

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ МИНЕРАЛИЗАЦИИ И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Габрусская Т.В.¹, Ревнова М.О.¹, Кузьмина Д.А.², Костик М.М.¹

¹ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ

² ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава РФ

ASSESSMENT OF BONE MINERALIZATION AND BONE METABOLISM IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Gabrusskaya T.V.¹, Revnova M.O.¹, Kuzmina D.A.², Kostik M.M.¹

¹ Saint-Petersburg state pediatric medical University

² North-Western state medical University n.a. I.I. Mechnikov

Татьяна Викторовна Габрусская — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, ассистент кафедры гастроэнтерологии ФП и ДПО

Мария Олеговна Ревнова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии имени академика А.Ф. Тура

Диана Алексеевна Кузьмина — д.м.н., профессор кафедры стоматологии

Михаил Михайлович Костик — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии

Габрусская

Татьяна Викторовна

Gabrusskaya Tatyana V.

tatyanagabrusskaya@yandex.ru

Резюме

Цель: Изучить особенности состояния процессов минерализации осевого скелета и костного метаболизма ткани у детей с БК и ЯК.

Материалы и методы: В исследование включено 113 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (2–17 лет), и 40 здоровых детей. У пациентов с ВЗК оценивали клинические и лабораторные маркеры активности. Оценку минерализации скелета проводили с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника. Для оценки костного метаболизма определяли уровни остеокальцина (ОК), С-концевых телопептидов (СКТ), паратгормона (ПТГ), ионизированного кальция, щелочной фосфатазы (ОЩФ), 25(ОН) витамина D.

Результаты: Пациенты с БК и ЯК имели достоверно более низкие показатели МПК по сравнению со здоровыми детьми (Z-критерий, —1,4SD, —1,3SD и 0,31 SD, $p=0,00001$, соответственно). Достоверные отличия между группами детей с БК, ЯК и здоровыми детьми были выявлены в уровнях ПТГ (39,4 пг/мл, 41,7 пг/мл и 24,8 пг/мл, $p=0,04$, соответственно), СКТ (1,09 нг/мл, 1,08 нг/мл, 0,84 нг/мл, $p=0,03$). Различий в уровнях ОК между исследуемыми группами обнаружено не было. Выявлена положительная корреляция между МПК и уровнями альбумина, ОК, показателями линейного роста. Негативно влияли на МПК показатели активности ВЗК, длительность ВЗК, кумулятивная доза кортикостероидов. Доля детей с дефицитом витамина D среди пациентов с БК и ЯК составила 98 % и 94, 1 % соответственно.

Выводы: у пациентов с ВЗК выявлено снижение МПК в сочетании с активацией процессов костной резорбции на фоне выраженного системного воспаления, воздействия системных стероидов, дефицита витамина D и кальция.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 71–81

Summary

Objectives: The aim of our study was to evaluate bone mineralization and metabolism in children with Crohn's Disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

Material and methods: 113 patients with inflammatory bowel disease (IBD) (2–17 years) and 40 healthy children were included in the present study. We assessed markers of IBD activity. Bone mineral density (BMD) of lumbar spine (DEXA), serum osteocalcin (OC), C-terminal telopeptides (CTT), parathyroid hormone (PTH), serum calcium, alkaline phosphatase and 25 (OH) vitamin D were measured.

Results: BMD in patients with CD and UC were lower than in control group (Zscore —1,4 SD, —1,3 SD and 0,31 SD, $p=0,00001$, respectively). Differences in level of PTH (39,4 pg/ml, 41,7 pg/ml and 24,8 pg/ml, $p=0,04$), and CTT (1,09 pg/ml, 1,08 pg/ml, 0,84 ng/ml, $p=0,03$) between CD, UC and healthy patients respectively have been found. There were no differences in serum OC between groups. Positive correlation between BMD and albumin, OC concentration and linear growth have been detected. IBD activity and duration, cumulative steroid dose were negatively associated with BMD. Vitamin D deficiency was observed in 98 % and 94,1 % of children with CD and UC respectively.

Conclusions: patients IBD have low bone mineral density with increased bone resorption due to systemic inflammation, steroids side effect, vitamin D and calcium deficiency.

Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 71–81

Введение

В настоящее время отмечается неуклонный рост распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), среди детского населения [1–3]. Болезнь Крона – заболевание, при котором могут поражаться все отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием глубокого гранулематозного воспаления, а также возможным формированием периаанального поражения и таких тяжелых осложнений, как стриктуры, абсцессы, инфильтраты брюшной полости. При ЯК отмечается преимущественное поражение толстой кишки с развитием воспаления, не проникающего за границы подслизистого слоя, наиболее грозными осложнениями которого являются кишечное кровотечение, токсический мегаколон [4]. У детей ВЗК характеризуются тяжелым рецидивирующим течением, что требует раннего назначения мощной комбинированной противовоспалительной, иммуносупрессивной, и антицитокиновой терапии [5]. Воспалительные заболевания кишечника характеризуются признаками неконтролируемого воспаления с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов (фактора некроза

опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и др), наличием целого ряда внекишечных проявлений, что позволяет отнести ВЗК к системным заболеваниям, при которых страдают не только органы желудочно-кишечного тракта [6]. Системный характер воспаления отрицательно влияет практически на все органы и системы, включая костную ткань, а также на процессы линейного роста, как интегрального показателя здоровья ребенка [7].

Развитие остеопении и остеопороза у взрослых пациентов с ВЗК по данным различных авторов составляет 22–55 % и 32–67 % соответственно [8–13]. При этом отмечено повышение общего риска переломов в данной группе пациентов на 40–60 % по сравнению с общей популяцией [14, 15]. В то же время у детей с ВЗК распространенность нарушения минерализации костной ткани и ее влияние на риск развития переломов, как клинического проявления остеопороза, остается неясным.

Целью данного исследования явилось изучение особенностей состояния процессов минерализации осевого скелета и костного метаболизма ткани у детей с БК и ЯК.

Материал и методы исследования

Клиническая характеристика пациентов

Материалы и методы: В исследование были включены 113 пациентов с ВЗК в возрасте от 2 до 17 лет. Диагноз БК и ЯК был установлен на основании международных и российских критериев по диагностике и ведению пациентов с БК и ЯК [16–19]. Все пациенты имели активное течение заболевания. Для оценки активности ВЗК использовались клинические и лабораторные показатели, такие как

индекс ПИАБК (БК) и PUCAI (ЯК) (табл. 1, 2). Среди лабораторных тестов оценивались уровни СОЭ, СРБ, гемоглобина, альбумина, фекального кальпротектина. Большинство пациентов получали кортикостероидную (КС) терапию, характеристика пациентов представлена в таблице 3. Группу контроля составили 40 здоровых детей, не имеющих хронических заболеваний.

