

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА Д КАК ФАКТОР РИСКА НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА ПРИ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

© Ирина Вячеславовна Садовникова, Мария Алексеевна Мелкумова

ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия. 603155, Россия, Н. Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18

Контактная информация: Ирина Вячеславовна Садовникова — д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ. E-mail: irina_rux@mail.ru

Резюме. В результате проведенного анализа 100 источников литературы проведен обзор современного состояния знаний о минеральном обмене и его нарушении при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. В статье рассматриваются вопросы структурирования минерального обмена в детском организме, факторы риска нарушения минерального обмена, а также восстановление сбалансированности резорбции и костеобразования в процессе остеогенеза у детей. Несмотря на достаточное число исследований, посвященных изучению причинно-следственных связей процессов всасывания минеральных веществ и остеогенеза, необходимо проведение разработки алгоритма обследования и комплексного лечения детей разного возраста и пола с коморбидными состояниями, больных воспалительными заболеваниями ЖКТ с учетом воздействия на обе фазы обмена минеральных веществ.

Ключевые слова: минеральный обмен, желудочно-кишечный тракт, воспалительные заболевания кишечника, кальций.

A DEFICIENCY OF VITAMIN D AS A RISK FACTOR FOR DISORDERS OF MINERAL METABOLISM IN COMORBID CONDITIONS IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

© Irina V. Sadovnikova, Maria A. Melkumova

FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhniy Novgorod, Russia. 603155, Russia, N. Novgorod, Verkhne-Volzhsкая embankment, 18

Contact Information: Irina V. Sadovnikova — MD, Professor of the Department of Pediatrics of FSBEI VO «PIMA» of the Ministry of health of the Russian Federation. E-mail: irina_rux@mail.ru

Summary. As a result of the analysis of 100 literature sources, a review of the current state of knowledge about mineral metabolism and its disorders in diseases of the gastrointestinal tract in children. This article presents the structuring of mineral metabolism in the child's body, risk factors for mineral metabolism disorders, as well as the recovery of the balance of resorption and bone formation in the process of osteogenesis in children. Despite the sufficient number of studies about causal relations between the processes of mineral absorption and osteogenesis, it is necessary to develop an algorithm for examination and complex treatment of children of different age and sex with comorbid conditions, patients with inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, taking into account the impact on both phases of mineral metabolism.

Key words: mineral metabolism, gastrointestinal tract, inflammatory bowel disease, calcium.

В настоящее время патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимает одно из ведущих мест в структуре детской заболеваемости [1]. Исследования последних лет показывают, что болезни органов пищеварения в 70–90% случаев сочетаются между собой и с течением времени становятся причиной поражения других органов и систем детского организма, обуславливая коморбидность у пациентов [2, 3].

Роль пищеварительного тракта в поддержании гомеостаза минеральных веществ, микро-нутриентов в организме несомненна. В связи с этим любые патологические изменения в ЖКТ отражаются на состоянии минерального обмена. Хроническое течение заболеваний ЖКТ, синдромы мальабсорбции и мальдигестии, строгая диета, приводящие к несбалансированности питания, а также прием препаратов, подавляющих желудочную секрецию, нарушают процессы всасывания и усвоения минеральных веществ, что приводит к развитию остедефицитных состояний [4–8].

Состояние костной ткани является важным показателем, отражающим как общее развитие, функциональный статус ребенка, так и уровень его здоровья в целом. Нарушение минерального обмена кости приводит к изменениям линейного роста и формированию необратимых патологических процессов со стороны скелета и зубной ткани [6, 9].

Для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) характерен более высокий риск потери костной массы, чем у населения в целом. Хроническое воспаление вызывает снижение минеральной плотности кости (МПК), что приводит к остеопении и остеопорозу [10, 11]. Рядом исследований показано, что распространенность остеопении и остеопороза значительно варьирует в зависимости от популяции, местоположения и дизайна исследования, но она колеблется от 22–77% и 17–41% соответственно.

