

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В НАРУШЕНИИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ФОРМИРОВАНИИ ОСТЕОПОРОЗА

Пасиешвили Л.М.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Исследование выполнено в контексте научно-исследовательской работы кафедры общей практики – семейной медицины и внутренних болезней ХНМУ «Клинико-патогенетические, биохимические и иммунные характеристики заболеваний внутренних органов у больных с дегенеративными и дисметаболическими артропатиями и пути их медикаментозной коррекции». № гос.регистрации 0116U004987

Хронический панкреатит (ХП) относится к тем заболеваниям внутренних органов, которые по распространенности, росту заболеваемости, временной утрате трудоспособности и причине инвалидизации рассматриваются с позиции важной социально-экономической проблемы. В структуре заболеваемости органов пищеварения ХП составляет 5-9%, а в общей клинической практике он встречается в 0,2-0,6% случаев. В мире за последние несколько десятилетий статистика больных хроническим панкреатитом увеличилась в разы. Кроме того, данное заболевание существенно «помолодело»: средний возраст такого пациента снизился на 11 лет - с 50 до 39. При этом существенно возросла и лепта алкогольного панкреатита - прежние 40% увеличились до 75% [6,12].

В России отмечен более интенсивный рост заболеваемости. Так, распространенность заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) среди взрослых за 10 лет увеличилась в 3 раза, а среди подростков – более чем в 4; причем среди заболевших на 30% возросла доля женщин. Данную тенденцию связывают с увеличением потребления алкоголя, в том числе низкого качества, снижением качества пищи и общего уровня жизни [12,18].

В тоже время отмечается, что значения показателей заболеваемости постоянно растут и за счет улучшения методов диагностики: появления в последнее время новых методов визуализации ПЖ с высокой разрешающей способностью, позволяющих выявлять ХП на более ранних стадиях развития заболевания [7]. Однако оговаривается, что на фоне улучшения диагностики основного патологического процесса, развивающегося в органе, довольно часто формируются осложнения, которые обусловлены не только воспалительными изменениями или развитием фиброз в железе, но и иными звеньями патогенеза, запускающими данный процесс. Среди таких осложнений рассматривается вторичный остеопороз (ОП), возникновение которого связывают не только с нарушением процессов пищеварения, но и нарушением синтеза гормонов, в частности, инсулина [3,10,14].

Рассматривая ОП как самостоятельную нозологическую форму, все же указывается на многие потенцирующие факторы и состояния, способствующие его развитию. Так, при не осложненном ХП изменение метаболизма костной ткани связывают с нарушением всасывания кальция и витамина D в кишечнике на фоне нарушения полостного пищеварения – развивается мальдигестия и мальабсорбция. При этом ремоделирование костной ткани может быть следствием как низкого поступления кальция в организм, так и его повышенным выведением [14,16,17].

В ряде ранее проведенных исследованиях (Argent B. E. et al., 1973; Pederson O. H. et al., 1981, 1983; Williams J. A., 1984) была установлена роль кальция в секреторном процессе пищеварительных желез. Показано, что выработка ионов кальция и ферментов в поджелудочной железе идет параллельно. Освобождающийся кальций запускает секрецию ферментов и открывает каналы в плазменной мембране, проницаемые для ионов Ca^{2+} , Cl^{-} , K^{+} , приводя, таким образом, к деполяризации клеточных мембран. Следовательно, недостаточное количество кальция в сыворотке крови будет способствовать его выходу из депо – костной ткани [1,5,21]. Кроме того, возникающая гиподинамия также способствует выпадению солей кальция в

осадок, что в 72% случаев приводит к обызвествлению поджелудочной железы. Существует и обратная связь: наличие кальцификата в протоке ПЖ может потенцировать развитие ХП. В протоке создается большое давление, в результате чего может произойти движение камня и он при этом нарушит целостность эпителия и протеолитические ферменты проникнут к незащищенным ацинозным (секретирующим) клеткам и переварят их [10,12]. Следовательно, дисбаланс кальция в организме может не только запустить патологический процесс в ПЖ, формировать обострение заболевания и приводить к его прогрессированию, но и способствовать развитию остеопороза [1,14].