Инструментальные методы

Исследование минерализации скелета осуществляли методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника L1-L4 (денситометр Hologic QDR 4500C, оснащенный педиатрической референсной базой) с определением минеральной плотности

кости – МПК (Z-score, SD). Низкая минеральная плотность кости по отношению к хронологическому возрасту (НМПК) определялась согласно официальным позициям International Society of Clinical densitometry (2007), как МПК-Z-score < -2,0 SD.

Биохимические маркеры костного метаболизма

Состояние костного обмена оценивалось по уровню основных метаболических маркеров: остеокальцин, продукты деградации коллагена I-го типа – С-концевые телопептиды (СКТ) и паратгормон, а также маркеров минерального обмена: ионизированный кальций, активность общей щелочной фосфатазы (ОЩФ). Определение маркеров костного метаболизма (остеокальцин, продуктов

деградации коллагена I-го типа – коллагеновых поперечных соединений – β -CrossLaps, паратгормон), а также 25-ОН-D₃ осуществлялось при помощи иммуноферментного анализа. Во избежание ошибок, возраст-зависимые показатели, такие как остеокальцин и СКТ измерялись не только в абсолютных значениях, но и по отношению к верхней границе нормы (вгн).

Статистические исследования

Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Использовались методы описательной статистики, количественные величины представлены медианой и интерквартильным размахом (25 %–75 %). Для сравнения двух групп категориальных признаков использовались тест χ^2 , точный критерий

Фишера, для сравнения двух групп количественных признаков применялся тест Манна-Уитни, для сравнения трех групп количественных признаков применялся тест Крускала-Уоллиса. Для избежания ошибки, связанной с множественными сравнениями использовалась поправка Бонферрони (достоверными считались значения $p < 0,017$).

Критерии	Интерпретация	Баллы
Боли в животе	Нет	0
	Малой интенсивности	5
	Сильной интенсивности	10
Стул, частота, консистенция	0–1 р/д	0
	2–5 р/д с небольшим количеством крови	5
	Более 6 раз /день	10
Самочувствие, активность	Нет ограничения	0
	Умеренное ограничение	5
	Значительное ограничение	10
Масса тела	Нет снижения	0
	Снижение массы на 1–9 %	5
	Снижение более 10 %	10
Рост	Ниже одного центиля	0
	От 1–2 центилей	5
	Ниже 2 центилей	10
Болезненность в животе	Нет болезненности	0
	Болезненность, отмечается уплотнение	5
	Выраженная болезненность	10
Параректальные явления	Нет	0
	Активная фистулы, болезненность, абсцесс	10
Внекишечные проявления	Нет	0
	Одно	5
	Более 2	10
Гематокрит у детей до 10 лет	Более 33	0
	28–32	2,5
	Менее 28	5
Гематокрит (девочки 11–19 лет)	Более 34	0
	29–34	2,5
	Менее 29	5
Гематокрит (мальчики 11–14 лет)	Более 35	0
	30–34	2,5
	Менее 30	5
Гематокрит (мальчики 15–19 лет)	Более 37	0
	32–36	2,5
	Менее 32	5
СОЭ	Менее 20	0
	20–50	2,5
	Более 50	5
Альбумин (г/дл)	Более 3,5	0
	3,1–3,4	5
	Менее 3,0	10

Таблица 1.

Педиатрический индекс активности болезни Крона [19]

Интерпретация:

< 10: отсутствие активности (ремиссия); 11–30: легкая или среднетяжелая форма; 30–100: тяжелая форма

Показатель	Интерпретация	Баллы
Боли в животе	• Нет боли	0
	• Неинтенсивные боли	5
	• Интенсивные боли	10
Гемоколит	• Нет	0
	• Небольшое количество в менее чем в 50 % дефекаций	10
	• Небольшое количество в большинстве дефекаций	20
	• Большое количество (> 50 % содержимого стула)	30
Консистенция стула	• Оформленный	0
	• Частично оформленный	5
	• Неоформленный	10
Частота стула в сутки	• 0–2	0
	• 3–5	5
	• 6–8	10
	• >8	15
Ночные дефекации (любой эпизод, вызывающий пробуждение)	• Есть	0
	• Нет	10
Уровень активности	• Без ограничений активности	0
	• Умеренное ограничение активности	5
	• Выраженное ограничение активности	10

Таблица 2.

PUCAI (педиатрический индекс активности язвенного колита) [18].

Интерпретация:

ремиссии до 10 баллов; минимальная активность до 30 баллов; умеренная активность до 65 баллов; высокая активность более 65 баллов

Таблица 3.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Результат
Возраст, г	14,0 (11,0; 16,0)
Девочки/Мальчики, n (%)	49 (43,4)/64 (56,6)
Тип ВЗК:	83 (73,5)
Болезнь Крона, n (%)	26/81 (32,1)
• из них с поражением верхних отделов ЖКТ, n (%)	30 (26,5)
Язвенный колит, n (%), из них	12 (44,4)
• панколит	11 (40,8)
• левосторонний колит	4 (14,8)
• дистальный колит	
ПИАБК в дебюте	28,75 (18,75; 37,5)
PUSAI в дебюте	35,0 (30,0; 50,0)
Нарушение стула, n (%)	76 (67,3)
Боли в животе, n (%)	70 (62,0)
Потеря веса, n (%)	39 (34,5)
Лихорадка, n (%)	36 (31,9)
Перианальное поражение, n (%)	19 (16,8)
Эрозивно-язвенное поражение (ФКС), n (%)	91/111 (82,0)
Энтеральное питание, n (%)	7 (6,2)
СРБ в дебюте ВЗК, мг/л	14,0 (2,0; 39,5)
СОЭ в дебюте ВЗК, мм/ч	25,0 (16,0; 40,0)
Гемоглобин в дебюте ВЗК, г/л	110,0 (100,0; 122,0)
Альбумин в дебюте ВЗК, г/л	36,0 (33,0; 39,0)
Кальпротектин в дебюте ВЗК, мкг/г	867,0 (700,0; 1000,0)
Продолжительность заболевания, мес	12,0 (7,0; 30,0)
Кортикостероиды (КС), n (%)	16 (14,2)
• не получает	84 (74,3)
• системные КС	17 (15,0)
• локальные КС	19 (16,8)
• пульс-терапия КС	1,0 (1,0; 2,0)
• число курсов системных КС (0–10)	3,0 (3,0; 6,0)
• длительность терапии системными КС, мес	2066,3 (965,0; 3875,0)
• кумулятивная доза системных КС, мг	48,8 (32,2; 104,2)
• кумулятивная доза, мг/кг	
Месалазин, n (%)	90 (79,6)
Иммуносупрессивная терапия, n (%):	84 (74,3)
• Азатиоприн	77 (91,7)
• 6-Меркаптопурин	7 (8,3)
• длительность, мес	1,5 (0,0; 12,0)
Ингибиторы ФНОα (ИФНОα), n (%)	71 (62,8)
• инфликсимаб	64 (56,6)
• адалимумаб	14 (12,4)
• оба препарата, последовательно	7 (6,2)
Наличие осложнений, n (%)	26 (23,0)
• инфильтраты	11 (9,7)
• абсцессы	8 (7,1)
• стеноз	22 (19,5)
• свищи	6 (5,3)
• кровотечения	1 (0,9)
• экзокринная недостаточность	10/105 (9,5)