Не все больные с ВЗК имеют эквивалентный риск развития остеопороза или развития перелома, связанного с остеопорозом. Существуют определенные факторы риска развития нарушений минерального обмена, ведущие к остеопорозу, связанные с развитием ускоренной потери минералов кости, остеопороза и перелома [12]. Факторы риска включают: использование кортикостероидов, возраст, недоедание, дефицит витамина D, мальабсорбцию кальция, иммобилизацию, степень основного воспаления и более низкие уровни половых гормонов [13]. Использование кортикостерои-

дов является самым сильным фактором риска, связанным с развитием изменений концентрации минеральных веществ, входящих в состав костной ткани, приводящих к остеопорозу. У пациентов с ВЗК на стероидах более трех месяцев значительно возрастает риск остеопороза и перелома [12].

Основным осложнением потери костной массы и остеопороза является повышенный риск переломов, особенно переломов без факта травмы [14]. Miznerova и др. в своем исследовании показали, что остеопения наблюдалась у 47% пациентов с ВЗК [15]. Guz-Mark и др. продемонстрировали частоту переломов у детей с ВЗК в 11,8% случаев [16]. Другие авторы также сообщали о подобных результатах исследований. Различия между типами ВЗК (БК или НЯК) и МПК остаются до настоящего времени неизвестными. Когорта из 3141 пациентов с ВЗК на Тайване продемонстрировала более высокий риск остеопороза у пациентов с БК, чем у пациентов с НЯК [17]. Однако эти результаты не согласуются с данными других авторов. Остаются недостаточно изученными гендерные различия МПК у пациентов с ВЗК. Существуют лишь единичные указания на влияние гендерного фактора на МПК у пациентов с ВЗК. Сигурдссон Г.В. и др. продемонстрировали, что у мальчиков с ВЗК были более низкие показатели МПК поясничного отдела позвоночника, по сравнению с девочками. Существенных различий показателей МПК между пациентами с БК и НЯК не выявлено [18].

Более подробно в литературе рассмотрен вопрос о влиянии возрастного фактора при ВЗК. Так исследование Michael D. Karpelman включало 737 случаев болезни Крона в педиатрии. Обнаружено, что риск перелома, связанный с ВЗК, по-видимому, специфичен для возраста. Дети с ВЗК моложе 12 лет подвергались повышенному риску перелома по сравнению с контролем, не связанным с ВЗК. Однако у детей более старшего возраста никаких существенных различий не наблюдалось. Таким образом, в данном исследовании был подтвержден факт, что переломы позвонков являются наиболее распространенной формой переломов, связанных с остеопорозом, в педиатрической популяции. Увеличение частоты переломов позвонков наблюдалось у пациентов с ВЗК, особенно у пациентов с болезнью Крона. Другим заметным признаком в этом исследовании была незначительная тенденция к увеличению распространенности переломов у пациентов с ВЗК с северо-востока и Среднего Запада по сравнению с Югом. Риск перелома у паци-

ентов с ВЗК по сравнению с контролем соответствовал аналогичной схеме. Это может быть результатом более высокой распространенности дефицита витамина D в северных широтах. Связи между использованием кортикостероидов и риском перелома обнаружено не было [19].

ВЗК в детстве и подростковом возрасте ставят под угрозу нормальный рост и развитие скелета. В данных возрастных группах масса кости увеличивается для достижения пиковых значений к концу второго или начала третьего десятилетия; наибольшая скорость накопления минералов происходит во время полового созревания [20, 21].

Известно, что задержка полового созревания подвергает риску пик костной массы постоянно. Дети и подростки с ВЗК подвергаются риску затянувшегося полового созревания и замедления роста из-за недоедания, ГКС-терапии и системного воспаления [21]. Влияние гендерного фактора при этом изучено недостаточно.

Субнормальные показатели линейного роста присутствуют до постановки диагноза у 88% пациентов с ВЗК, а снижение скорости роста является первым клиническим признаком у 46% пациентов с болезнью Крона, до появления желудочно-кишечных симптомов или потери веса. Замедленное половое созревание и развитие также часто наблюдаются у детей с ВЗК, особенно у пациентов с болезнью Крона, для которых характерны длительные активные фазы воспаления и/или частые рецидивы [20].

