

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬЗАВИСИМОГО ОСТЕОПОРОЗА

Дмитрий Николаевич Горячев*, Любовь Рустемовна Мухамеджанова

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Приведены современные литературные данные о взаимовлиянии различных факторов на инициацию и прогрессирование нарушений образования органической матрицы кости и её минерализации в условиях хронической интоксикации этанолом. Подчёркнута роль токсического влияния этанола на клетки остеобластного ряда, выражающегося в увеличении вязкости цитоплазмы, нарушении архитектоники цитоплазматической мембраны, дезорганизации полирибосомальных комплексов и критическом снижении коллагеносинтетической функции. Установлена роль иммунной патологии. Обнаружены антитела к модифицированному ацетальдегидом коллагену I типа, обладающие цитотоксичностью. У пациентов с алкогольной зависимостью отмечают повышенную концентрацию интерлейкина-6, стимулирующего ранние этапы гемопоэза и остеокластогенеза. Механизм развития алкогользависимого остеопороза представляется каскадом связанных процессов, замыкающихся в *circulus vitiosus*.

Ключевые слова: алкогользависимый остеопороз, минеральная плотность кости, резорбция кости, формирование кости.

MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ALCOHOL-DEPENDANT OSTEOPOROSIS D.N. Goryachev, L.R. Mukhammedzhanova. Kazan State Medical University. Presented were the current published data on the mutual influence of different factors on the initiation and progression of disorders of formation of the bone organic matrix and its mineralization during chronic ethanol intoxication. Emphasized was the role of the toxic effect of ethanol on the osteoblastic cells, which is expressed in the increasing viscosity of the cytoplasm, disruption of the architectonics of the cytoplasmic membrane, disorganization of the polyribosomal complexes and reduction of the collagen synthesis functions. Established was the role of immune pathology, which included the formation of antibodies to a number of autogenous tissues. Found were antibodies to collagen type I, which was modified by acetaldehyde and possessed cytotoxicity. In patients with alcohol dependence noted was an increase in the concentration of interleukin-6, which stimulates the early stages of hematopoiesis and osteoclastogenesis. The mechanism of development of alcohol-dependant osteoporosis is understood as a cascade of related processes, which are linked in the *circulus vitiosus*. Only the initial stages of this cascade have certain specificity. The morphological consequences are mostly similar and do not differ from those of other forms of secondary systemic osteoporosis, however give the characteristic features to the clinical course. **Keywords:** alcohol-dependant osteoporosis, bone mineral density, bone resorption, bone formation.

В настоящее время подробно изучено влияние на минеральный обмен нескольких десятков этиологических факторов [4], однако хроническая алкогольная интоксикация как причина развития остеопороза в работах многих отечественных и зарубежных авторов получила неоднозначную оценку. Так, многие авторы [1] склонны придавать решающее значение токсическому влиянию этанола на клетки остеобластного ряда, играющему главную роль в процессах формирования костной массы. Другие исследователи [3] считают алкогользависимый остеопороз следствием эндокринных, сосудистых, дигестивных нарушений, не подчёркивая при этом специфичность биологического действия алкоголя на живую клетку.

У лиц, злоупотребляющих алкоголем, снижается прочность кости, что приводит к возникновению переломов даже при незначительной нагрузке, причина этого — критическое замедление процессов физиологической регенерации и минерализации. Установлено, что у больных хроническим алкоголизмом замедляется консолидация переломов, что обусловлено усиленным выведением кальция и нарушениями в обмене витамина D. Результаты иммунологических исследований свидетельствуют о длительно сохраняющемся клеточном иммунодефиците (снижение количества Т- и В-лимфоцитов), снижении индекса стимуляции лимфоцитов, повышении лимфоцитотоксичности у больных с переломами

нижней челюсти на фоне алкоголизма.

Известно, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, в сыворотке крови присутствуют антитела к ряду собственных тканей. Следствием повышения количества аутоантител может быть возрастание концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Ведущим механизмом нарушения элиминации комплексов антиген-антитело из русла крови у таких больных является снижение порога ёмкости нейтрофилов и эритроцитов к иммунным комплексам. Кроме того, было выявлено повышение концентрации антител к белку, изменённому под действием ацетальдегида (реактогенного продукта превращения этанола в организм). Обнаружены, в частности, антитела к модифицированному ацетальдегидом коллагену I типа [9]. Можно предположить, что антитела к коллагену I типа способствуют разрушению коллагенового матрикса кости [5]. Статистическая обработка полученных результатов свидетельствует о высокой информативности определения уровня антител к коллагену I типа для оценки активности течения алкогользависимого остеопороза.

