

## РЕАЛИЗАЦИЯ ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Моргулис М.В., Железнякова Н.М.

*Харьковский национальный медицинский университет*

В повседневной врачебной практике в большинстве своем приходится наблюдать больных с сочетанием нескольких нозологий или синдромов, что обусловлено высокой распространенностью заболеваний и их тесными патогенетическими взаимосвязями. Коморбидность представляет серьезную проблему для здравоохранения, поскольку возникают новые клинические ситуации, требующие выбора оптимальной терапевтической тактики. На частоту встречаемости сочетанной патологии существенное влияние оказывает возраст больных. Так, у пациентов до 19 лет коморбидность регистрируется на уровне 10%, а у больных 70 лет и старше увеличивается до 80% [2]. Тесно связанные между собой демографические процессы (увеличение в популяции людей пожилого и старческого возраста, в том числе женщин постменопаузального периода) обуславливают не только развитие сочетанной патологии, но и выдвигают новую проблему – формирование остеопенических состояний. На сегодняшний день значительно возросла актуальность изучения остеопороза (ОП), принимающего характер непредвиденной по своим масштабам эпидемии. По статистике ОП выявляется у 6% мужчин и 21% женщин в возрасте старше 50 лет [1, 3, 6]. 80% случаев ОП приходится на инволюционный ОП (постменопаузальный и сенильный), однако существует множество других факторов, способствующих развитию данного состояния. Эти факторы действуют на организм человека как до, так и после включения инволюционных механизмов, что приводит к суммации эффекта и ускорению деминерализации кости [5].

Интерес к вопросам нарушения кальциевого метаболизма при

гастроэнтерологических заболеваниях обусловлен медико-социальной значимостью проблемы ОП, с одной стороны, и значительной распространенностью патологии органов пищеварения – с другой. Кроме того, хотя заболевания ЖКТ не являются наиболее частой причиной вторичного ОП, они представляют большой интерес ввиду огромного спектра нозологий, хронического характера их течения и нарушения процессов пищеварения. Возникновение остеопенических состояний при гастроэнтерологической патологии связывают с развитием синдромов мальдигестии и мальабсорбции, итогом развития которых – нарушение усвоения минеральных и органических веществ. Кроме того, необходимость длительного соблюдения диеты при данных заболеваниях приводит к несбалансированности питания, а в терапии пациентов часто используют препараты, подавляющие секреторную функцию желудка, что также может негативно влиять на усвоение кальция. Причиной возникновения остеопенического состояния также могут стать оперативные вмешательства, приводящие к анатомо-физиологическим изменениям органов [1, 4].

Одним из довольно распространенных заболеваний ЖКТ, имеющих кальцийзависимые механизмы реализации, является хронический панкреатит. Длительный рецидивирующий характер патологического процесса, приводящий к нарушению секреторной функции поджелудочной железы (ПЖ), может служить причиной возникновения вторичного остеопороза. Кроме того, частое сочетание данного заболевания с другими неинфекционными воспалительными заболеваниями внутренних органов может усугубить эти процессы.

**Цель работы:** изучение механизмов формирования вторичного остеопороза у больных с хроническим панкреатитом и хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ).

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 64 больных с ХП (38 женщин и 26 мужчин) в возрасте от 42 до 68 лет. Длительность анамнеза заболевания составляла от 8 до 22 лет. У 29 из 64 больных в анамнезе имелось указание на ХНБ, который на момент курации был в стадии ремиссии. Всем больным было проведено стандартное общеклиническое обследование, УЗИ органов брюшной полости. Также определяли содержание общего кальция в сыворотке крови (биохимический метод с набором реактивов Pliva-Lachema, Чехия) и уровень ионизированного кальция крови (по формуле Д. Миццоры); подсчитывали кальциевый коэффициент. Анализировали показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) – по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) – по активности ферментов каталазы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД). Концентрацию ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  исследовали иммуноферментным методом (стандартный набор реактивов «Цитокин», Россия). Экскреторную функцию поджелудочной железы (ПЖ) оценивали по содержанию фекальной эластазы-1 (иммуноферментный метод с использованием моноклональных антител к эластазе, ScheVo-Tech, Германия). Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) исследовали с помощью ультразвукового денситометра Achilles express GE Lunar (США, 2008).