IGF-1 (инсулиноподобный фактор-1) в основном вырабатывается печенью в ответ на стимуляцию гормоном роста. IGF-1 способствует росту длинных костей, стимулируя пролиферацию и гипертрофию хондроцитов в пластине роста. Задержка роста у детей с ВЗК, особенно с болезнью Крона, обусловлена снижением уровня инсулиноподобного фактора-1 IGF-1. Это снижение связано с уменьшением его продукции печенью вследствие воспалительного процесса, особенно повышенного уровня ИЛ-6 и недоедания. Действительно, у молодых (возраст 8,8–26,1 лет) и взрослых пациентов с ВЗК уровни IGF-1 обратно коррелируют с воспалительными маркерами. Кроме того, хроническая терапия глюкокортикоидами также снижает продукцию IGF-1.

Патогенные механизмы отсроченного полового созревания четко не установлены. Было показано, что провоспалительные цитокины, \ такие как IL-1 α или TNF- α , ингибируют выработку половых стероидов, воздействуя непо-

средственно на гонады или посредством подавления секреции гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH)[20].

Незначительное число исследований продемонстрировали высокую распространенность дефицита витамина D у пациентов с ВЗК. Это связано с факторами риска общими для всей популяции: низкая экспозиция на солнце, недостаточное питание, гиподинамия, а также факторы риска, обусловленные воспалительным процессом, такие как резекция конечной подвздошной кишки и низкая абсорбция витамина. Активность болезни также связана с низким уровнем витамина D у пациентов с болезнью Крона и НЯК [22].

Дефицит витамина D приводит к уменьшению концентрации кальция и вторичному гиперпаратиреозу, который стимулирует остеокластогенез, увеличивает резорбцию кости и приводит к остеопении и остеопорозу [22].

Низкий ИМТ является фактором риска низкой минеральной плотности кости и переломов. Azzopardi и др. проанализировали факторы риска остеопороза у 83 пациентов с болезнью Крона и обнаружили значительную связь между ИМТ и МПК [23].

Многие другие исследования также выявили положительную связь между МПК и ИМТ. Atreja et al. рассматривали ИМТ как сильный фактор риска изменения метаболизма костей и способ выявления пациентов с остеопорозом [24].

ГКС-лечение у пациентов с ВЗК приводит к уменьшению образования костей путем подавления остеобластогенеза, ингибирования пролиферации хондроцитов и синтеза коллагена, а также путем стимулирования резорбции кости [21]. Абрахам и др. у 166 пациентов с ВЗК продемонстрировали, что риск остеопороза в два раза выше у пациентов, которые использовали кортикостероиды. Однако в настоящее время нет данных литературы о влиянии возрастного фактора при ГКС-лечении ВЗК.

Miznerova и др. указывают на то, что пациенты с длительной продолжительностью заболевания и лица, страдающие болезнью Крона с подвздошной/илеоколитической локализацией и после проктокоlectомии/общей колэктомии, подвергаются более высокому риску развития остеопороза, чем другие пациенты с ВЗК [15].

Thearle M. описан клинический случай 12-летнего мальчика без истории использования стероидов, у которого проявлением болезни Крона были серьезный остеопороз и множественные обрушившиеся позвонки. После лечения болезни Крона он возобновил нор-

мальный рост и продемонстрировал значительное восстановление минеральной плотности и структуры позвонков [25].

Goodhand было подсчитано, что остеопения при НЯК обнаружена, примерно, у 35% пациентов, а остеопороз — около 15% на основе сканирования DXA [26]. В недавнем ретроспективном анализе базы данных пациентов с НЯК в течение десяти лет обнаружено преобладание переломов хрупкости в 7,9% случаев у остеопоротических пациентов, в 4,4% — у остеопенических пациентов и в 1,1% — с нормальной минеральной плотностью кости [27].

Низкая костная масса при НЯК также связана с течением заболевания. Чем сильнее воспаление и больше необходимость применения стероидной терапии, тем больше риск разрушения кости [27]. Для пациентов с НЯК характерно нарушение процессов пищеварения — мальабсорбция, особенно кальция, витамина D и K, которые могут быть вызваны недостаточным питанием, диареей. С другой стороны, связанные с ВЗК воспалительные цитокины (интерлейкин 1 (IL1) и 6 (IL6), фактор некроза опухолей альфа (TNF- α)), как было показано, непосредственно влияют на метаболизм костной ткани. Известно, что эти цитокины увеличивают синтез рецептор-активированного ядерного фактора KB лиганда (RANKL), который продуцируется остеобластами и который активирует пролиферацию и дифференциацию остеокластов, тем самым индуцируя резорбцию кости. Фактически было показано, что биологические препараты, ингибирующие TNF α , увеличивают минеральную плотность кости [14]. Более того, недавние исследования на животных показали, что эти цитокины также отрицательно воздействуют на кишечную и почечную абсорбцию минералов и витаминов. Обычные факторы риска для остеопороза могут также присутствовать у пациентов с НЯК, такие как низкий индекс массы тела, возраст, иммобилизация, курение, длительное использование кортикостероидов, низкий пик костной массы, особенно в случае раннего начала болезни [28].