Результаты исследования

Среди пациентов с разными типами ВЗК не было выявлено достоверных различий в возрасте и распределении по полу. Дети из группы контроля имели несколько меньшую медиану возраста по сравнению с пациентами с ВЗК. Несмотря на наличие разницы в возрасте между пациентами с ВЗК и здоровыми детьми, были получены достоверные различия по целому ряду параметров костного метаболизма и минерализации, не зависящих от возраста, как уровень ионизированного кальция, МПК, измеренную в виде показателя Z-критерия, уровень паратгормона, СТТ и соотношение ОК/СТТ. Различия выявлены как между тремя

группами, так и при сравнении пациентов с БК и ЯК со здоровыми детьми.

Дети с ВЗК имели более низкие показатели линейного роста в сравнении со здоровыми детьми. Пациенты с ВЗК имели достоверно низкие показания МПК по сравнению со здоровыми детьми, при этом не было выявлено достоверных различий в МПК между пациентами с БК и ЯК. Пациенты с ВЗК имели более высокие уровни паратиреоидного гормона, также среди детей с ВЗК достоверно выше была доля детей с уровнями паратгормона выше нормы.

При изучении уровней маркеров костного метаболизма не было выявлено различий в уровнях

остеокальцина между исследуемыми группами, однако среди пациентов с ВЗК достоверно чаще встречались пациенты с гиперостеокальциемией.

При исследовании уровней маркера костной резорбции установлено, что пациенты с ВЗК имели более высокие уровни С-концевых телопептидов, как в абсолютных значениях, так и при измерении в верхних границах нормы. Среди детей с ВЗК доля детей со значениями СКТ выше нормы была также достоверно выше. Пациенты с ВЗК имели более высокие уровни ионизированного кальция, что наиболее вероятно, связано с наличием вторичного гиперпаратиреоза и дефицита витамина D (98 %), имеющего место у пациентов с ВЗК. Данные представлены в таблице 4.

Для более точной оценки параметров минерализации и костного метаболизма среди пациентов с ВЗК были отобраны пациенты, сопоставимые по возрасту с пациентами контрольной группы (здоровые). При проведении анализа между подгруппами пациентов (здоровые и пациенты с ВЗК) одинакового возраста были получены идетичные различия в показателях костной минерализации и метаболизма (данные не представлены).

При сопоставлении показателей МПК выявлена положительная корреляция между МПК и уровнями альбумина, остеокальцина, а также с показателями линейного роста. Негативно влияли на МПК показатели активности ВЗК, длительность ВЗК, кумулятивная доза кортикостероидов. Данные представлены в таблице 5.

Параметр	Здоровые (n=40)	БК (n=83)	ЯК (n=30)	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
Возраст, г	12,0 (11,0; 13,5)	14,0 (11,0; 17,0)	14,0 (12,0; 16,0)	0,02	0,016	0,01	0,69
Девочки, n (%)	20 (50,0)	48 (57,8)	16 (53,3)	0,7	0,53	0,97	0,67
Рост в момент включения в исследование, σ	0,96 (0,05; 1,49)	0,2 (-0,9; 0,7)	0,31 (0,0; 1,2)	0,003	0,001	0,13	0,12
МПКТ, Zscore, SD	0,31 (-0,03; 1,52)	-1,4 (-2,15; -0,5)	-1,3 (-1,9; -0,5)	0,00001	0,0000001	0,0000001	0,61
Паратгормон, пг/мл	24,8 (17,5; 44,4)	39,4 (28,4; 53,5)	41,7 (28,9; 77,9)	0,04	0,02	0,12	0,69
Паратгормон, ниже нормы	5 (12,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,04	0,03	0,07	0,36
норма	30 (74,9)	26 (74,3)	4 (57,1)				
выше нормы	4 (10,3)	9 (25,7)	3 (42,9)				
Остеокальцин (ОК), мкг/л	87,5 (60,1; 98,8)	68,4 (25,8; 152,0)	69,8 (28,2; 108,0)	0,4	0,28	0,18	0,83
Остеокальцин, вгн*	0,53 (0,36; 0,68)	0,52 (0,3; 1,0)	0,44 (0,27; 0,65)	0,39	0,48	0,34	0,23
Остеокальцин, ниже нормы	0 (0,0)	7 (9,9)	3 (14,3)	0,002	0,0008	0,047	0,17
норма	35 (94,6)	43 (60,5)	16 (76,2)				
выше нормы	2 (5,4)	21 (29,6)	2 (9,5)				
С-концевые телопептиды (СКТ), нг/мл	0,84 (0,71; 1,07)	1,09 (0,83; 1,55)	1,08 (0,9; 1,41)	0,003	0,001	0,01	0,9
С-концевые телопептиды, вгн*	0,59 (0,5; 0,86)	0,97 (0,68; 1,35)	0,9 (0,76; 1,46)	0,0002	0,00009	0,001	0,98
С-концевые телопептиды, норма	30 (81,1)	26 (44,8)	8 (50,0)	0,002	0,0005	0,02	0,71
выше нормы	7 (18,9)	32 (55,2)	8 (50,0)				
Соотношение ОК/СКТ	0,56 (0,4; 0,79)	0,5 (0,29; 1,02)	0,4 (0,31; 0,62)	0,41	0,29	0,15	0,38
Кальций ²⁺ в момент исследования, ммоль/л	1,06 (1,01; 1,1)	1,12 (1,06; 1,19)	1,14 (1,09; 1,21)	0,009	0,01	0,034	0,7
Общая щелочная фосфатаза, Е/л	154,9 (121,5; 199,6)	170,0 (107,0; 215,0)	135,0 (103,0; 187,0)	0,37	0,67	0,3	0,18
25-ОН vit D, нг/мл	-	17,4 (14,0; 23,7)	18,1 (13,4; 24,0)	0,89	-	-	-
25-ОН vit D, ниже нормы	-	50 (98,0)	16 (94,1)	0,44*	-	-	-
Норма	-	1 (2,0)	1 (5,9)				

Таблица 4.