Для получения нормативных параметров обследовали 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

**Результаты и их обсуждение.** Оценка результатов клинических проявлений ХП показала, что в процессе прогрессирования патологического процесса в ПЖ регистрировались признаки ее внешнесекреторной недостаточности, выраженность которых нарастала с увеличением длительности анамнеза заболевания. Данное обстоятельство было подтверждено результатом

фекального эластазного теста. Так, легкая степень экскреторной недостаточности ПЖ была диагностирована у 34 больных, средняя – у 21 и тяжелая – у 9 пациентов. Активность процесса в ПЖ подтверждалась повышением концентрации провоспалительных цитокинов у всех обследуемых больных. Так, содержание ИЛ-1 $\beta$  составило  $164,3 \pm 13,4$  пг/мл, что в 4,1 раза превышало показатели контроля; а концентрация ФНО- $\alpha$  в 5,1 раз превысила норму ( $157,9 \pm 12,8$  пг/мл). Проведена оценка данных параметров с учетом сопутствующей патологии (ХНБ) и степени тяжести ХП. Концентрация ИЛ-1 $\beta$  была максимально повышена у пациентов с легкой степенью тяжести и постепенно снижалась при нарастании степени недостаточности ПЖ. В тоже время содержание ФНО- $\alpha$  не зависело от выраженности экскреторной недостаточности органа, что может быть результатом использования последнего в процессах фиброгенеза. Согласно литературным данным, повышение ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  можно рассматривать в качестве потенциальных стимуляторов костной резорбции, что в данном случае может обусловить нарушение кальциевого гомеостаза [3, 5]. При изучении содержания ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  у больных с сочетанной патологией достоверных изменений при сравнении с изолированным ХП выявлено не было, что можно объяснить ремиссией ХНБ.

Окислительно-восстановительные процессы в организме представляют собой важную составную часть любого звена метаболизма и находятся под жестким контролем регуляторных систем, поддерживающих баланс образования продуктов оксидации и механизмов его торможения [7, 8]. Результаты исследования липоперекисного гомеостаза показали, что во всех случаях имела место интенсификация процессов ПОЛ: отмечено повышение МДА без инициации до  $12,8 \pm 0,14$  мкмоль/л при норме  $7,0 \pm 0,22$  мкмоль/л и МДА с инициацией НАДФН<sub>2</sub> до  $26,5 \pm 1,9$  мкмоль/л при норме  $7,8 \pm 0,21$  мкмоль/л. Уровень ДК составил  $34,1 \pm 1,5$  мкмоль/л при норме  $8,5 \pm 0,6$  мкмоль/л. При этом активность СОД была уменьшена в 1,3 раза, а КТ – в 1,6 раз. Таким образом, у больных ХП и при его со-

Таблица 1. Факторы риска развития остеопении при хроническом панкреатите

Факторы, способствующие развитию остеопении	Реализация факторов риска остеопении у пациентов с ХП
Неполноценное питание	При длительном соблюдении диеты и /или ситофобии
Значительное снижение массы тела	При выраженной экзокринной недостаточности ПЖ
Вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем)	Являются факторами риска формирования и прогрессирования ХП; этиологический фактор алкогольного ХП
Экологические факторы (радиация, производственные вредности)	Являются факторами риска возникновения заболевания
Атрофические процессы в пищеварительной системе	Зачастую сочетаются с ХП или являются его причиной
Холестаз, нарушение желчеобразования и желчевыведения	Дискинезии желчного пузыря и сфинктера Одди часто имеют место при ХП. ЖКБ – этиологический фактор билиарного ХП
Дисбиоз кишечника	Развивается при ХП
Мальдигестия и мальабсорбция	Развивается при ХП с выраженной экзокринной недостаточностью
Нарушения кальциевого гомеостаза	Развивается при ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ и усугубляет ее
Усиление перекисного окисления – стимуляция резорбции костной ткани	Одно из ключевых звеньев патогенеза ХП
Гиперпродукция провоспалительных цитокинов – стимуляция резорбции костной ткани	Одно из ключевых звеньев патогенеза ХП

четании с ХНБ имел место дисбаланс в системе перекисаации – антиоксидации, который проявлялся усилением образования свободных радикалов на фоне снижения активности антирадикальной защиты. При этом увеличение длительности анамнеза по ХП приводило к прогрессивному снижению активности АОС, что может быть одним из факторов персистенции и прогрессирования патологического процесса.

