Klienpeter // Adv. Perit. Dial. - 2000. - Vol. 16. - P. 881-887.
162. Kogawa, M. Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption / M. Kogawa, D.M. Findlay, P.H. Anderson et al. // Endocrinology. - 2010. - Oct; 151(10): 4613-25.
163. Lawrence, G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects / G. Lawrence // J Clin Invest. - 2005. - Vol. 115(12). - P. 3318-3325.
164. Langdahl, B.L. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures / B.L. Langdahl, M. Carstens, L. Stenkjaer et al. // J. Bone Miner. Res. - 2002; 17: 1245-1255.

165. Langdahl, B.L. Polymorphisms in the transforming growth factor beta 1 gene and osteoporosis / B.L.Langdahl, M. Carstens, L. Stenkjaer et al. // *Bone*. - 2003; 32: 297-310.
166. Lim, WC Mechanisms of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease / W.C. Lim, S.B. Hanauer, Y.C. Li // *Nat Clin. Pract. Gastroenterol Hepatol.* – 2005. - Vol. 2. – P. 308-315.
167. Manolagos, S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis//*Endocrin.Rev.*-2000.-Vol. 21.-P.115-137.
168. Mathieu, C. The coming of age of 1, 25- dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents / *TRENDS in Molecular Medicine.* – 2002. - Vol. 8. - P. 174-179.
169. Meyer F. Modulation of innate cytokine responses by products of *Helicobacter pylori* // F.Meyer, K.T.Wilson, S.P.James // *Infect. Immun.* - 2000. – Vol. 68, №11. – P.6265-6272.
170. Minkoff, J.R. Plasma cyclic AMP response to calcitonin: a potential clinical marker of bone turnover / J.R Minkoff, B.F. Grant, R.Marcus R // *Bone*. - 1985. - Vol.6. -P.285-290.
171. Muehleisen, B. Vitamin D in allergic disease: shedding light on a complex problem / B. Muehleisen, R. L. Gallo// *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. - Vol.131, №2. - P. 324-329.
172. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis / J. M. Moreland. J. A. Richardson, C.H. Goldsmith, C. M. Clase // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2004. - Vol. 52. - P. 1121-1129.
173. Nakashima, K. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation / K. Nakashima // *Cell*. - 2002; 108: 17-29.
174. Neer, R.M. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis / R.M.Neer, C.D. Arnaud, J.R.Zanchetta et al. // *N Engl J Med.* - 2001; 344: 1434-1441

175. Nutrition and bone growth and development / A. Prentice, I. Schoenmakers, M.A. Laskey // Proc Nutr Soc. – 2006. – Vol. 65(4). – P. 348-60.
176. Opal S.M. Anti-inflammatory cytokines / S.M.Opal, V.A. DePalo // Chest. – 2000. - Vol. 117, №4. - P. 1162-1172.
177. Pfeilschifter, J. Osteoporosis – current diagnostics and therapy / J. Pfeilschifter // Med Klin (Munich). – 2009. - Vol. 104 (8). – P.632-641
178. Prentice A., Schoenmakers I., Laskey M.A. et al. Nutrition and bone growth and development// Proc Nutr Soc. – 2006; 65 (4): 348–60.
179. Raggatt, L.J. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling / L.J.Raggatt, N. C. Partridge// J Biol Chem. – 2010. - Vol. 285(33). – P. 25103-8.
180. Raisz, L.G. Clinical practice. Screening for osteoporosis / L.G. Raisz // N. Engl. J. Med. - 2005; 353: 164-171.
181. Reginster, J.Y. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis / J.Y. Reginster, R.Deroisy, I. Jupsin // Drugs Today.- 2003;.-39.-P. 89-101.
182. Reginster, J.Y. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis / J.Y. Reginster // Drugs .-2011. - №71 (1). - P. 65-78.
183. Reinholz, M. Vitamin D and its role in allergic disease / M. Reinholz, T. Ruzicka, J. Schaubert // Clin. Exp. Allergy. – 2012. - Vol.42, №6. - P. 817-826.
184. Richy, F. Differentialeffects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta- analysis / Richy F, Dukas L, Schacht E. // Calcific Tissue International. - 2008. -Vol. 82, №2. - P. 102-107.
185. Riggs, B.I., Melton L.J.III. The worldwide problem of osteoporosis: insight affird by epidemiology. // Bone 1995. — Vol. 17. — P.505-511.
186. Role of lipopolysaccharide and related cytokines in Helicobacterpyloriinfection/ S. Pece, G.Giuliani, A.Di Leo et.al //Recenti Progressi in Medicine. –1997.-Vol. 88, №5. - P. 237-241.