Целью нашей работы было: установить состояние и роль кальциевого обмена в организме больных ХП и определить механизмы формирования вторичного остеопороза.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 49 больных с ХП, средний возраст которых составил $38,2 \pm 4,5$ лет, а длительность заболевания – от 2 до 14 лет. Среди обследованных преобладали женщины (59,2%). В 57,1% случаев (28 больных) формированию ХП предшествовали заболевания билиарного тракта; у 42,9% (21 пациент) - злоупотребление алкоголем.

Кроме общепринятых лабораторных тестов и копрологического исследования определяли уровень фекальной эластазы (маркер состояния экскреторной функции ПЖ), содержание гликозилированного гемоглобина в сыворотке крови; проводили глюкозотолерантный тест, что позволяло оценить инкреторную функцию органа.

Активность патологического процесса в железе оценивали при определении уровней провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β и ФНО- α (набор реактивов «Протеиновый контур», СПб).

Среди биохимических маркеров ремоделирования костной ткани для диагностики ОП рассматривают две группы исследований: в первой - кальцийрегулирующие паратиреоидные и тиреоидные гормоны, активные

метаболиты витамина D₃, основная функция которых - поддержание уровня кальция в организме. Вторая группа маркеров контролирует образование и резорбцию костной ткани, т.е. результаты работы остеокластов и остеобластов [2,4]. Маркеры синтеза кости представлены остеокальцином, пептидами коллагена I типа, общей щелочной фосфатазой и ее костным изоферментом [8,9,13].

В качестве маркера синтеза костной ткани мы изучали содержание костного изофермента щелочной фосфатазы (КИЩФ); костную резорбцию – по содержанию тартратрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ) крови [4,11]. Активность данных ферментов определяли биохимическим методом (методика Боданского). В основе определения содержания обоих ферментов лежит определение количества фосфата, который освобождается после инкубации фермента с глицерофосфатом натрия в течение часа при температуре 37°C.

Экспересс-тест по состоянию костной ткани проводили с использованием ультразвукового метода - денситометрии (аппарат Achilles Express GE LUNAR, США, 2010), позволяющего по состоянию минеральной плотности костной ткани (МПКТ) - исследовали пяточную кость - оценить возможность развития остеопоретических состояний [18,20]. Данный неинвазивный метод основан на измерении скорости распространения звука по кости, дает качественную оценку состояния трабекулярной костной ткани и ее архитектоники.

При проведении денситометрии оценивают такие параметры:

1) скорость распространения ультразвука (м/с), которая зависит от плотности костной ткани;

2) широкополосное ослабление ультразвука (ШОУ) – показатель, который характеризует потерю интенсивности ультразвука в среде и оценивает состояние костных трабекул: их количество, размеры и пространственную ориентацию трабекулярной костной ткани, наличие микроповреждений;

3) индекс плотности или жесткости костной ткани, который характеризует плотность кости и рассчитывается с учетом двух предыдущих параметров;

4) T-критерий (отклонение минеральной плотности кости данного пациента от среднего значения этого показателя у здоровых пациентов пожилого возраста и соответствующего пола);

5) Z-критерий (отклонение от показателей в группах людей, одинакового с пациентом возраста, пола и массы тела).

В клинической практике индивидуальная минеральная плотность костей сравнивается с референтной базой данных и оценивается с использованием T- и Z-критериев.

Контрольные результаты биохимических и инструментальных методов исследования были получены при обследовании 50 практически здоровых лиц, причем наполнение группы контроля было выполнено по принципу структурной пропорциональности.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ “Microsoft Excel”, “Stadia.6.1 prof”, “Statistsca”).

Результаты и их обсуждение. Диагноз хронического панкреатита был установлен на предыдущих этапах диагностики и лечения обследованных больных с использованием утвержденных «Клинических протоколов оказания медицинской помощи больным с хроническим панкреатитом».

Проведенный глюкозотолерантный тест позволил в 28,6% случаев (14 больных) установить нарушение инкреторной функции ПЖ, приведшей у 9 больных к развитию инсулинорезистентности, а в 5 случаях - сахарного диабета. При проведении эластазного теста (по уровню фекальной панкреатической эластазы-1), характеризующего экскреторную функцию ПЖ, легкая форма внешнесекреторной недостаточности установлена в 16 случаях (32,7%), средней степени тяжести – в 33 (67,3%).

