

## МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ОСТЕОДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ОСТЕОДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ – Стаття присвячена вивченню стану мінерально щільності кісткової тканини у хворих на хронічний панкреатит методом двофотонно рентгенівсько денситометрії. Результатом стало створення математичної моделі прогнозування наявності і глибини остеоденситометричного дефіциту на основі врахування доступних клініко-анамнестичних параметрів – віку хворих, тривалості захворювання, рівнів холестерину сироватки крові і фекально  $\alpha$ -еластази, а також структурного стану підшлунково залози за критеріями УЗД. Рекомендовано використовувати за відсутності денситометра створену формулу для скринінгової оцінки стану кісткової тканини хворих на хронічний панкреатит.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСТЕОДЕФИЦИТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ – Статья посвящена изучению состояния минеральной плотности костной ткани больных хроническим панкреатитом с помощью метода двухфотонной рентгеновской денситометрии. Результатом стало создание математической модели прогнозирования наличия и глубины остеоденситометричного дефицита на основе учета доступных клинико-анамнестических параметров – возраста больных, длительности заболевания, уровней холестерина сыворотки крови и фекальной  $\alpha$ -эластазы, а также структурного состояния поджелудочной железы по критериям УЗИ. Рекомендовано использовать при отсутствии денситометра созданную формулу для скрининговой оценки состояния костной ткани больных хроническим панкреатитом.

MATHEMATICAL MODEL OF OSTEODEFICIENCY PROGNOSING AT PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS – The article is devoted to study of bone tissue mineral density condition by Dual Energy X-Ray Densitometry at the patients with chronic pancreatitis. Creation of mathematical model of prognostication of osteodeficiency presence and depth was a result on the basis of taking into account clinical and anamnestic parameters – age of patients, duration of disease, levels of serum cholesterol and faecal  $\alpha$ -elastase as well as structural condition of pancreas according to ultrasonic criteria. It is recommended to use the created formula for screening evaluation of the bone tissue condition at the patients with chronic pancreatitis in default of densitometer.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, мінеральна щільність кісткової тканини, остеоденситометрія, фекальна  $\alpha$ -еластаза, холестерин.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, минеральная плотность костной ткани, остеоденситометрия, фекальная  $\alpha$ -эластаза, холестерин.

**Key words:** chronic pancreatitis, mineral density of bone tissue, osteodeficiency, faecal  $\alpha$ -elastase, cholesterol.

**ВСТУП** Довготривалий перебіг хронічного панкреатиту (ХП) призводить до полінутрієнтно недостатності і трофологічних порушень [2, 3]. Інтегральним проявом таких змін при ХП, на нашу думку, є формування вторинного остеоденситометричного дефіциту (ОД) [1]. Патологія кісткової тканини (КТ) є чутливим індикатором патології других органів, в першу чергу, обмінних і ендокринних, до яких, без сумніву, належить підшлункова залоза (ПЗ) [5]. При ХП мають місце як остеопороз, так і остеомаліція. Основними факторами ОД, які можуть бути наявні при ХП, є наступні [7]: кальціпенія при дефіциті вітаміну D; фосфопенія (при посиленому виведенні P); бідне на білок харчування (часто поромаліція); алкоголізм; недостатнє перетравлювання жирів при мальабсорбції (хронічна стеаторея, хронічний ентероколіт, недостатня секреція жовчі, резекція тонкої кишки, хронічна діарея, зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, стан після гастроектомії); порушення утворення кальцитріолу в печінці, а також всмоктування Ca. Фактором виникнення ОД при ХП може бути багаторічний прийом антацидів (гідроксиду магнію чи алюмінію) деякими хворими і зменшене всмоктування фосфатів у кишечнику. Етіопатогенетичну роль щодо формування ОД має й інкреторна недостатність ПЗ: при панкреатогенному ЦДII зниження МЩКТ виявлялось в 1,8 рази частіше, ніж в групі контролю, і складало 51,4% [3]. Встановлено також визначальну роль метаболічного ацидозу при ХП на формування ОД змін [4]. Безумовними

факторами ризику розвитку ОД в цілому в популяції і при ХП зокрема є генотип ВВ (16,0% людей, в яких до 65 років, тобто на 11 років раніше, ніж в нормі, розвивається ОП), екзогенний дефіцит Ca і вітаміну D, алкогольна і нікотинова залежність, гіподинамія [4]. Ендогенні предиктори формування ОД при ХП досліджені мало [1, 2], тому потребують подальшого вивчення з метою формування системи профілактики втрати КТ в ході диспансерного спостереження хворих на ХП.

