УДК 616.37-002.2:616.71-007.234-07

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Пасиешвили Л.М.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: диагностика, остеопороз, патогенез, хронический панкреатит.

Современный пациент представляет собой одновременное сочетание нескольких заболеваний, причем каждое из них может определять как качество жизни, так и ее продолжительность. Наличие двух и более нозологических форм довольно часто, влияя на одноименные звенья патогенеза, усугубляют течение патологического процесса, способствуя удлинению активного периода болезни, формированию неполноценной ремиссии или развитию осложнений. В такой ситуации перед практическим врачом стоит задача: установить ведущий процесс, вызвавший ухудшение состояния больного и требующий первоочередного внимания специалиста; определить, какие группы препаратов в такой ситуации будут более предпочтительными; какое сочетание лекарственных средств не вызовет побочных эффектов и не приведет к развитию ятрогенных заболеваний. Коморбидность нозологий протекает с вовлечением в процесс различных органов и систем, довольно часто изменяет классическую клиническую картину, «смазывая» или выводя на первый план менее информативные симптомы и синдромы.

Однако существует ряд заболеваний, клинические проявления которых, к сожалению, манифестируются развитием осложнений, а отсутствие настороженности или незнание таких патологических состояний приводит к тяжелым, довольно часто серьезным осложнениям. К таким нозологическим формам относится остеопороз (ОП).

Johansson C. (1998), выступая на сессии ВОЗ, посвященной проблеме костно-суставной патологии, сказал: «Минеральная плотность костной ткани является более достоверным предиктором продолжительности жизни, чем уровень артериального давления или холестерина крови». Такое неоднозначное высказывание клинициста имело и имеет под собой веские доказательства. Темпы роста заболевания настолько велики, что Всемирная Организация Здравоохранения вынуждена признать остеопороз глобальной проблемой современности. С учетом медицинского и социально-экономического значения проблема остеопороза поставлена ВОЗ на 4-е место, уступая только заболеваниям сердечно-сосудистой системы, онкопатологии и сахарному диабету. Так называемая «немая

эпидемия» XXI века вещает о себе громко, оставляя за собой шлейф проблем, определяющих качество жизни пациентов [15].

Согласно определению, остеопороз (ОП) представляет собой системное метаболическое заболевание скелета, для которого характерно снижение костной массы и изменение микроархитектоники кости, приводящее к увеличению ее ломкости и повышенному риску переломов. Наиболее частой локализацией остеопоретических изменений и, следовательно, переломов являются позвонки, шейка бедра и лучевая кость [1,8].

Характеризуя распространенность данной нозологии приходится констатировать, что приведенные цифровые значения имеют приблизительный характер. Это связано с тем, что обращение больных к врачу происходит только на этапе развития осложнений, наличие которых, в большинстве случаев, и лежит в основе статистического учета. В тоже время считается, что среди женщин после менопаузы ОП наблюдается в 14% случаев в возрасте 50-59 лет, в 22% - в возрастном периоде 60-69 лет, 39% - в 70-79 лет и 70% - в 80 и старше. Таким образом, около 80% пациентов с ОП, составляют женщины, а у людей старше 50 лет в одном случае из двух женщин и у одного из восьми мужчин есть высокая вероятность развития переломов [1,6]. То есть, потеря костной массы имеет возрастные и гендерные особенности: у женщин без соматической патологи она происходит со скоростью 0,75-2,4% в год с 35 летнего возраста, а у мужчин - 0,4-1,2% после 50 лет [3,9,19].

Проведенное многоцентровое исследование (The Study of Osteoporotic Fractures-SOF) показало, что у женщины с одним переломом в анамнезе уровень смертности с возрастом увеличивается на 23% по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с постменопаузальным ОП, при этом относительный риск смерти повышается примерно на 60%. Для сравнения, женщин старше 50 лет риск развития рака молочной железы составляет 9%, сердечно-сосудистой патологии – 40% [2,15,18] .

В Европе распространенность ОП составляет около 23% у женщин в возрасте от 50 до 84 лет. В Великобритании и странах Скандинавии за последние 30 лет количество больных с остеопорозом увеличилось в 3-4 раза. По данным медицинского департамента США остеопороз ежегодно приводит к переломам позвоночника более чем у 500 тыс. пациентов. Кроме того, у 10 млн. жителей страны есть доказанный остеопороз, еще у 18 млн. - остеопения. В результате мы видим довольно печальную статистику: каждый 800-й человек старше 50 лет имеет перелом шейки бедра, который почти в 100% случаев приводит к инвалидности [1,15,20].