При УЗ-исследовании ПЖ отмечались умеренно выраженные явления

фиброза паренхимы органа (31 больной) с неравномерностью его структуры, зазубренностью контура и уменьшением размеров железы. При преобладании воспалительных изменений в железе (18 пациентов) определяли снижение эхогенности ткани, размытость контура, увеличение размеров железы или ее части, расширение вирсунгова протока.

Содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови пациентов с ХП составило $73,2 \pm 4,6$ пг/мл при норме $19,7 \pm 0,8$ пг/мл, а уровень ФНО- α превысил показатели нормы в 3,1 раза – до $63,1 \pm 1,8$ пг/мл, при контроле – $20,3 \pm 0,8$ пг/мл ($P < 0,05$). Необходимо отметить, что величины данных показателей коррелировали с этиологическим фактором заболевания: при его алкогольном генезе ИЛ-1 β составил $58,9 \pm 2,3$ пг/мл, а ФНО- α – $51,4 \pm 2,1$ пг/мл; при билиарном генезе – $82,1 \pm 2,1$ пг/мл и $71,1 \pm 2,4$ пг/мл соответственно. Также установлена прямая зависимость указанных показателей от степени тяжести внешнесекреторной функции ПЖ: при ее легкой степени указанные цитокины были несколько выше, чем при средней степени тяжести ($P > 0,05$).

При изучении активности маркера синтеза костной ткани было установлено, что патологический процесс в ПЖ сопровождался снижением КИЩФ до $41,3 \pm 2,1\%$ (норма – $65,2 \pm 5,1\%$, $p < 0,05$). При этом в возрастной группе до 35 лет уровень КИЩФ соответствовал $52,7 \pm 4,6\%$, а после 35 – $34,6 \pm 2,1\%$. Также отмечена зависимость между КИЩФ и полом пациентов: у женщин данный показатель был несколько ниже, чем у мужчин.

При исследовании величин резорбции костной ткани было установлено повышение его активности, что проявлялось увеличением уровня ТРКФ до $3,41 \pm 0,2$ ед. Боданского при контроле – $0,92 \pm 0,14$ ед. Причем, если в возрасте до 35 лет этот показатель составил $1,73 \pm 0,2$ ед., то после 35 лет – $3,57 \pm 0,17$ ед. Уровни ТРКФ также имели прямую зависимость от пола пациентов, но не коррелировали с этиологическим фактором заболевания.

Отметить изменения в указанных величинах с учетом длительности анамнеза нам не представилось возможным, что можно объяснить

небольшим количеством больных (до 5 лет – 13 пациентов: 6-10 лет - 21 и более 11 лет – 15). Также не было установлено зависимости изучаемых показателей от длительности, частоты обострений, инкреторной функции ПЖ и этиологического фактора заболевания.

Таким образом, у больных ХП наблюдаются изменения в показателях ремоделирования костной ткани с разбалансировкой процессов синтеза и резорбции кости, итогом которых является формирование системного остеодефицита. По-видимому, данное состояние обуславливается не только нарушением процессов пищеварения, возникающих при недостаточности ферментативной функции железы, но и активацией воспалительного звена цитокинов, принимающих активное участие в процессах ремоделирования кости.

Ультразвуковая диагностика состояния костной ткани позволила установить уменьшение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у 73,5% больных (36) с ХП, при этом в 15 случаях регистрировалась остеопения, а в 21 – остеопороз (таблица 1).

Таблица 1. Показатели минеральной плотности костной ткани у больных хроническим панкреатитом

Показатели	МЦКТ	Основная группа	Контрольная группа
Т-критерий, SD		-1,7±0,11*	0,65±0,07
Z-критерий, SD		-0,97±0,05*	0,34±0,08
ШПУ, м/с		1544±8,1	1588±10,4
ШОУ, дБ/МГц		100,7±2,2	107,9±2,6
ИМ, %		80,3±2,7*	96,1±4,3

Примечание: * - различия достоверны (P<0,05) при сравнении с аналогичными показателями контрольной группы.