Показатели костной минерализации и костного метаболизма у пациентов с БК и ЯК, а также здоровых детей, включенных в исследование. Для сравнения групп между собой (P₂-P₄) достоверным следует считать значение p<0,017 с учетом поправки Бонферрони.

Примечание:

* вгн – верхняя граница нормы, ** точный критерий Фишера

P₁ сравнение всех групп (тест Крускала-Уоллиса для количественных переменных, тест хи2 для категориальных)

P₂ сравнение здоровых пациентов и пациентов с БК (тест Манн-Уитни для количественных переменных, тест хи2 для категориальных)

P₃ сравнение здоровых пациентов и пациентов с ЯК (тест Манн-Уитни для количественных переменных, тест хи2 для категориальных)

P₄ сравнение БК и ЯК (тест Манн-Уитни для количественных переменных, тест хи2 для категориальных)

Показатель	r
Альбумин в момент постановки диагноза	0,37
Рост в момент постановки диагноза	0,65
Остеокальцин	0,83
Остеокальцин, вгн*	0,74
ПИАБК в момент постановки диагноза	-0,46
Кумулятивная доза КС	-0,24
СРБ в момент постановки диагноза	-0,25
Длительность ВЗК	-0,3

Таблица 5.

Результаты корреляционного анализа значений МПК (Zscore) с показателями активности, терапии, антропометрическими параметрами и маркерами костного метаболизма (представлены значения r, для которых p<0,05).

Примечание:

* вгн – верхняя граница нормы

Обсуждение полученных результатов

Оценить состояние костной ткани можно по двум основным показателям: инструментальному – минеральная плотность кости (МПК), при помощи Z-критерия (отклонение от нормальных значений для данного пола и возраста при нормальном физическом развитии и росте) и клиническому – переломы [20]. У взрослых снижение МПК по данным остеоденситометрии является предиктором высокого риска перелома, что было, например, показано в мета-анализе 12 когортных исследований с участием 39000 человек. В данном исследовании было продемонстрировано, что снижение показателей МПК по остеоденситометрии тесно взаимосвязано с высоким риском перелома бедра [21].

У детей такой ассоциации между показателями в отклонениях МПК и риском возникновения переломов не выявлено, что не позволяет диагностировать у детей остеопороз только по показателям остеоденситометрии [22].

По результатам нашего исследования дети с ВЗК имели достоверно более низкие показатели МПК по сравнению со здоровой популяцией. Различий между пациентами с БК и ЯК по значениям МПК выявлено не было. Эти данные согласуются с целым рядом исследований других авторов. Так снижение МПК у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми сверстниками было продемонстрировано в исследованиях Laakso (2012), Burnham (2004), Sylvester (2009), Schmidt 2009 [23–26]. В исследовании Laakso с участием 80 подростков с ВЗК показатели Z-критерия у основной группы были ниже, чем у здоровых сверстников [23]. Такие же данные были получены в исследовании Burnham с участием 104 детей с БК и 233 здоровых детей из группы контроля, а также в исследовании Sylvester, в котором принимали участие 42 пациента с БК [24, 25].

Большинство авторов сообщают об идентичном снижении МПК у пациентов с БК и ЯК [27, 28]. В большом популяционном исследовании, проведенном в 2009 году в Швеции, в котором участвовало 144 ребенка и подростка с ВЗК, снижение Z-критерия (менее 1 SD) было выявлено у 46,7 % пациентов с БК и у 47 % с ЯК [26], по сравнению с 61 % и 63 % в нашем исследовании соответственно. В то же время другие авторы сообщают о большем снижении МПК у пациентов с болезнью Крона, по сравнению с детьми с язвенным колитом, в том числе и после адаптации по дозе преднизолона [29]. С этой точки зрения интересными являются результаты исследования Laakso, в котором было показано достоверное повышение риска перелома позвоночника (как клинического проявления снижения МПК) у детей именно с ЯК, по сравнению с группой контроля (11 % и 3 % соответственно, $p=0,02$) [30]. По нашим данным низкоэнергетические переломы были выявлены только в группе детей с БК (у 6 % по сравнению с 0 % в группе детей с ЯК, $p=0,32$), несмотря на одинаково сниженные показатели МПК в обеих группах, а также схожие возрастные и половые характеристики, однако, следует отметить, что мы фиксировали только переломы, отмеченные в медицинской документации, либо имевшие клинические проявления. Схожие данные

были получены и в большом популяционном исследовании с участием 1221 ребенка с ВЗК, где не было выявлено достоверного увеличения риска переломов у больных детей, по сравнению с детьми из группы контроля, хотя отмечалось тенденция к увеличению переломов позвоночника, особенно в группе пациентов с БК [31]. Самые большие риски были в группе детей с БК в возрасте до 12 лет [32], где риск был достоверно повышен, что согласуется с данными других авторов [31–34]. Весьма важным является тот факт, что при проведении анализа между подгруппами наших пациентов (здоровые и пациенты с ВЗК) одинакового возраста нами были получены аналогичные различия в показателях костной минерализации, со статистически значимым снижением МПК у пациентов с ВЗК как в препубертатном, так и в пубертатном периоде. У пациентов 12–13 лет (период пубертата) показатели МПК были достоверно ниже, по сравнению со здоровыми сверстниками (Z-критерий $-1,46$ и $0,39$, соответственно, $p=0,000003$). По данным Laakso, у детей с ВЗК в препубертатный и постпубертатный период не отмечается компенсации в прибавке МПК, что приводит к недостаточному накоплению пиковой костной массы в пубертатный период [30]. При этом не достигается генетически детерминированная пиковая костная масса, что может приводить к значительному увеличению риска остеопороза во взрослом возрасте с клиническими последствиями (переломами) [5]. В исследовании, проведенном Mauro et al, было показано, что у женщин в перименопаузальный период с БК, манифестировавшей в возрасте до 16 лет, была достоверно снижена минеральная плотность кости, что подчеркивает ключевую роль детского возраста для накопления пиковой костной массы [35].