Занимаясь проблемой остеопороза в Украине, Поворознюк В.В. оговаривает превышение 3 млн. рубежа такими пациентами, т.е. каждый 2-й взрослый житель нашей

страны имеет остеопению, а каждый 4-й – остеопороз. При этом риск развития переломов у женщин старше 50 лет составляет 40% [10].

Таким образом, неумолимая статистика говорит, что старение популяции во всем мире ведет к непропорциональному увеличению числа переломов: к 2050 году ожидается увеличение переломов бедра в 4 раза по сравнению с 1990 г. Т.е. большая часть людей, старше 50 лет имеет остеопороз костей, лечение и профилактика которого зачастую не проводятся вовсе, в то время как процессы истощения костной ткани у пожилых идут достаточно активно.

Развитие ОП с наибольшей интенсивностью формируется у лиц с заболеваниями пищеварительного тракта, среди которых определенное место занимает хронический панкреатит (ХП). За последние тридцать лет отмечен более чем двукратный рост числа хронических и острых панкреатитов. Истинные цифры заболеваемости назвать трудно: так частота ХП среди населения различных стран варьирует от 0,2 до 0,68%; по данным аутопсий составляет - до 5,4%. В развитых странах ХП заметно «помолодел»: средний возраст пациентов, у которых устанавливают этот диагноз, снизился с 50 до 39 лет, среди больных на 30% увеличилась доля женщин. В Европе новые случаи заболевания выявляются у 8,2 на 100 тыс. населения в год. В России наблюдается еще более высокий рост заболеваемости: так, распространенность ХП среди детей составляет 9–25 случаев, а среди взрослых – 27–50 случаев на 100 тыс. населения [5,12-14].

Развитие ХП приводит к формированию симптомов мальдигестии и мольабсорбции, что препятствует всасыванию кальция и витамина D в пищеварительном тракте, обуславливая потерю костной массы. Кроме того, дополнительный выход кальция из депо (костной ткани) связан с его участием в синтезе гормонов ПЖ и влиянием инсулина, последний также рассматривается как один из кальций-регулирующих гормонов. Тем самым создаются условия для резорбции костной ткани с развитием остеопенических состояний [4,16,17,21]. В таком случае можно ожидать, что хронический рецидивирующий характер панкреатита будет тем предиктором, который приведет к формированию ОП.

Целью нашей работы было установить состояние костно-суставной системы у больных с хроническим панкреатитом путем оценки состояния биохимических и инструментальных маркеров остеопороза.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 42 больных с ХП в возрасте от 22 до 46 лет; среди обследованных преобладали женщины (57,1%). Длительность анамнеза по ХП составила 2 - 18 лет (в большинстве случаев – 36 пациентов - от 5 до 10 лет). С учетом этиологического фактора 57,1% обследованных имели билиарный генез заболевания) и 42,9% - алкогольный. 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.

Методы обследования включали проведение общепринятых лабораторных тестов и копрологического исследования. Состояние экскреторной функции ПЖ оценивали по результатам фекального эластазного теста и уровню α-амилазы крови, инкреторного – при проведении глюкозотолерантного теста.

Содержание общего кальция сыворотки крови и общего кальция мочи определяли биохимическим методом с использованием стандартного набора реактивов PLIVA-Lachema (Чехия). Исследование показателя относительного содержания ионизированного кальция (ПОСИК), который характеризует распределение кальция между биологическими жидкостями, рассчитывали по формуле Д.И.Мицюры: ПОСИК= Са (и)х100%/ Са,
где Са (и) – кальций ионизированный; Са – общий кальций.

В качестве маркера синтеза костной ткани, изучали костный изофермент щелочной фосфатазы (КИЩФ); костную резорбцию – по содержанию тартратрезистентной кислой фасфатазы (ТРКФ) крови [4,11]. Активность данных ферментов определяли биохимическим методом (методика Боданского). Принцип метода состоит в определении содержания фермента по количеству фосфата, который освобождается после инкубации фермента с глицерофосфатом натрия в течение часа при температуре 37°С.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) исследовали инструментальным методом – УЗ денситометрия - денситометр Achilles express GE LUNAR, США, 2010.