Таким образом, снижение активности панкреатических ферментов при ХП может возникать в результате развития порочного круга: нарушение

выработки ферментов в ПЖ при хроническом панкреатите приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике. В свою очередь, снижение общего и ионизированного кальция в сыворотке крови уменьшает выработку ферментов ПЖ, т.к. ферментативная активность ПЖ обеспечивается присутствием ионов кальция, непосредственно участвующих в синтезе ферментов. Т.е. создается ситуация, при которой восполнение недостающего для образования ферментов в ПЖ кальция происходит за счет его вымывания из костной ткани. Следовательно, гипокальциемия является тем пусковым механизмом, который усиливает процессы резорбции в костной ткани, тем самым способствуя развитию ОП.

Выводы. Развитие и течение ХП приводит к формированию симптомов мальдигестии и мальабсорбции, что уменьшает всасывание кальция и витамина D в кишечнике и, тем самым, способствует его выходу из депо.

Хронический рецидивирующий патологический процесс в поджелудочной железе является фактором, способствующим нарушению процессов ремоделирования костной ткани как за счет нарушения поступления данного макроэлемента в организм, так и за счет его повышенного выведения.

Развитие остеопенических состояний у больных хроническим панкреатитом является основание к коррекции диетических мероприятий и назначению заместительной терапии.

В дальнейшем предполагается изучением роли отдельных генетических маркеров в развитии остеопороза у больных с ХП.

Литература

1. Верткин А.Л., Моргунова Л.Ю., Наумова А.В. Остеопороз у пациентов с соматической патологией в зависимости от пола //Остеопороз и остеопатология. – 2007. - №1. - С. 25-28.
2. Волков Н.М. Физиология метаболизма костной ткани и механизм развития метастазов в кости // Практическая онкология – 2011, Т.12.- №3.- с.97-102.
3. Зигало Е.В. Особливості порушень кальцієвого гомеостазу у хворих на біліарну патологію // Буковинський медичний вісник, 2011. – Т. 15, № 2 (58), - с 210-213

4. Картамышева Н. Н., Чумакова О. В. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий (Обзор литературы) // Нефрология и диализ.- 2004, Т. 6.- №1.- с 23-25
5. Кухта В. К. Некоторые особенности действия ионов кальция в клетках в качестве сигнальной молекулы // Медицинский журнал: БГМУ.- 2010.- №2.- с. 12-14
6. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. и др. Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита // Клинико–эпидемиологические и этно–экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Матер. Третьей Восточно–Сибирской гастроэнтерологической конференции / Под ред. проф. В. В. Цуканова. – Красноярск, 2003. – С. 9–52.
7. Минько А. Б., Пручанский В. С., Корицова Л. И. Комплексная лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы.– СПб: Гиппократ.– 2001.– 134 с.
8. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / Казимирко В. К., В. Н. Коваленко, В. И. Мальцев. Киев: МОРИОН, 2007.–160с.
9. Остеопороз. Клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза Российской ассоциации по остеопорозу. М., 2009.–289с.
10. Пасиешвили Л. М. Роль заболеваний пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза // Сучасна гастроентерол.,- 2008.- №4.- С. 12-18
11. Родионова С. С., Макаров М. А., Колондаев А. Ф., Гаврюшенко Н. С. Значение минеральной плотности и показателей качества костной ткани в обеспечении ее прочности при остеопорозе // Вестник травматологии и ортопедии.- 2001.- №2:-с. 76-80.
12. Тучина Л. М., Порошенко Г. Г. Распространенность заболеваний поджелудочной железы среди населения г. Москвы // Росс. гастроэнтерол. журнал. – 2001 – № 2 – С. 154.
13. Храмова С. Н., Щеплягина Л. А. Биохимические маркёры метаболизма костной ткани // Российский педиатрический журн.–2007.–№ 1.–С. 28–31
14. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study / S. N. Dugga, C. Purcell, M. Kilbane // Am. J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 110 (2). – P. 336 – 344.
15. van den Bergh J. P., van Geel T. A., Geusens P. P. Osteoporosis, frailty and fracture: implications for case finding and therapy // Nat. Rev. Rheumatol. - 2012. – Vol. 8 (3). – P. 163-172.
16. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study / Prentice R. L., Pettinger M. B. Jackson R. D. et al. // Osteoporos Int. – 2013. Vol. 24 (2). - P. 567 - 580.
17. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium / Ross A. C., Taylor C. L., Yaktine A. L. et al. // Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. – 2011. - Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070>.