При изучении показателей кальциевого гомеостаза выявлены достоверные изменения в обеих группах больных при сравнении с показателями нормы. Так, уровень общего кальция крови составил  $2,19 \pm 0,01$  ммоль/л (контроль –  $2,43 \pm 0,03$  ммоль/л); показатель ионизированного кальция был снижен до  $1,0 \pm 0,02$  ммоль/л, при норме  $1,14 \pm 0,02$  ммоль/л. Эти изменения привели к перераспределению кальция между клеткой и внеклеточным пространством, на что указывал показатель кальциевого коэффициента – 45,7% при 46,9% в группе контроля. Также мы наблюдали тенденцию к снижению уровня кальция при увеличении длительности заболевания. Кроме того, уровень общего кальция крови имел прямую зависимость от степени тяжести экзокринной недостаточности.

При легкой степени он составил  $2,23 \pm 0,02$  ммоль/л, при средней –  $2,17 \pm 0,01$  ммоль/л, при тяжелой –  $2,12 \pm 0,01$  ммоль/л. Тенденция к ухудшению кальциевого гомеостаза также отмечена при наличии ХНБ, однако его показатели не имели достоверных отличий при сравнении с пациентами с изолированным ХП.

Таким образом, развившаяся гипокальциемия у наших больных, по-видимому, может быть как следствием прогрессирования экзокринной недостаточности ПЖ, так и результатом нарушения сбалансированности питания вследствие соблюдения жесткой диеты и/или ситофобии. Поскольку уровень кальция сыворотки крови является жесткой константой, гипокальциемия ведет к активации механизмов, устанавливающих равновесие через усиление синтеза паратиреоидного гормона, что, в свою очередь, приводит к повышению концентрации кальция крови за счет костной резорбции. Увеличение продолжительности заболевания приводит к усугублению изменений костного метаболизма, формированию остеопенических состояний. Это послужило основанием для проведения УЗ денситометрии. Анализ полу-

ченних даних продемонстрував наличие изменений костной ткани у 73,4% пациентов. Остеопенические состояния зарегистрированы у 36 пациентов (от -1 до -2,5 стандартных отклонений), остеопороз – у 11 больных (свыше -2,5 стандартных отклонений). Была рассмотрена взаимосвязь между глубиной этих изменений и степенью тяжести экзокринной недостаточности ПЖ. Так, у пациентов с легкой и средней степенью тяжести преобладали остеопенические изменения, а признаки остеопороза регистрировались только при тяжелой степени недостаточности ПЖ.

Таким образом, многие составляющие, начиная от факторов риска возникновения ХП до патогенетических звеньев, способствующих прогрессированию процесса в ПЖ, могут провоцировать развитие остеопении и приводит к формированию вторичного остеопороза (табл. 1).

С этой точки зрения данная проблема представляет чрезвычайный интерес в плане дальнейшего изучения с целью разработки программы профилактических и реабилитационных мероприятий для пациентов с ХП, имеющих потенциальный риск развития вторичного остеопороза.

## Литература

1. *Андрейчин С.М., Лихацька Т.В.* Порівняльна характеристика ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний панкреатит і гастродуоденіт з остеодифіцитом // Сучасна гастроентерол. – 2004. – № 5. – С. 23-25.
2. *Белялов Ф.И.* Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Издание восьмое, переработанное и дополненное. – Иркутск, 2012. – 310 с.
3. *Лоренс Риггз Б., Мелтон III Л.Д.* Остеопороз. – Москва-СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. – 560 с.
4. *Дубицький Л.О., Вовканич Л.С.* Взаємодія катіонів металів з  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортувальними центрами  $\text{Ca}^{2+}$ -помпи плазматичної мембрани секреторних клітин шлункових залоз // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т.75, №2. – С. 39-46.
5. *Казимирко В.К., Мальцев В.И.* Остеопороз как биологическая проблема // Здоров'я України. – 2005. – №21 (130). – С. 27-29.
6. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді / Коваленко В.М., Поворознюк В.В. / Методичні рекомендації. – Київ, 2010. – 50 с.
7. *Христич Т.М., Мельничук З.А.* Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, активність глутатионової системи при хронічному панкреатиті у хворих літнього віку // Проблеми екології та медицини. – 1999. – №5. – С. 21-22.
8. *Чернова В.М.* Стан перекисного окиснення ліпідів при хронічному безкам'яному холециститі. // Врач. практика. – 2000. – №3. – С. 36-38.