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. При проведении глюкозотолерантного теста у 26,2% обследованных (11 больных) была установлена эндокринная недостаточность ПЖ с развитием инсулинорезистентности (7) или панкреатогенного сахарного диабета (4). При оценке фекального эластазного теста легкая форма внешнесекреторной недостаточности регистрировалась в 16 случаях (38,1%), средней степени тяжести – в 26 (61,9%).

При УЗ-исследовании ПЖ отмечалась фибротизация паренхимы органа (31 больной) с неравномерностью его структуры, зазубренностью контура и уменьшением размеров железы. При преобладании воспалительных изменений в железе (11 пациентов) определяли снижение эхогенности ткани, размытость контура и увеличение размеров железы или ее части, расширение вирсунговова протока.

Уровень общего кальция крови при ХП составил 2,14±0,01 ммоль/л при норме -

2,48±0,03 ммоль/л (P<0,05); ионизированного - 1,1±0,01 ммоль/л, при норме – 1,21±0,01 ммоль/л (P<0,05). Была установлена корреляционная зависимость между степенью тяжести экскреторной недостаточности железы и уровнем кальция в крови: при утяжелении экскреторной недостаточности ПЖ отмечалось уменьшение как общего (п=0,37), так и ионизированного (п=0,41) кальция сыворотки крови, что сопровождалось увеличением кальциевого коэффициента до 51,4% (контроль - 48,8%). Концентрация общего кальция в моче превышала показатели нормы в 1,6 раза (P<0,05). Проведенное сопоставление данных показателей с полом и возрастом больных не выявило достоверных различий, что можно объяснить небольшим количеством обследованных и малым разбросом возраста больных. Таким образом, у больных ХП регистрировался отрицательный кальциевый баланс с перераспределением кальция между биологическими жидкостями. Является доказаным, что снижение показателей кальциевого коэффициента за счет перераспределения фракиций кальция непосредственно влияет на процессы нервно-мышечного возбуждения, обеспечивая длительный монотонный болевой синдром. Кроме того, развитие гипокальциемии является сигналом для усиления выработки паратгормона и выхода кальция из депо.

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

При изучении активности маркера костеобразования было показано, что патологический процесс в поджелудочной железе сопровождался снижением КИЩФ до 41,5±2,3% при норме 65,2±5,1%. При этом в возрастной группе до 35 лет уровень КИЩФ соответствовал 52,7±4,6%, а после 35 – 32,4±2,1%. Также отмечена зависимость между показателем КИЩФ и полом пациентов: у женщин данный показатель был несколько ниже (36,7±3,1%), чем у мужчин (47,2±4,1%).

Отметить изменения в указанных величинах с учетом длительности анамнеза нам не представилось возможным, что можно объяснить небольшим количеством больных (до 5 лет – 11 пациентов: 6-10 лет -17 и более 11 лет – 14). Также не было установлено зависимости изучаемых показателей от длительности, частоты обострений и этиологического фактора заболевания.

Таким образом, возникающий системный остеодефицит, приводящий к разбалансировке процессов синтеза и резорбции кости, по-видимому, можно объяснить не только развитием мальдигестии и мальабсорбции, но и активацией воспалительного звена цитокинов, возникающей при активном процессе в железе.

При проведении денситометрического исследования было отмечено уменьшение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у 83,4% больных с ХП, при этом в 35,7% случаев (15 больных) регистрировалась остеопения, в 47,7% (19) – остеопороз.

Выводы. Течение хронического рецидивирующего панкреатита приводит к нарушениям в кальциевом обмене, проявляющимся гипокальциемией и перераспределением данного элемента между клеткой и межклеточным пространством, что, в свою очередь можно рассматривать как один из факторов формирования длительного болевого абдоминального синдрома.

Хронический характер патологического процесса при хроническом панкреатите можно рассматривать в качестве фактора, способствующего нарушению структуры костной ткани, что подтверждается развитием остеопенических состояний в 83,4% наблюдений.

У больных хроническим панкреатитом изменения в костной ткани в большей степени обусловлены усилением процессов резорбции кости, чем нарушением ее синтеза.