18. International Society for Clinical Densitometry. - 2013 Official Positions - Adult. <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>. Accessed February 2014.
19. Mikosch P. Alcohol and bone // Wiener medizinische Wochenschrift. – 2014. - Vol. 164 (1-2). –P. 15-24.
20. National Osteoporosis Foundation (NOF) and International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Recommendations to DXA Manufacturers for FRAX® Implementation.-2013/ Available at <http://www.nof.org/files/nof/public/content/resource/862/files/392.pdf>.
21. Wariaghli G. Osteoporosis in chronic liver disease: a case-control study / G. Wariaghli, A. Mounach, L. Achemlal // Rheumatol Int.- 2010.-May.-30(7). – P. 893 - 898.

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В НАРУШЕНИИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ФОРМИРОВАНИИ ОСТЕОПОРОЗА

Пасиешвили Л.М.

В работе представлены результаты исследования метаболизма костной ткани у 49 больных с хроническим панкреатитом. Показано, что развитие заболевания, его хронический и рецидивирующий характер течения с нарушением экскреторной и инкреторной функции поджелудочной железы способствует формированию остеопенического синдрома, что подтверждается изменением содержания маркеров костной ткани (костного изофермента щелочной фосфатазы и тартратрезистентной кислой фосфатазы), а также показателей минеральной плотности костной ткани по данным денситометрического исследования. Полученные результаты рекомендовано использовать при коррекции лечебных мероприятий (диета, препараты кальция, бисфосфонаты) у больных хроническим панкреатитом.

Ключевые слова: хронический панкреатит, метаболизм костной ткани, остеопенические состояния.

THE ROLE OF CHRONIC PANCREATITIS IN VIOLATION OF BONE METABOLISM AND THE FORMATION OF OSTEOPOROSIS

Pasiyeshvili L.M.

The results of the study of bone metabolism in 49 patients with chronic pancreatitis were presented in the paper. It is shown that the development of the

disease, its chronic and recurrent nature of the flow in violation of the excretory and endocrine function of the pancreas contribute to the formation of osteopenic syndrome. It was proved by changes in levels of the markers of the bone (bone isoenzyme of alkaline phosphatase and tartrate resistant acid phosphatase), and indicators of bone mineral density according to the results of the densitometry. The results can be used for correction of medical measures (diet, calcium supplements, bisfosfonaty) in patients with chronic pancreatitis.

Keywords: chronic pancreatitis, bone metabolism, osteopenic state.

РОЛЬ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ В ПОРУШЕННІ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИ І ФОРМУВАННІ ОСТЕОПОРОЗУ

Пасієшвілі Л.М.

В роботі надані результати дослідження метаболізму кісткової тканини у 49 пацієнтів з хронічним панкреатитом. Доведено, що розвиток захворювання, його хронічний та рецидивуючий характер перебігу з порушенням екскреторної і інкреторної функції підшлункової залози сприяє формуванню остеопенічного синдрому. Встановлені зміни в показниках маркерів кісткової тканини (кісткового ізофермента лужної фосфатази і тартратрезистентної кислоти фосфатази), а також показників мінеральної щільності кісткової тканини за даними денситометричного дослідження. Отримані дані рекомендовано використовувати при корекції лікувальних заходів (дієта, препарати кальцію, бісфосфонати) у осіб на хронічний панкреатит.

Ключові слова: хронічний панкреатит, метаболізм кісткової тканини, остеопенічні стани.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пасиешвили Людмила Михайловна – доктор мед.наук, профессор

Зав.кафедрой общей практики – семейной медицины Харьковского
национального медицинского университета

pasiyeshvili@mail.ru