Во всяком случае, двумя наиболее важными факторами риска нарушения минерального обмена, приводящими к развитию остеопороза при НЯК, по-видимому, являются системная воспалительная активность и длительное использование глюкокортикоидов. Они действуют отрицательно на метаболизм костных минералов, вызывают нарушение связи и активности костных клеток, стимулируют образование и активность остеокластов, способствуя апоп-

тозу остеобластов, ингибируют пролиферацию остеобластов и синтез коллагена I типа и остеокальцина. Кроме того, они уменьшают абсорбцию кальция в кишечнике и увеличивают экскрецию кальция в моче, что приводит к увеличению секреции ПТГ.

Следует иметь в виду, что все эти действия глюкокортикоидов в конечном итоге приводят к значительному увеличению потери костной массы и риска перелома позвонков и других костей. Этот эффект уже наблюдается в первые три-шесть месяцев лечения стероидами и он уже присутствует с ежедневными дозами 5 мг или более при расчете по преднизолону.

По данным Maggioli C., главным методом борьбы с остеопорозом в педиатрии является его профилактика. Этот подход состоит в выявлении пациентов, подверженных риску заболевания костей, и назначении им диетических добавок кальция и витамина D [31]. Ряд авторов считают, что физическая активность в детстве является эффективной стратегией для достижения оптимальной пиковой массы кости. Вторичный остеопороз лечится путем устранения основной причины. Препараты, одобренные для педиатрического использования при остеопорозе, ограничены. Так как основным механизмом остеопороза является резорбция кости, препаратом выбора являются антирезорбтивные средства. В некоторых исследованиях была продемонстрирована результативность лечения бисфосфонатом.

Как показал анализ Кокрановского обзора от 2016 г., кортикостероиды, широко используемые в лечении ВЗК, ведут к потере костной ткани, что является серьезным побочным эффектом этой терапии. Тогда как было достоверно доказано, что бисфосфонаты эффективны для снижения риска переломов позвонков при их использовании в течение 24 месяцев. Подтверждены данные о низкой достоверности того, что бисфосфонаты могут незначительно или совсем не влиять на предотвращение переломов позвоночника. Имелись свидетельства умеренной достоверности в том, что бисфосфонаты, стимулирующие процесс костеобразования, эффективны для профилактики и лечения остеопороза в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра на фоне ГКС терапии.

На основе метаанализа бисфосфонат эффективен и хорошо переносится для лечения низкой МПК у пациентов с ВЗК и снижает риск переломов позвонков [32].

Учитывая высокую распространенность остеопороза и переломов позвонков у детей при хроническом лечении глюкокортикоидами

и данные, подтверждающие безопасность и эффективность бисфосфонатов у детей в целом, можно утверждать, что бисфосфонатная терапия может нивелировать потенциальные риски у пациентов с низкой плотностью костей и частыми переломами. Таким образом, бисфосфонаты следует рассматривать как вариант лечения детей, которые находятся на длительном лечении глюкокортикоидами и с установленной остеопенией/остеопорозом [33].

Рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон, эффективный у взрослых в качестве корригирующего средства при лечении, недоступен для детей из-за риска остеосаркомы. Действительно, эта связь с остеосаркомой хорошо показана у крыс во многих исследованиях, но она остается теоретической для человека [34].

Недостаточно данных для подтверждения эффективности кальция и витамина D, фторида, кальцитонина для профилактики и лечения остеопороза у детей.

Достижения последних лет в технологиях геномного секвенирования способствовали установлению большей роли микробиоты кишечника в физиологических процессах, таких как функция кишечного барьера, энергетического обмена, участие в иммунных и воспалительных реакциях, а также ее роль в профилактике и лечении заболеваний.