В нашем исследовании выявлена положительная корреляция между показателями МПК и такими факторами как альбумин, остеокальцин, показателями линейного роста, и отрицательная связь между МПК и активности ВЗК, длительностью ВЗК, кумулятивной дозой КС. Наличие взаимосвязи между МПК и индексами активности БК и ЯК (ПИАБК и PUSAI, соответственно) отражает взаимосвязь между показателями МПК и клинической активностью заболевания. Сходные результаты были получены в исследовании Pichler и Griffin, где было показано, что ПИАБК ассоциирован не только с показателями МПК в данный момент времени, но и то, что снижение ПИАБК является прогностическим фактором улучшения Z-критерия в будущем [36, 37]. Кроме того, корреляция альбумина с показателями МПК может свидетельствовать о наличии влияния не только активности заболевания, но и нутритивных нарушений поскольку альбумин рассматривается как один из маркеров трофологического неблагополучия ребенка. Снижение альбумина часто встречается при тяжелом течении ВЗК [38].

Наличие взаимосвязи между клинической активностью заболевания и показателями МПК доказывает, что воспаление играет одну из ведущих (если не ведущую) ролей в повреждении костной

ткани. Известно, что еще при первичной постановке диагноза до начала терапии стероидами количество пациентов со сниженной МПК среди пациентов с ВЗК превышает показатели в общей популяции [39]. Кроме того, показано прямое протективное воздействие на показатели метаболизма костной ткани препаратов биологической терапии, которые точечно блокируют наиболее важный цитокин воспаления-ФНО-альфа, быстро и эффективно снижая воспаление. Доказано, что моноклональные антитела к ФНО-альфа, способствуют увеличению минеральной костной плотности у пациентов с ВЗК, что связано с их мощным противовоспалительным потенциалом [40–42].

Отрицательное влияние стероидов на показатели МПК хорошо известно. В нашем исследовании средняя кумулятивная доза стероидов была относительно невысокой 48,8 мг/кг, что согласуется с современными рекомендациями по терапии детей с ВЗК, направленными на минимальное использование стероидов, отказ от применения КС в качестве поддерживающей терапии, ранний ввод иммуносупрессоров [16–19]. В нашем исследовании была продемонстрирована отрицательная взаимосвязь между Z-критерием и кумулятивной дозой стероидов ($r = -0,24$). Показано, что у взрослых использование системных стероидов является фактором риска развития остеопороза, и ассоциировано с повышенным риском переломов [43–46]. Известно, что длительное использование КС (более 6 месяцев), крайне нежелательное в терапии пациентов с ВЗК и приводит к развитию остеопороза у 26 % взрослых пациентов [47]. Длительный ежедневный прием всего 5 мг преднизолона у взрослых повышает риск переломов на 20 %, а при увеличении дозы до 20 мг – до 60 %, но даже такая минимальная доза преднизолона как 2,5 мг ассоциирована с повышенным риском переломов у взрослых пациентов [48–50].

Данные у детей более противоречивы. В исследовании, у детей с болезнью Крона при использовании периферической количественной компьютерной томографии не было выявлено ассоциации между использованием КС и снижением костной массы [50]. В других исследованиях данные были противоположными. В исследовании Laakso при пятилетнем наблюдении за детьми с ВЗК, было показано, что чем выше доза преднизолона, которую получил пациент за все время наблюдения, тем выше риск низких показателей МПК в поясничном отделе позвоночника [31]. При более детальном анализе этими же авторами было показано, что доза стероидов 150 мг/кг и более в течение последних 3 лет ассоциировано с повышенным риском снижения показателей МПК [23]. Данные о наличии ассоциации между кумулятивной дозой стероидов и низкими показателями Z-критерия у детей с ВЗК получены и другими исследователями [51, 52].

Известно, что наибольшая потеря костной массы отмечается именно при первом курсе системных КС в течение первых 6 месяцев, хотя каждый последующий курс продолжает снижать, хоть и не столь резко, костную массу [53]. После прекращения курса КС возможно восстановление костной микроархитектоники и улучшения процессов

минерализации, однако достичь прежнего уровня практически невозможно [54].

При анализе показателей метаболизма кости выявлены более высокие уровни паратгормона в группе детей с ВЗК по сравнению со здоровыми детьми в сочетании с более высоким уровнем ионизированного кальция. Данные изменения могут быть объяснены сниженным поступлением кальция в организм, по причине элиминационной диеты (в России традиционно большинство детей с ВЗК придерживаются безмолочной диеты), нарушения всасывания на фоне обширного поражения с вовлечением тонкой кишки, а также со значительным снижением уровня витамина D практически у всех детей с ВЗК.

Показано, что эффективное всасывание кальция в кишечнике, а также плато в уровне паратгормона и адекватная минерализация по данным гистоморфометрии костных биоптатов возможны при уровне $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови более 30 нг/мл [56]. Медиана уровней $25(\text{OH})\text{D}_3$ у детей с БК и ЯК в нашей работе составил 17,1 и 18,4 нг/мл соответственно, что значительно ниже нормальных значений. У взрослых и детей с ВЗК была показана высокая распространенность дефицита витамина D, хотя не было продемонстрировано, что частота снижения витамина D у пациентов с ВЗК выше, чем при других хронических заболеваниях [57–60]. Так по данным Levin, дефицит витамина D был выявлен у 19 % пациентов, а недостаточность у 38 %, при этом большую часть детей с дефицитом составляли дети с БК [61]. В большом ретроспективном исследовании с участием взрослых пациентов с ВЗК (403 пациента с БК и 101 с ЯК) примерно у 50 % пациентов был выявлен дефицит витамина D, что согласуется с данными других авторов [62–64]. В то же время в целом ряде исследований среди пациентов с ВЗК витамин D был в пределах нормы. Так в голландском исследовании с участием 101 пациента с БК и 44 здоровых человека средний уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ был в пределах нормы в обеих группах: 51,6 и 60, 8 нг/мл соответственно (65). Также нормальный уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ у детей с ВЗК был получен и австралийскими учеными: 71,2 (SD $\pm$ 26,5) нмоль/л, и лишь у 19 % детей с ВЗК был выявлен дефицит $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови ($< 50,1$ нмоль/л) [61].