Выявленные нарушения являются основанием к ранней диагностике остеопороза у больных хроническим панкреатитом, назначению соответствующей терапии (препараты кальция, бисфосфанаты и другие), коррекции диетических рекомендаций.

Литература

1. Коваленко В.Н., Борткевич ОП., Зупанец И.А. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение, Х., «Золотые страницы», 2007. – 389-394 с.

2. Коричева Е.С., Ильченко А.А., Селезнева ЭЛ, Дроздов В.Н. Нарушение минеральной плотности костной ткани у больных желчнокаменной болезнью и постхолецистэктомическим синдромом (обзор литературы) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2010,- № 4- С. 14-21.

3. 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.

4. Волков Н.М. Физиология метаболизма костной ткани и механизм развития метастазов в кости/ // Практическая онкология – 2011, Т.12.- №3.- с.97-102.

5. Калинин А.В. Хронический панкреатит: недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, нарушения полостного пищеварения и заместительная терапия панкреатическими ферментами // Лечащий врач.-2012.-№4.- с.56-60.

6. Картамышева Н. Н. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий (Обзор литературы) // Нефрология и диализ.- 2004, Т. 6.- №1.- с 23-25

7. Кухта В.К., Таганович А.Д., Олецкий Э.И. Некоторые особенности действия ионов кальция в клетках в качестве сигнальной молекулы // Медицинский журнал: Белорусского ГМУ.-2010.-№2.- с.12-14

8. Клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза Российской ассоциации по остеопорозу. М., 2009.-289с.

9. Пасиешвили Л.М., Бобро Л.Н. Роль заболеваний пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза // Сучасна гастроэнтерология.- 2008.-№4.-С.12-18

10. Поворознюк В.В. Кальций и остеопороз: современный взгляд на проблему // Боль. Позвоночник. Суставы.-2009.-№3.-С.67-71

11. Храмцова С.Н., Щеплягина Л.А. Биохимические маркёры метаболизма костной ткани // Российский педиатрический журнал.–2007.–№ 1.–С. 28–31.
12. Царалунга В.Н. Хронический панкреатит – симптомы, период обострения и ремиссии // Therapia.-2012.-№5.- с.45-50.
13. Schibli S., Durie P.R. Tullis E.D. Proper usage of pancreatic enzymes // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2002. – Vol.8. – №6. – P. 542–546.
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. Ayo-Yusuf O.A., Olutola B.G. Epidemiological association between osteoporosis and combined smoking and use of snuff among South African women // Niger. J. Clin. Pract. – 2014. – Vol.17.- P. 174-177.
16. 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.
17. Prentice R. L, Pettinger M. B. Jackson R. D. et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study // . Osteoporos Int. – 2013. Vol. 24 (2). - P. 567 - 580.
18. 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.
19. Wada Y., Hisamatsu T., Naganuma M. et al. Risk factors for decreased bone mineral density in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study // Clin. Nutr. - 2015 .- Vol.1. – P. 120-124.
20. Pelletier C. A. , Dumont F. S., Leblond J. et al. Self-report of one-year fracture incidence and osteoporosis prevalence in a community cohort of canadians with spinal cord injury Top Spinal Cord Inj. Rehabil. – 2014. – Vol. ;20(4). – P. 302 – 309.
21. Wariaghli G., Mounach L., .Achemlal A. Osteoporosis in chronic liver disease: a case-control study // Rheumatol Int.- 2010.-May.-30(7). – P. 893 - 898.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Пасиешвили Л.М.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

В работе рассмотрены вопросы формирования вторичного остеопороза у больных хроническим панкреатитом (ХП). Показано, что хронический рецидивирующий характер патологического процесса в поджелудочной железе приводит к гипокалиемии, обусловленной нарушением всасывания кальция и витамина D в результате мальдигестии. А также перераспределению ионизированного и общего кальция крови между биологическими жидкостями, следствием чего может быть длительный характер болевого синдрома. Одновременно при изучении содержания ферментов костной ткани установлено их снижение, в большей степени характерное для показателя тартратрезистентной кислой фосфатазы – маркера костной резорбции. Изменения в метаболизме костной ткани подтверждены результатами ультразвукового исследования кости (денситометрия), при которой выявлено развитие остеопороза в 47,7% случаев и остеопении у 35,7% больных.

Сделаны выводы о необходимости доклинической диагностики остеопоретических состояний у больных ХП, коррекции диеты и назначения соответствующей терапии.