Современные методы геномного исследования позволили изучить микробные взаимодействия кишечника с периферическими тканями, в том числе такими как кость. Было рассмотрено несколько механизмов костного метаболизма, для которых важную роль играет микробиота кишечника. Эта концепция значительно расширяет понимание роли разных отделов слизистой кишечника в здоровье костей. Микрофлора кишечника облегчает поглощение минералов, важных для здоровья костей.

Современным способом коррекции нарушений минерального обмена с восстановлением баланса костеобразования и костеразрушения становится моделирование микробиоты кишечника с использованием пребиотиков. Растущее количество доклинической и клинической литературы показывает, что пребиотики необходимы для улучшения кишечной абсорбции кальция и других минералов, а также для улучшения состояния скелета. В настоящее время из данных, полученных в клеточных моделях *in vitro*, есть свидетельства о том, что пребиотики способствуют поглощению клеток кальция. Большинство результатов получены на животных. Ряд исследований показал, что пре-

биотики на основе фруктозы, прежде всего инулина и фруктоолигосахаридов, положительно влияют на абсорбцию кальция [35].

В другом исследовании, у крыс, потребляющих в течение 8 недель галактоолигосахариды (ГОС), выявлено более широкое разнообразие микробных сообществ кишечника, улучшающих содержание бифидобактерий. Потребление ГОС также приводило к большей абсорбции кальция и магния, способствуя повышению прочности бедра и голени.

Большинство клинических исследований указывает на то, что пребиотики полезны для улучшения абсорбции кальция, но исследований, подтверждающих их влияние на плотность минеральных веществ в кости детей раннего возраста, недостаточно.

Было обнаружено, что во время пубертатного всплеска роста, когда недостаточное потребление кальция может отрицательно влиять на достижение пиковой массы кости, фруктаны, ГОС и растворимые пищевые волокна увеличивают абсорбцию кальция на 6–12% относительно группы контроля в течении периода их постоянного употребления от 3 месяцев до одного года.

Показано, что пребиотики влияют на абсорбцию кальция в широком диапазоне доз от 8 до 20 г/сут [35]. Клинические исследования действия пребиотиков на минеральную плотность костной ткани, крайне ограничены, потому что требуется длительный период наблюдения, прежде чем у детей разного возраста с хроническими заболеваниями ЖКТ изменения в скелете можно будет зарегистрировать с помощью золотого стандарта исследования остеопороза — двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА)[35]. В 12-месячном исследовании подростков, потребление фруктанов, инулина привело к значительному увеличению минерального состава костной ткани (+ 35 г) и плотности (+ 0,015 г/см²). Исследования последних лет показали, что улучшение абсорбции кальция у девочек и мальчиков подростков коррелирует с рядом пробиотиков (*Bacteroides*, *Butyricicoccus*, *Oscillibacter* и *Dialister*), участвующих в ферментации пищевых волокон [35].

Таким образом, результаты проведенных предварительных исследований на людях свидетельствуют о значимости изменений микробного сообщества в кишечнике детского организма, улучшающих процесс поглощения минералов. Несмотря на достаточное число исследований, посвященных изучению причинно-следственных связей процессов всасывания минеральных веществ и остеогенеза,