У 48 % детей с ВЗК из климатически приближенной к нашим условиям Финляндии отмечались низкие показатели витамина D, несмотря на регулярную дотацию [30]. Распространенность дефицита витамина D у детей с ВЗК в нашем исследовании носит колоссальный масштаб. Дефицит витамина D был зарегистрировано у 98 % в группе БК и 94,1 % в группе ЯК, что значительно превышает результаты всех ранее опубликованных исследований. Недостатком нашего исследования следует считать отсутствие данных об уровнях витамина D в группе контроля. Необходимо учитывать особенности климата в городе проведения исследования (Санкт-Петербург), характеризующегося недостаточным уровнем инсоляции, что может вносить свой вклад в распространенность и выраженность дефицита витамина D. По результатам большого скринингового исследования, проведенного на основе анализа базы данных Института

Микроэлементов ЮНЕСКО, среди здоровых детей 7–14 лет из Центрального и Северо-Западного регионов России ($n=790$), средний уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ составил $19,4 \pm 7,7$ нг/мл без достоверных гендерных и возрастных различий, а адекватно обеспечены витамином D оказались не более 10 % обследованных [66, 67]. По данным другого российского исследования по изучению показателей метаболизма костной ткани у детей с ВЗК, средний уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ составил 47,9 нмоль/л, признаки дефицита отмечались у 42,4 % пациентов [68]. В нашем же исследовании количество детей с адекватным обеспечением витамином D составила всего 2 % при БК и 5,9 % при ЯК.

Важность витамина D для нормальной минерализации кости, в том числе и у детей с ВЗК доказывают результаты многих исследований. В исследованиях Griffing и Abraham было показано, что уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ ассоциирован с показателями МПК [37, 69]. В исследовании Pichler продемонстрировано, что нормализация уровня витамина D в крови ассоциирована с ростовым скачком у пациентов с ВЗК на фоне терапии [36].

В нашем исследовании также проводилась оценка биохимических показателей остеосинтеза и резорбции. В качестве основного показателя остеосинтеза был выбран остеокальцин- витамин К-зависимый неколлагеновый белок, присутствующий в костной и зубной тканях [70]. По результатам нашего исследования, не было выявлено различий в уровнях остеокальцина между исследуемыми группами и группами контроля, однако среди пациентов с ВЗК достоверно чаще встречались пациенты с уровнями остеокальцина выше возрастной нормы. Являясь основным маркером остеосинтеза, его повышенное содержание может свидетельствовать об активации синтетических процессов в кости, что не согласуется с выявленным снижением МПК в группе детей с ВЗК. При анализе литературы мы так же обратили внимание, что в большинстве исследований, связи между показателями МПК и маркерами остеосинтеза выявлено не было как у взрослых, [71–73], так и у детей [74]. Отсутствие корреляционных связей между показателями остеокальцина и МПК у детей с ВЗК, наиболее вероятно, связаны с большой вариабельностью нормы маркера остеосинтеза в зависимости от возраста ребенка, стадии полового развития, этапа роста, а также высокой чувствительностью данного маркера к проводимой терапии. Наша основная группа была достаточно гетерогенна, где представлены дети в возрасте от 2 до 17 лет в различные периоды течения болезни: от детей с впервые установленным диагнозом ВЗК до детей, длительно получавших различную терапию. Кроме того, еще одним объяснением достаточно высокого уровня остеокальцина может стать большое количество детей в нашем

исследовании, получавших анти-ФНО-препараты. На момент включения в исследование 62,8 % детей получали анти-ФНО-препараты. В целом ряде работ показано способность анти-ФНО препаратов (как инфликсимаба, так и адалимумаба) увеличивать уровень остеокальцина в крови, за счет ингибирования воспаления и как следствие активации остеосинтетических процессов [75–80].

В некоторых исследованиях показано, что нарастание уровня остеокальцина ассоциировано с увеличением МПК [81] или ростовым скачком у детей с ВЗК на фоне проводимой анти-ФНО-терапии [82]. Данный эффект, наиболее вероятно, связан с быстрым снижением циркуляции основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-альфа, ИЛ-1), которые подавляют активность процессов остеосинтеза, что еще раз подтверждает ключевую роль системного воспаления в нарушении минерализации костной ткани у детей с ВЗК. В отличие от маркеров остеосинтеза маркеры костной резорбции более точно отражали состояние костного метаболизма у детей с ВЗК. Пациенты с ВЗК, имели достоверно более высокие уровни С-концевых телопептидов, как в абсолютных значениях, так и при измерении в верхних границах нормы, по сравнению со здоровыми детьми. Считается, что именно интенсификация процессов резорбции в присутствии большого количества провоспалительных цитокинов является основным механизмом уменьшения костной ткани при активном воспалении [83]. Провоспалительные цитокины – ФНО-альфа, ИЛ-1 и ИЛ-6, продукция которых повышена при ВЗК, стимулирует продукцию RANKL (рецептор активатора нуклеарного фактора κB), активируя остеокластогенез и процессы резорбции [84]. Еще в 1996 году J. Silvennoinen в исследовании с участием 150 пациентов с ВЗК показал повышение содержания в крови маркеров костной резорбции при нормальном уровне остеокальцина, что свидетельствует о повышенном распаде коллагена I типа без компенсаторного увеличения его синтеза. Этими же авторами было показано наличие отрицательной ассоциации между концентрацией маркеров остеорезорбции и показателями МПК [90]. Преобладание процессов костной резорбции было подтверждено и в других исследованиях с участием пациентов с ВЗК [71, 85–87].

Интересным фактом является то, что в больших исследованиях, посвященных изучению эффективности адалимумаба (IMaGInE) и инфликсимаба (REACH) при БК у детей было показано, что именно нарастание маркеров костной резорбции совместно с маркерами остеосинтеза ассоциировано с хорошим клиническим ответом на проводимую терапию, а также ростовым скачком, отмечавшимся у детей на данной терапии, что наиболее вероятно, связано с активизацией метаболизма костной ткани на фоне купирования воспаления [82, 88].

Выводы

Нами показано, что течение воспалительного заболевания кишечника отрицательно влияет на метаболизм костной ткани у детей, что проявляется снижением МПК, активацией процессов костной резорбции

на фоне выраженного системного воспаления, воздействия системных стероидов, а также развития вторичного гиперпаратиреоза на фоне дефицита витамина D и кальция у пациентов данной группы.