У пациентов с алкогольной зависимостью, поступивших в стационар в состоянии абстинентного синдрома, отмечена повышенная концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6) [2]. Известно, что ИЛ-6 стимулирует ранние этапы гемопоэза и остеокластогенеза, обладает синергической активностью с ИЛ-3 и способствуют раннему образованию предшественников остеокластов. ИЛ-6 синтезируется в культуре стромальных и

остеобластных клеток в ответ на такие стимулы, как паратиреоидный гормон и витамин D. В опытах *in vitro* было показано, что ИЛ-6 вызывает пазушную и лакунарную резорбцию костной ткани и способствует переходу остеокластов в функционально активное состояние. ИЛ-6 также синтезируется остеокластами. Предполагают, что он выступает в роли аутокринно-паракринного фактора дифференцировки остеокластов, и увеличение его синтеза может приводить к усилению остеокластогенеза и костной резорбции [12].

Сторонники «эндокринной теории» развития алкогользависимого остеопороза [3] в качестве аргумента приводят результаты исследований, где продемонстрировано прямое токсическое влияние этанола на секреторные клетки половых желёз и гипофиза, что приводит к изменению соотношения представительства гормонов в крови. Прямое токсическое действие алкоголя на клетки Лейдига связано с подавлением превращения андростендиона в тестостерон. Алкоголь и ацетальдегид угнетают биосинтез тестостерона, снижая активность ферментов, участвующих в этом процессе. Окисление этанола и его метаболитов в тестикулах может вызывать увеличение отношения восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида к обычной (НАДН/НАД) в клетках семенников. Кроме этого, этанол и его метаболиты, взаимодействуя с гормональными рецепторами, могут непосредственно влиять на синтез циклического аденозинмонофосфата в тестикулах [7].

Нарушение менструального цикла, встречающееся у 75–80% женщин репродуктивного возраста на фоне алкоголизма, связано с угнетением этанолом секреции рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона в гипоталамусе, который по принципу положительной обратной связи уменьшает количество лютеинизирующего гормона, секретируемого базофильными клетками передней доли гипофиза. Нехватка последнего приводит к недостаточному синтезу эстрогенов [1, 4].

При алкоголизме в коре надпочечников синтезируются вещества стероидной группы, близкие по строению к тестостерону, но не обладающие андрогенным эффектом (андростерон и андростендион). Их появление в крови «обманывает» гипофиз, контролирующий синтез гормонов в половых железах, следствием чего становится снижение образования тестостерона.

Существует аргументированное мнение, что недостаточность андрогенов у лиц, страдающих хронической алкогольной зависимостью, становится одной из основных причин потери костной массы. Снижение количества андрогенов отмечают приблизительно у 20–30% мужчин с переломами позвоночника и у 50% пожилых мужчин с переломами шейки бедренной кости (несмотря на то, что тестостероновая недостаточность не всегда проявляется клинически). У мужчин с вторичным системным остеопорозом, обусловленным андрогенной недостаточностью, выявлены такие морфологические изменения,

как эндокортикальные очаги снижения плотности кости, значительное уменьшение трабекулярных структур в единице объёма кости, расширение межтрабекулярных промежутков. Лечение андрогенами приводит к снижению костной резорбции и стимулирует минерализацию [9].

Существенное значение в процессе минерализации органического матрикса костной ткани имеет оптимальное соотношение матрицеобразующих и эссенциальных минеральных компонентов. Установлена сильная корреляция между хронической алкогольной интоксикацией и дефицитом цинка [11]. При дефиците цинка быстрее формируется алкогольная зависимость, а на поздних стадиях заболевания сокращается поступление цинка с пищей, что замыкает порочный круг. Возможен и обратный эффект: поступление в организм цинка снижает физическую тягу к алкоголю. Несколько иная ситуация складывается в отношении меди: длительная алкоголизация животных приводит к замедлению выведения меди из организма. Впоследствии нарушается соотношение цинк/медь, что создаёт фон для развития иммунодефицитных состояний и реализации иммунного механизма алкогользависимого остеопороза.

Есть сведения о повышении количества свободных глюкокортикоидов в крови у лиц с хронической алкогольной зависимостью. В исследованиях D.W. Dempster [6] показана высокая чувствительность остеокластов к глюкокортикоидам. Существуют гистологические подтверждения снижения скорости формирования кости и увеличения скорости её резорбции. Увеличение резорбции кости можно рассматривать и как следствие вторичного гиперпаратиреозидизма, вызванного отрицательным балансом кальция. Не исключено прямое влияние глюкокортикоидов на остеобласты, что приводит к снижению синтеза коллагена и, следовательно, замедлению образования органической матрицы кости.

Синдром мальабсорбции при хроническом поступлении этанола в организм приводит к нарушению всасывания кальция и витамина D [8, 10].

Таким образом, механизм развития алкогользависимого остеопороза сегодня представляется каскадом тесно связанных между собой патофизиологических процессов, которые замыкаются в *circulus vitiosus*. Отметим, что определённой специфичностью обладают лишь начальные этапы этого каскада. Что же касается морфологических последствий, то они в большинстве своём однотипны и практически не отличаются от таковых при других формах вторичного системного остеопороза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженов Ю.И., Баженова А.Ф., Волкова Я.Ю. Влияние этанола на физиологические функции организма // Вест. Ивановс. гос. универ. — 2002. — №3. — С. 3–14.
2. Гамалей Н.Б. Наркология: Национальное руководство.