необходимо проведение разработки алгоритма обследования и комплексного лечения детей разного возраста и пола с коморбидными состояниями, больных воспалительными заболеваниями ЖКТ, с учетом воздействия на обе фазы обмена минеральных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белогурова М.Б., Гончар Н.В., Григович И.Н., Думова Н.Б., Корниенко Е.А., Косенко И.М., Луппова Н.Е., Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Приворотский В.Ф., Пронина Е.В., Храмцова Е.Г. Детская гастроэнтерология. Практическое руководство. Под редакцией И.Ю. Мельниковой. Сер. Библиотека врача-специалиста. М.; 2018.
2. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. Применение индекса коморбидности для оценки влияния сочетанной патологии на характер течения хронического гастродуоденита у подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; Т. 97(6): 19–25.
3. Gurova M.M., Romanova T.A., Podsvirova E.V., Novikova V.P. Comorbidity index as an indicator of comorbidity effect on the course of chronic gastroduodenitis among children. Research Journal of Medical Sciences. 2015; Т. 9(4): 263–266.
4. Слохова Н.К., Тотров И.Н. Патология костной ткани при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Кубанский научный медицинский вестник. 2015; № 3.
5. Krela-Kaźmierczak I., Szymczak A., Łykowska-Szuber L. et al. Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. Adv Clin Exp Med. 2016; 25(1): 185–90.
6. Щеплягина Л.А., Нетребенко О.К. Значение питания для формирования костей скелета у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012; № 1(91): 107–114.
7. Świat A., Wasilewska A., Bachniak I., Fyderek K. Metabolic bone disease in children with chronic gastrointestinal tract condition. Pol Merkur Lekarski. 2016; 41(241): 43–46.
8. Новикова В.П., Гузеева О.В., Кузьмина Д.А. Хронический гастрит и патология костной ткани у детей. Врач-аспирант. 2011; Т. 47(4.1): 248–254.
9. Kostik M.M., Kuzmina D.A., Larionova V.I., Novikova V.P., Scheplyagina L.A. CARIES IN ADOLESCENTS IN RELATION TO THEIR SKELETAL STATUS. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2015; Т. 28(3–4): 399–405.
10. Габруская Т.В., Ревнова М.О., Кузьмина Д.А., Костик М.М. Оценка состояния костной минерализации и костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; № 7(143): 71–81.
11. Турбина М.В., Белоусова Е.А. Нарушение минеральной плотности костной ткани и дефицит витамина D при воспалительных заболеваниях кишечника. Фарматека. 2012; № 20.
12. Hisamatsu T., Wada Y., Kanai T. Inflammatory bowel disease and bone decreased bone mineral density. Clin Calcium. 2015; 25(11): 1639–44.
13. Trabelsi A.B., Abdellaoui F., Ksiai M. et al. The decrease in bone density in chronic inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. Pan Afr Med J. 2013; 15:70.
14. Targownik L.E., Bernstein C.N., Leslie W.D. Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture. Maturitas. 2013; 76(4): 315–9.
15. Miznerova E., Hlavaty T., Koller T., Toth J., Holociová K., Huorka M., Killinger Z., Payer J. The prevalence and risk factors for osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Bratisl Lek Listy. 2013; 114(8): 439–45.
16. Guz-Mark A., Rinawi F., Egotubov O., Shimon I., Shamir R., Assa A. Pediatric-onset inflammatory bowel disease poses risk for low bone mineral density at early adulthood. Dig Liver Dis. 2017; 49(6): 639–642.
17. Tsai M.S., Lin C.L., Tu Y.K., Lee P.H., Kao C.H. Risks and predictors of osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in an Asian population: a nationwide population-based cohort study. Int J Clin Pract. 2015; 69(2): 235–41.
18. Sigurdsson G.V., Schmidt S., Mellström D., Ohlsson C., Kindblom J.M., Lorentzon M., Saalman R. Bone Mass Development from Childhood into Young Adulthood in Patients with Childhood-onset Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017; 23(12): 2215–2226.
19. Kappelman M.D., Galanko J.A., Porter C.Q., Sandler R.S. Risk of Diagnosed Fractures in Children with Inflammatory Bowel Diseases. Inflamm Bowel Dis. 2011; 17(5): 1125–30.
20. Ezri J., Marques-Vidal P., Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. Digestion. 2012; 85(4): 308–19.
21. Laakso S., Valtä H., Verkasalo M. et al. Compromised Peak Bone Mass in Patients with Inflammatory Bowel Disease—A Prospective Study. J Pediatr. 2014; 164(6): 1436–43.
22. Mouli V.P., Ananthakrishnan A.N. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39(2): 125–36.
23. Azzopardi N., Ellul P. Risk factors for osteoporosis in Crohn's disease: infliximab, corticosteroids, body mass index, and age of onset. Inflamm Bowel Dis. 2013; 19(6): 1173–8.
24. Atreja A., Aggarwal A., Licata A.A. et al. Low body mass index can identify majority of osteoporotic inflammatory bowel disease patients missed by current guidelines. ScientificWorldJournal. 2012; 2012: 807438.
25. Thearle M., Horlick M., Bilezikian J.P. et al. Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(6): 2122–6.