187. Ryan, J.W. Vitamin D activities and metabolic bone disease / J.W. Ryan, P.H. Anderson, A.G. Turner, H.A. Morris // *Clin Chim Acta.* – 2013. - Vol. 425. -P. 148-152.
188. Schact, E. Reduction of Falls in Elderly. The central role of Alfacalcidol in a multi-dimensional paradigm / E. Schact, F. Richey // *The Internet Journal of Epidemiology/* - 2009. - Vol. 7, № 1.
189. Scharla, S. H. Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss/ S. H. Scharla, E. Schacht, U. G. Lempert // *J. Rheumatol.* – 2005. - Vol. 76. – P. 26-32.
190. Sherrard D.J. Renal osteodystrophy and aging / D.J. Sherrard // *Semin Nephrol.* - 2009. - Nov; 29 (6): 636-42.
191. Slifka, M. K. Clinical implications of dysregulated cytokine production / M. K.Slifka, J.L. Whitton// *J.Mol.Med.* – 2000. - Vol. 78, №2. - P. 74-80.
192. Suda, T. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families /T. Suda // *Endocr. Rev.* - 1999; 20: 345-357.
193. Suda, T. The molecular basis of osteoclast differentiation and activation / T.Suda, K.Kobayashi, E.Jimi et al. // *Novartis Found Symp.* - 2001; 232:235.
194. Superiority of Alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis / R. Nuti, G. Bianchi, M. L. Brandi et al. // *Rheumatol. Int.* – 2006. - Vol. 26. – P. 445-453.
195. Talmage, D.W. Calcium homeostasis: how bone solubility relates to all aspects of bone physiology / D.W.Talmage, R.V.Talmage // *J Musculoskelet Neuronal Interact.* - 2007. - Apr-Jun; 7(2): 108-12.
196. Talmage, R.V. The concentration of free calcium in plasma is set by the extracellular action of noncollagenous proteins and hydroxyapatite / R.V.Talmage, H.T.Mobley // *Gen Comp Endocrinol.* - 2009. - Jul; 162(3): 245-50.

197. The effect of cholecalciferol (vitamin D) on the risk of fall and fracture: a meta – analysis / Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D // Q J Med, 2007. - Vol.100.- P.185-192.
198. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis [Text]/R. Rizzoli, S. Boonen,M.L.Brandi et al.//Bone. -2008, № 42. -P. 246-249.
199. Thirunavukkarasu, K. The osteoblast-specific transcription factor Cbfa1 contributes to the expression of osteoprotegerin, a potent inhibitor of osteoclast differentiation and function / K. Thirunavukkarasu, D.L. Halladay, R.R.Miles et al. // J Biol Chem. - 2000. - Aug 18; 275(33): 25163-72.
200. Vaes, G. The role of lysosomes and of the enzymes in the development of bone resorption induced by parathyroid hormone / G. Vaes // Parathyroid hormone and Calcitonin. - Amsterdam: ExcerptaMedica. - 2002. - P. 318-328.
201. Valverde, P. BSP and RANKL induce osteoclastogenesis and bone resorption synergistically /P.Valverde//Bone Miner Res.-2005.-Vol. 26. - 20(9): 1669-79.
202. Van Pottelbergh I. Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons / I.Van Pottelbergh, S.Goemaere, H. Zmierzczak et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004; 89: 4949-4953.
203. Vitamin D – directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses /J. S.Adams, Ren S., Liu P. T., et al.// Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 182. – P. 4289-4295.
204. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis – related fractures: a comparative meta-analysis / F. Richey, E. Schacht, O.Bruyere et al. // Calcif Tissue. - 2005. – Int 76(3). - P. 176-186.
205. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? / A. P. Jones et al. // Nutrients. -2012. -Vol.4, №1. - P. 13-28.
206. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of the innate and autoimmunity / D. K. Kamen, V. Tangpricha // J. Mol. Med. (Berl). – 2010. -Vol.88, №5. - P. 441-450.

207. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants / K. J. Allen, J. J. Koplin, A. L. Ponsonby et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013. - Vol.131, №4. - P. 1109-1116.

208. Walker-Bone, K. Recognizing and treating secondary osteoporosis / K. Walker-Bone // Nat Rev Rheumatol. – 2012. - Vol.8 (8). - P. 480-492.

209. Winsloe, C. Early life factors in the pathogenesis of osteoporosis/ C.Winsloe, S.Earl, E.Dennison et al.//Curr Osteoporos Rep.-2009.-Dec;7(4): 140-4.

210. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United States. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Report of the joint FAO/WHO Expert Consultation. Available online at <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123.pdf>.

211. Yomaoka J. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cag A gene positive Helicobacter pylori strains / J.Yomaoka, M.Kita // Gut. – 1997. - Vol.41.- P. 442-451.