Ключевые слова: диагностика, остеопороз, патогенез, хронический панкреатит.

Chronic pancreatitis as a predictor of osteoporosis formation.

Pasiyeshvili L.M.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The issues of formation of secondary osteoporosis in patients with chronic pancreatitis (CP) were discussed in this paper. It was shown that the chronic relapsing nature of the disease process in the pancreas leads to hypokalemia due to malabsorption of calcium and vitamin D as the result of maldigestion. As well as the redistribution of ionized and total calcium blood between the body fluids, which can be a consequence of long-term nature of pain. At the same time, the study of the content of enzymes bone found their decline to a greater extent characteristic index tartrate resistant acid fosfatazy- marker of bone resorption. Changes in bone metabolism were confirmed by ultrasound bone (densitometry) at which proved the development of osteoporosis in 47,7 % of cases, and osteopenia in 35,7 % of patients. The conclusions about the need for pre-clinical diagnosis of osteoporotic states in patients with CP, correction of diet and administration of appropriate therapy were made.

Key Words: diagnosis, osteoporosis, pathogenesis, chronic pancreatitis.

13. Шибли С., Дурие П.Р. Туллис Е.Д. Пропер усаге оф панцреатик ензимес // Курр. Опин. Пулм. Мед. – 2002. – Вол.8. – №6. – П. 542–546.

14. Ан ассоциатион бетвеен абнормал боне турновер, системик инфламматион, анд остеопоросис ин патиентс витх хроник панцреатитис: а касе-матчед студи / С. Н.Дугга, Ц. Пурцелл, М. Килбане // Ам. Й. Гастроентерол. – 2015. – Вол.110(2). – П. 336 – 344.

15. Айо-Юсуф О.А., Олутола Б.Г. Епидемиологицал ассоциатион бетвеен остеопоросис анд комбинед смокинг анд юсе оф снуфф амонг Соутх Африкан вомен // Нигер. Й. Клин. Практ. – 2014. – Вол.17.- П. 174-177.

16. ван ден Бергх Й.П., ван Геел Т.А., Геусенс Р.Р. Остеопоросис, фраилти анд фрактуре: импликатионс фор касе финдинг анд тхрапи, // Нат. Рев. Реуматол. - 2012.– Вол. 8 (3). – П. 163-172.

17. Пренттице Р. Л, Петтингер М. Б. Яцксон Р. Д. ет ал. Хеалт рискс анд бенефитс фром калциум анд витамин Д суппленентатион: Воменьс Хеалт Инитиативе клиницал триал анд кохорт студи // . Остеопорос Инт. – 2013. Вол. 24 (2). - П. 567 - 580.

18. Натионал Остеопоросис Фоундатион (НОФ) анд Интернатионал Социеты фор Клиницал Денситометри (ИСЦД). Рекоммендатионс то ДХА Мануфактурерс фор ФРАХ® Имплементатион. - 2013 / Аваилабле ат http://www. nof.org/files/nof/ public/ content/ resource/ 862/ files/392.pdf.

19. Вада И., Хисаматсу Т., Наганума М. ет ал. Риск факторс фор декреасед боне минерал денсити ин инфламматори бовел дисеасе: А кросс-сектионал студи // Клин. Нутр. - 2015 .- Вол.1. – П. 120-124.

20. Пеллетиер Ц. А. , Думонт Ф. С., Леблонд Й. ет ал. Селф-репорт оф оне-иеар фрактуре инциденсе анд остеопоросис превалeнсе ин а коммунити кохорт оф канадианс вит спинал корд инджури Топ Спинал Корд Индж. Рехабил. – 2014. – Вол. ;20(4). – П. 302 – 309.

21. Вариагхли Г., Моунач Л., .Ачемлал А. Остеопоросис ин кроник ливер дисеасе: а касе-контрол студи // Рхеуматол Инт.- 2010.-Май.-30(7). – П. 893 - 898.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ПАСИЕШВИЛИ ЛЮДМИЛА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор
Зав. кафедрой общей практики – семейной медицины и внутренних болезней Харьковского национального медицинского университета, Украина

Украина, г. Харьков – 61022, проспект Ленина, 4,
Харьковский национальный медицинский университет

Pasiyeshvili @ mail.ru