Литература

1. Duricova D, Fumery M, Annesse V, Lakatos P, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C. The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;29(2):125–134. doi: 10.1097/MEG.0000000000000761.
2. Virta L, Saarinen M, Kolho K. Inflammatory bowel disease incidence is on the continuous rise among all paediatric patients except for the very young: A Nationwide Registry-based Study on 28-Year Follow-up. *Crohn's Colitis* 2017 Feb 23;11(2):150–156. Epub 2016 Aug 23.
3. Malmborg P, Hildebrand H. The emerging global epidemic of paediatric inflammatory bowel disease – causes and consequences. *J Intern Med*. 2016 Mar;279(3):241–58. doi: 10.1111/joim.12413. Epub 2015 Sep 10.
4. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD epidemiology and its natural history in the paediatric age. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:829040. doi: 10.1155/2013/829040. Epub 2013 Dec 24.
5. Корниенко Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. Москва, 2014.
6. Marineață A, Rezuș E, Mihai C, Prelipcean C. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014 Apr-Jun;118(2):279–88.
7. Ley D, Duhamel A, Behal H, Vasseur F, Sarter H, Michaud L, Gower-Rousseau C, Turck D. Growth pattern in paediatric Crohn disease is related to inflammatory status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Dec;63(6):637–643.
8. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, Reid EM, Rhodes J. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987;28:410–5.
9. Dinca M, Fries W, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Leone L, Naccarato R, Martin A. Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1292–7.
10. Bjarnason II, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:228–33.
11. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1483–90.
12. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a population-based prospective two-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:145–53.
13. Ardiczone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000;247:63–70.
14. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000;133:795–9.
15. Card T, West J, Hubbard R, Logan RF. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut* 2004;53:251–5.
16. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2014 Oct;8(10):1179–207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005. Epub 2014 Jun 6.
17. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Paerregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Sep;55(3):340–61.
18. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Потапов А. С., Алиева Э. И., Габрузская Т. В., Горелов А. В., Захарова И. Н., Корниенко Е. А., Панфилова В. Н., Печкуров Д. В., Ратникова М. А., Ревнова М. О., Ситникова Е. П., Урсов Н. И., Федюлова Э. Н., Цимбалова Е. Г., Шумилов П. В., Щербак О. В., Щиголева Н. Е. и др. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: Российский педиатрический консенсус. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (3): 18–30
19. Потапов А. С. Болезнь Крона у детей и подростков. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М., 2010, 13 с.
20. Semeao E, Stallings V, Peck S, Piccoli D. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1997; 112(5): 1710–1713.
21. Johnell OI, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:1185–94
22. Clark E, Ness A, Bishop N, Tobias J. Association between bone density and fractures in children. *Pediatrics*. 2006 February; 117(2): e291–e297. doi:10.1542/peds.2005–1404.
23. Laakso S, Valtia H, Verkasalo M, Toivaiainen-Salo S, Viljakainen H, Mäkitie O. Impaired bone health in inflammatory bowel disease: a case-control study in 80 pediatric patients. *Calcif Tissue Int*. 2012 Aug;91(2):121–30. doi: 10.1007/s00223–012–9617–2. Epub 2012 Jun 23.
24. Burnham JM, Shults J, Semeao E, Foster B, Zemel BS, Stallings VA, Leonard MB. Whole body BMC in pediatric Crohn's disease: independent effects of altered growth, maturation, and body composition. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1961–1968.
25. Sylvester F, Leopold S, Lincoln M, Hyams J, Griffiths A, Lerer T. A two-year longitudinal study of persistent lean tissue deficits in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:452–5.
26. Schmidt S, Mellström D, Norjavaara E, Sundh S, Saalman R. Low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a population-based study from Western Sweden. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Dec;15(12):1844–50. doi: 10.1002/ibd.20962. Epub 2009 Apr 30
27. Schmidt S, Mellström D, Norjavaara E, Sundh V, Saalman R. Longitudinal assessment of bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Nov;55(5):511–8. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825817a0.
28. Szumera M, Landowski P, Kamińska B, Góra-Gebka M, Popadiuk S, Renke J. Bone mineral density in inflammatory bowel diseases in children. *Med Wieku Rozwoj*. 2006;10(2):445–51.
29. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone Mineral Density and Nutritional Status in Children With Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 1998;42(2), 188–194.

30. Laakso S, Valta H, Verkasalo M, Toiviainen-Salo S, Maki-tie. Compromised peak bone Mass in Patients with Inflammatory Bowel Disease—A Prospective Study. *Pediatr* 2014;164:1436–43.
31. Kappelman M., Galanko J., Porter C., Sandler S. The risk of diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 May; 17(5): 1125–1130.
32. Landin LA. Fracture patterns in children. Analysis of 8682 fractures with special reference to incidence, etiology and secular changes in a Swedish urban population 1950–1979. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1983;202: 1–109.
33. Khosla S, Melton LJ 3rd, Dekutoski M, Achenbach S, Ober A, Riggs B. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: population-based study. *JAMA*. 2003; 290:1479–85.
34. Semeao E, Stallings V, Peck S, Piccoli D. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gut*. 2002; 51:654–8.
35. Mauro M, Armstrong D. Juvenile onset of Crohn's disease: a risk factor for reduced lumbar bone mass in premenopausal women. *Bone*. 2007 May;40(5):1290–3. Epub 2007 Jan 17.
36. Pichler J, Huber W, Aufricht C, Bidmon-Fliegenschnee B. Growth and bone health in paediatric patients with Crohn's disease receiving subcutaneous tumor necrosis factor antibody. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 7; 21(21): 6613–6620.
37. Lindsay M. Griffin, Meena Thayu, Robert N. Baldassano, Mark D. DeBoer, Babette S. Zemel, Michelle R. Denburg, Lee A. Denson, Justine Shults, Rita Herskovitz, Jin Long, and Mary B. Leonard Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF- α Therapy in Pediatric Crohn's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jul; 100(7): 2630–2639.
38. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1275–1285.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.003.
39. Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 1994; 107:1031–1039.
40. Ryan JG, Morgan RK, Lavin PJ, Murray FE, O'Connell PG. Current management of corticosteroid-induced osteoporosis: variations in awareness and management. *Ir J Med Sci*. 2004 Jan-Mar;173(1):20–2.
41. Bernstein C., Leslie W. Therapy insight: Osteoporosis in inflammatory bowel disease – advances and retreats. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005 May;2(5):232–9.
42. Veerappan S, Healy M, Walsh B, O'Morain C, Daly J, Ryan B. Adalimumab Therapy Has a Beneficial Effect on Bone Metabolism in Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60:2119–2129.
43. Card T, West J, Hubbard R, Logan RF. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut* 2004; 53:251–255.
44. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79:129–137.
45. Bernstein C, Blanchard J, Metge C, Yogendran M. The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population-based database. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1797–1801.
46. Ford AC1, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):590–9; quiz 600. doi: 10.1038/ajg.2011.70. Epub 2011 Mar 15.
47. Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(1):32–36.
48. van Staa T, Leufkens H, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2002, 13(10):777–787
49. Van Staa T, Leufkens H, Abenham L, Zhang B, Cooper C (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15(6):993–1000
50. Dubner SE, Shults J, Baldassano RN, Zemel BS, Thayu M, Burnham JM, Herskovitz RM, Howard KM, Leonard MB. Longitudinal assessment of bone density and structure in an incident cohort of children with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009; 136:123–30.
51. Lopes L, Sdepanian V, Szejnfeld V, de Moraes M, Fagundes-Neto U. Risk factors for low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2746–53.
52. Boot A, Bouquet J, Krenning E, de Munck Kezer-Schrama S. Bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a population-based study from Western Swede. *Inflamm Bowel Dis Sci* 2008; 53: 2746–53.
53. van Staa, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2002.;13 777–787
54. Levine A, Broide E, Stein M, Bujanover Y, Weizman Z, Dinari G, Pacht A, Branski D, Zahavi I. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children. *J Pediatr* 2002;140:75–80.
55. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney R. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30.
56. Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Amling M. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010;25:305–12.
57. Alkhouri R, Hashmi H, Baker R, Gelfond D, Baker S. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56:89–92.
58. Leslie W, Miller N, Rogala L, Bernstein C. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:1451–9.
59. Gilman J, Shanahan F, Cashman KD. Determinants of vitamin D status in adult Crohn's disease patients, with particular emphasis on supplemental vitamin D use. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60:889–96.
60. McCarthy D, Duggan P, O'Brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F, Cashman KD. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21:1073–83.
61. Levin A, Wadhera V, Leach S, Woodhead H, Lemberg D, Mendoza-Cruz A, Day A. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011; 56:830–6.
62. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, Issa M. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(3):308–16.