ство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 134–175.

3. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза у мужчин // Рус. мед. ж. — 2003. — Т. 11, №23. — С. 56–59.

4. Ругз Б.Л., Мелтон III Л.Дж. Остеопороз. Пер с англ. — СПб.: Бином, 2000. — 560 с.

5. Шарая П.Н. О диагностическом значении показателей обмена коллагена и гликопротеинов при эндогенных интоксикациях // Клини. лаб. диагн. — 2001. — №9. — С. 9–10.

6. Dempster D.W., Arlot M.A., Meunier P.J. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis // Calcif. Tissue Int. — 1983. — Vol. 35. — P. 410–417.

7. Gordon G.G., Lieber C.S. Alcohol, hormones and metabolism / Medical and National Complications of Alcoholism. — 1992. — P. 55–90.

8. Hodgson S.F., Dickson E.R. Rates of cancellous

bone remodeling and turnover in osteopenia associated with primary biliary cirrhosis // Bone. — 1993. — Vol. 14. — P. 819–827.

9. Jackson J.A., Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology and prevention // Medicine (Baltimore). — 1990. — Vol. 69. — P. 137–152.

10. Lechleitner P., Krimbacher E., Genser N. et al. Bone mineral densitometry in dialyzed patients: quantitative computed tomography versus dual photon absorptiometry // Bone. — 1994. — Vol. 15. — P. 387–391.

11. Manning P.J., Evans M.C., Reid I.R. Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 36. — P. 229–234.

12. Tamura T., Udagawa N., Takahashi N. et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin-6 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 11924–11928.

УДК 616.233-002.2:007.640.56.7053.2: 616.36-008.811.6

О2

СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Олеся Васильевна Кондратьева*, Наталья Викторовна Рылова

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвящённой состоянию гепатобилиарной системы у детей с муковисцидозом. В связи с увеличением продолжительности жизни больных муковисцидозом в последние десятилетия возрастает и частота осложнений со стороны гепатобилиарной системы (холестатический гепатит, портальная гипертензия, цирроз печени), которая, по данным различных авторов, составляет от 20 до 80%. Наиболее выраженные изменения печени и жёлчного пузыря свойственны детям с умеренной лёгочной симптоматикой и преимущественно кишечной формой заболевания. Факторы риска поражения печени при муковисцидозе — панкреатическая недостаточность, «тяжёлая» мутация, мужской пол, мекониальный илеус в анамнезе и ранний возраст при выставлении диагноза. Комплексная ультразвуковая оценка состояния паренхимы печени и кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола позволяет уточнить выраженность фиброза и выявить начальные признаки портальной гипертензии. Магнитно-резонансная томография может подтвердить наличие цирроза печени и выявить коллатеральную циркуляцию, связанную с портальной гипертензией. Магнитно-резонансная холангиография и радионуклидная томография позволяют определить состояние внутри- и внепечёночной желчевыводящей системы. В настоящее время нет эффективных методов лечения, которые могли бы предотвратить прогрессирование поражения печени. Существуют сообщения о благоприятных эффектах препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Перспективные направления терапии — трансплантация печени и генная инженерия. При синдроме портальной гипертензии применяют методы консервативного, эндоскопического и хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.

Ключевые слова: муковисцидоз, гепатобилиарная система, ультразвуковая диагностика, урсодезоксихолевая кислота.

THE CONDITION OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS O.V. Kondratieva, N.V. Rylova. Kazan State Medical University. Presented was an overview of domestic and foreign literature on the condition of the hepatobiliary system in children with cystic fibrosis. Due to an increasing life expectancy of cystic fibrosis patients in the last decade, the frequency of complications from the hepatobiliary system (cholestatic hepatitis, portal hypertension, liver cirrhosis), which, according to various authors, range from 20 to 80%, also increases. The most pronounced changes in the liver and the gall bladder are characteristic for children with moderate pulmonary symptoms and predominantly with the intestinal form of the disease. The risk factors for liver damage in cystic fibrosis are — pancreatic insufficiency, «severe» mutation, male sex, meconium ileus in the past medical history and earlier age at which the disease was diagnosed. Complex ultrasound assessment of the liver parenchyma and blood flow in the portal vascular system and in the celiac trunk make it possible to specify the severity of fibrosis and to identify early signs of portal hypertension. Magnetic resonance imaging can confirm the presence of liver cirrhosis and determine collateral circulation associated with portal hypertension. Magnetic resonance cholangiography and radionuclide imaging make it possible to determine the status of intra- and extrahepatic biliary system. There is currently no effective treatment that could prevent the progression of liver damage. There are reports of the beneficial effects of ursodeoxycholic acid drugs. Perspective directions of treatment — liver transplantation and genetic engineering. Methods of conservative, endoscopic and surgical treatment of bleeding esophageal varices are used during the portal hypertension syndrome. **Keywords:** cystic fibrosis, hepatobiliary system, ultrasound diagnosis, ursodeoxycholic acid.