26. Goodhand J.R., Kamperidis N., Nguyen H. et al. Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(5): 551–8.
27. Khan N.I., Abbas A.M., Almukhtar R.M. et al. Prevalence and predictors of low bone mineral density in males with ulcerative colitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6): 2368–75.
28. Piodi L.P., Poloni A., Ulivieri F.M. Managing osteoporosis in ulcerative colitis: something new? *World J Gastroenterol.* 2014; 20(39): 14087–98.
29. Zhang C., Liu Z., Klein G.L. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis. *J Musculoskeletal Neuronal Interact.* 2012; 12(3): 174–82.
30. Wong S.C., Catto-Smith A.G., Zacharin M. Pathological fractures in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr.* 2014; 173(2): 141–51.
31. Maggioli C., Stagi S. Bone modeling, remodeling, and skeletal health in children and adolescents: mineral accrual, assessment and treatment. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 22(1): 1–5.
32. Pichler J., Hanslik A., Huber W.D. et al. Paediatric patients with inflammatory bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health. *Acta Paediatr.* 2014; 103(2): e69–75.
33. Lems W.F., Saag K. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. *Endocrine.* 2015; 49(3): 628–34.
34. Andrews E.B., Gilsenan A., Midkiff K. et al. Challenges in studying very rare cancer outcomes and infrequent exposures: example of teriparatide and osteosarcoma. *Ann Epidemiol.* 2016; 26(11): 751–753.
35. Weaver C.M. Diet, gut microbiome, and bone health. *Curr Osteoporosis Rep.* 2015; 13(2): 125–30.
4. Slokhova N.K., Totrov I.N. *Patologiya kostnoy tkani pri zabolevaniyakh zheludочно-kishechnogo trakta.* [Totrov Pathology of bone tissue in diseases of the gastrointestinal tract]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2015; № 3. (in Russian).
5. Krela-Kaźmierczak I., Szymczak A., Łykowska-Szuber L. et al. Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2016; 25(1): 185–90.
6. Shcheplyagina L.A., Netrebenko O.K. Znachenie pitaniya dlya formirovaniya kostey skeleta u detey. [The value of nutrition for the formation of skeletal bones in children]. *Pediatrics. Zhurnal im.G.N. Speranskogo.* 2012; № 1(91): 107–114. (in Russian).
7. Świat A., Wasilewska A., Bachniak I., Fyderek K. Metabolic bone disease in children with chronic gastrointestinal tract condition. *Pol Merkur Lekarski.* 2016; 41(241): 43–46.
8. Novikova V.P., Guzeyeva O.V., Kuz'mina D.A. Khronicheskiy gastrit i patologiya kostnoy tkani u detey. [Chronic gastritis and bone disease in children]. *Vrach-aspirant.* 2011; T. 47(4.1): 248–254. (in Russian).
9. Kostik M.M., Kuzmina D.A., Larionova V.I., Novikova V.P., Scheplyagina L.A. CARIES IN ADOLESCENTS IN RELATION TO THEIR SKELETAL STATUS. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2015; T. 28(3–4): 399–405.
10. Gabrusskaya T.V., Revnova M.O., Kuz'mina D.A., Kostik M.M. Otsenka sostoyaniya kostnoy mineralizatsii i kostnogo metabolizma u detey s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika. [Assessment of bone mineralization and bone metabolism in children with inflammatory bowel disease]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2017; № 7(143): 71–81. (in Russian).
11. Turbina M.V., Belousova Ye.A. Narusheniye mineral'noy plotnosti kostnoy tkani i defitsit vitamina D pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishechnika. [Impaired bone mineral density and vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease]. *Farmateka.* 2012; № 20. (in Russian).
12. Hisamatsu T., Wada Y., Kanai T. Inflammatory bowel disease and bone decreased bone mineral density. *Clin Calcium.* 2015; 25(11): 1639–44.
13. Trabelsi A.B., Abdellaoui F., Ksiai M. et al. The decrease in bone density in chronic inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. *Pan Afr Med J.* 2013; 15:70.
14. Targownik L.E., Bernstein C.N., Leslie W.D. Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture. *Maturitas.* 2013; 76(4): 315–9.
15. Miznerova E., Hlavaty T., Koller T., Toth J., Holociová K., Huorka M., Killinger Z., Payer J. The prevalence and risk factors for osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Bratisl Lek Listy.* 2013; 114(8): 439–45.