63. Leslie W, Miller N, Rogala L, Bernstein C. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:1451–9.
64. Gilman J, Shanahan F, Cashman K. Determinants of vitamin D status in adult Crohn's disease patients, with particular emphasis on supplemental vitamin D use. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60:889–96.
65. de Bruyn O, van Heeckeren R, Ponsioen C, van den Brink G, Löwenberg M, Bredenoord AJ, Frijstein G. Vitamin D deficiency in Crohn's disease and healthy controls: A prospective case-control study in the Netherlands *J Crohns Colitis*. 2014 Mar 22. pii: S 1873–9946(14)00099–3. doi: 10.1016/j.crohns.2014.03.004
66. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., Сардарян И.С., Малявская С.И., Галустян А.Н., Волков А.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Рудаков К.В. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей. Анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия им. Сперанского*, 2015, No2., 175–185.
67. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Я., Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Можухина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013–2014 гг.) // *Педиатрия*. – 2014. – Том 93. – No2. – 75–80.
68. Яблокова Е.А. Клинические особенности и нарушение минерализации костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2006.
69. Abraham B, Prasad P, Malaty H. Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci*. 2014 Aug;59(8):1878–84. doi: 10.1007/s10620-014-3102-x. Epub 2014 Mar 12.
70. Панкратова Ю.В., Пицарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. *Ожирение и метаболизм*, № 2, 2013: 11–18.
71. Sánchez Cano D, Ruiz-Villaverde R, Olvera Porcel M, Callejas Rubio JL, Pérez CC, García MG, Calvin JG, Ortego Centeno N. Evaluation of bone mineral density, bone turnover markers, the OPG/RANKL system and sTNF-RI in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;34(1):3–9. doi: 10.1016/j.gastrohep.2010.10.006. Epub 2011 Jan 8
72. Silvennoinen J, Risteli L, Karttunen T, Risteli J. Increased degradation of type I collagen in patients with inflammatory bowel disease *Gut* 1996; 38: 223–228.
73. Park J, Jung S, Noh Y, Kang M, Jung J, Kim S, Jung H, Shim K, Kim T, Yoo K, Moon I, Hong Y. Analysis of risk factors for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol*. 2010 Apr;55(4):237–44.
74. Gokhale R, Favus M, Karrison T, Sutton M, Rich B, Kirschner B. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998 May;114(5):902–11.
75. Veerappan S, Healy M, Walsh B, O'Morain C, Daly J, Ryan B. A 1-year prospective study of the effect of infliximab on bone metabolism in inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;28(11):1335–44. doi: 10.1097/MEG.0000000000000719
76. Veerappan S, Healy M, Walsh B, O'Morain C, Daly J, Ryan B. Adalimumab Therapy Has a Beneficial Effect on Bone Metabolism in Patients with Crohn's Disease *Dig Dis Sci*. 2015 Jul;60(7):2119–29. doi: 10.1007/s10620-015-3606-z. Epub 2015 Mar 3
77. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Franchimont D, Fiasse R, Pelckmans P, Malaise M, Belaiche J, Louis E. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Sep 15;20(6):607–14
78. Miheller PI, Muzes G, Zágóni T, Tóth M, Rácz K, Tulassey Z. Improvement of bone metabolism after infliximab therapy in Crohn's disease. *Orv Hetil*. 2005 Jul 10;146(28):1477–80.
79. Szabó D, Hosszú É, Arató A, Müller K, Béres N, Lakatos P, Papp M, Dezsöfi A, Szabó A, Szűcs D, Veres G. Seasonal variability of vitamin D and bone metabolism in infliximab-treated paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2015 Aug;47(8):652–7 doi: 10.1016/j.dld.2015.05.006. Epub 2015 May 1
80. Griffiths A, Baldassano R, Walters T. Improvements of markers of bone metabolism with adalimumab in children with moderately to severe active Crohn disease: results from IMAGINE. *European Gastroenterology Week*, 12–16 October 2013, Berlin.
81. Visvanathan S, van der Heijde, Deodhar A, Wagner C, Baker D, Han J, Braun J. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb; 68(2): 175–182. Published online 2008 May 21. doi: 10.1136/ard.2007.084426
82. Walters T, Gilman A, Griffiths A. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Apr;13(4):424–30.
83. Tilg H, Moschen A, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut* 2008;57:684–694.
84. Theill L, Boyle W, Penninger J. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol* 2002;20:795–823.
85. Silveonnoinen O, Risteli O, Karttunen T, Risteli O. Increased degradation of type I collagen in patients with inflammatory bowel disease *Gut* 1996; 38: 223–228
86. Bischoff S, Herrmann A, Göke M, Manns M, von zur Mühlen A, Brabant G., *Orv Hetil*. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1997 Jul;92(7):1157–63.
87. Miheller P, Tóth M, Molnár E, Zágóni T, Rácz K, Tulassey Z. Serum bone marker measurements in bone metabolism disorders associated with inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil*. 2001 Jul 22;142(29):1557–60
88. Thayu et al. Improvement in Biomarkers of Bone Formation During Infliximab Therapy in Pediatric Crohn's Disease: Results of the REACH Study. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2008;6:1378–1384.