REFERENCES

1. Belogurova M.B., Gonchar N.V., Grigovich I.N., Dumova N.B., Korniyenko Ye.A., Kosenko I.M., Luppova N. Ye., Mel'nikova I.YU., Novikova V.P., Privorotskiy V.F., Pronina Ye.V., Khrantsova Ye.G. *Detskaya gastroenterologiya.* [Pediatric gastroenterology]. *Prakticheskoye rukovodstvo.* Pod redaktsiyey I.YU. Mel'nikovoy. Ser. Biblioteka vrachaspetzialista. M.; 2018. (in Russian).
2. Khavkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P. Primeneniye indeksa komorbidnosti dlya otsenki vliyaniya sochetannoy patologii na kharakter techeniya khronicheskogo gastroduodenita u podrostkov. [The use of comorbidity index to assess the effect of comorbidity on the course of chronic gastroduodenitis in adolescents]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2018; T. 97(6): 19–25. (in Russian).
3. Gurova M.M., Romanova T.A., Podsvirova E.V., Novikova V.P. Comorbidity index as an indicator

16. Guz-Mark A., Rinawi F., Egotubov O., Shimon I., Shamir R., Assa A. Pediatric-onset inflammatory bowel disease poses risk for low bone mineral density at early adulthood. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(6): 639–642.
17. Tsai M.S., Lin C.L., Tu Y.K., Lee P.H., Kao C.H. Risks and predictors of osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in an Asian population: a nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract.* 2015; 69(2): 235–41.
18. Sigurdsson G.V., Schmidt S., Mellström D., Ohlsson C., Kindblom J.M., Lorentzon M., Saalman R. Bone Mass Development from Childhood into Young Adulthood in Patients with Childhood-onset Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23(12): 2215–2226.
19. Kappelman M.D., Galanko J.A., Porter C.Q., Sandler R.S. Risk of Diagnosed Fractures in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(5): 1125–30.
20. Ezri J., Marques-Vidal P., Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012; 85(4): 308–19.
21. Laakso S., Valta H., Verkasalo M. et al. Compromised Peak Bone Mass in Patients with Inflammatory Bowel Disease—A Prospective Study. *J Pediatr.* 2014; 164(6): 1436–43.
22. Mouli V.P., Ananthakrishnan A.N. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(2): 125–36.
23. Azzopardi N., Ellul P. Risk factors for osteoporosis in Crohn's disease: infliximab, corticosteroids, body mass index, and age of onset. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19(6): 1173–8.
24. Atreja A., Aggarwal A., Licata A.A. et al. Low body mass index can identify majority of osteoporotic inflammatory bowel disease patients missed by current guidelines. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 807438.
25. Thearle M., Horlick M., Bilezikian J.P. et al. Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(6): 2122–6.
26. Goodhand J.R., Kamperidis N., Nguyen H. et al. Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(5): 551–8.
27. Khan N.I., Abbas A.M., Almukhtar R.M. et al. Prevalence and predictors of low bone mineral density in males with ulcerative colitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6): 2368–75.
28. Piodi L.P., Poloni A., Olivieri F.M. Managing osteoporosis in ulcerative colitis: something new? *World J Gastroenterol.* 2014; 20(39): 14087–98.
29. Zhang C., Liu Z., Klein G.L. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2012; 12(3): 174–82.
30. Wong S.C., Catto-Smith A.G., Zacharin M. Pathological fractures in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr.* 2014; 173(2): 141–51.
31. Maggioli C., Stagi S. Bone modeling, remodeling, and skeletal health in children and adolescents: mineral accrual, assessment and treatment. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 22(1): 1–5.
32. Pichler J., Hanslik A., Huber W.D. et al. Paediatric patients with inflammatory bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health. *Acta Paediatr.* 2014; 103(2): e69–75.
33. Lems W.F., Saag K. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. *Endocrine.* 2015; 49(3): 628–34.
34. Andrews E.B., Gilsenan A., Midkiff K. et al. Challenges in studying very rare cancer outcomes and infrequent exposures: example of teriparatide and osteosarcoma. *Ann Epidemiol.* 2016; 26(11): 751–753.
35. Weaver C.M. Diet, gut microbiome, and bone health. *Curr Osteoporosis Rep.* 2015; 13(2): 125–30.