Мета дослідження – на основі вивчення стану КТ створити математичну формулу прогнозування остеоденситометричних змін при ХП.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** Для вирішення поставленої мети було обстежено 218 хворих на ХП, які перебували на диспансерному обліку в поліклініці Тернопільсько-міської клінічно-лікарні № 2. Джерелом інформації слугували «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о). Серед хворих на ХП було 140 жінок (64,2%) і 78 чоловіків (35,8%). Вік пацієнтів коливався від 17 років до 72, середній вік становив  $(46,83 \pm 0,89)$  року. Переважали пацієнти працездатного віку. Середня тривалість захворювання становила  $(7,99 \pm 0,42)$  року. Контрольну групу склали 20 практично здорових людей. Діагноз встановлювали за клініко-статистичною класифікацією (Інститут гастроентерології АМН України, 2003) [6]. Структурний стан ПЗ вивчали методом УЗД, оцінюючи в балах (за марсельсько-кембріджською класифікацією, 1996). Екскреторну функцію ПЗ досліджували, визначаючи фекальну  $\alpha$ -еластазу імуноферментно за допомогою набору фірми «Bioserv Elastase-ELISA» з оцінкою за критеріями P.G. Lankisch et al. (1996). Холестерин сироватки визначали біохімічно за допомогою спецнабору Lachema. Показники КТ визначали методом двофотонно рентгенівсько денситометрії (Dual Energy X-Ray Absorptiometry – DXA) фірми Lunar corp. (Madison, WI) - Lunar DPX-A №2589 в поперековому відділі хребта). Аналізували параметри: мінеральну щільність КТ (МЩКТ) поперекового відділу; відносні показники – T (peak bone mass) – МЩКТ стосовно здорових молодих людей 20-45 років і Z – аналогічний показник стосовно людей своєї вікової групи; показники T і Z в % від рівня МЩКТ здорових молодих людей і людей своєї вікової групи. Оцінку проводили за критеріями WHO (Geneva, 1994) та Л.Я. Рожинсько (2000) [5, 8]. Отримані результати було оброблено за допомогою персонального комп'ютера з використанням стандартного пакета прикладних статистичних програм. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції, правомірність якого оцінювали за критерієм Стьюдента. Бінарний кореляційно-регресійний аналіз проводили на основі дисперсійного дослідження ANOVA з обрахунками величин факторно та залишково дисперсій, які оцінювали також за F-критерієм Фішера. Проводили багатомірний кореляційний аналіз з оцінкою множинного коефіцієнта детермінації ( $R^2$ ) і канонічного коефіцієнта кореляції (R).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Для вивчення чинників формування ОД провели аналіз стану КТ. В таблиці 1 наводимо денситометричні показники КТ хворих на ХП, визначені в зоні поперекового відділу хребта і стегнової кістки.

Визначені параметри КТ хворих на ХП відповідають зниженню МЩКТ кістки до рівня остеопенії I ступеня, а в зоні поперекового відділу хребта – остеопенії II ступеня стосовно молодих здорових людей до 45 років. Це свідчить про

достовірну наявність ОД в хворих на ХП. Враховуючи дані літератури про значущість статево різниці при первинних остеодіфіцитних змінах, визначили показники КТ за статтю (табл. 2).

Отримані дані засвідчили наявність статистично недостовірно різниці показників КТ в хворих на ХП жінок стосовно чоловіків. Таким чином, статева ознака при прогнозуванні ОД при ХП не є предикторною.

В таблиці 3 наводимо кількісний розподіл пацієнтів із ХП за віком і статтю в групах за станом КТ. Враховуючи значне розповсюдження остеоартрозу периферичних суглобів та суглобів хребта в популяції та серед обстежених (супутній остеоартроз був у 96 хворих (44,04 %)), можна констатувати малий відсоток пацієнтів із збільшенням КТ до рівня остеосклерозу – 5,0 %, причому із 8 пацієнтів із остеосклерозом 4 (50,0 %) були жінки в постменопаузі.

**Таблиця 1. Денситометричні показники хворих на ХП в зонах хребта і стегново кістки**

Зона визначення	Показник КТ				
	МЩКТ, г/см <sup>2</sup>	T, ум.од.	T, %	Z, ум.од.	Z, %
L1-L4 хребта	1,005±0,014	-1,54±0,11	84,05±1,08	-1,52±0,19	89,05±0,98
Neck стегна	0,954±0,014	-1,43±0,10	84,45±1,03	-0,90±0,09	89,05±0,98
Wards стегна	0,965±0,015	-1,46±0,11	90,87±1,03	-0,87±0,09	89,05±0,98
Troch стегна	0,977±0,017	-1,08±0,11	88,77±1,11	-0,63±0,09	93,18±0,09
Shaft стегна	1,150±0,017	-	-	-	-
Total стегна	0,990±0,015	-1,37±0,12	86,15±1,06	-0,83±0,09	91,38±0,94

Примітка: всі показники достовірні стосовно референтно бази Lunar.

**Таблиця 2. Денситометричні показники хворих на ХП в зоні L1-L4 хребта за статтю\***

Стать	Показник КТ				
	МЩКТ, г/см <sup>2</sup>	T, ум.од.	T, %	Z, ум.од.	Z, %
Чол.	1,033±0,023	-1,39±0,19	86,13±1,82	-1,59±0,19	87,59±1,34
Жін.	1,000±0,016	-1,60±0,13	84,01±1,34	-1,72±0,18	89,13±1,19

Примітки: \* – відмінність стосовно показників чоловіків із ХП недостовірна (p>0,2); всі показники достовірні стосовно референтно бази Lunar.

**Таблиця 3. Розподіл пацієнтів за віком і статтю залежно від стану КТ**

Стан КТ	Вікова група							
	до 30 р. (n=29)		31-45 р. (n=54)		46-60 р. (n=104)		старші 60 (n=31)	
	чол. n=13	жін. n=16	чол. n=27	жін. n=27	чол. n=32	жін. n=72	чол. n=6	жін. n=25
Остеосклероз (n=8)	0	1	2	1	1	3	0	0
Норма (n=42)	2	3	4	8	7	16	1	1
Остеопенія I ст. (n=24)	1	2	4	6	1	7	2	1
Остеопенія II ст. (n=38)	2	3	4	4	12	6	6	1
Остеопенія III ст. (n=20)	1	1	2	1	4	10	0	1
Остеопороз (n=43)	4	2	2	1	3	18	2	11

Примітка: n – кількість хворих на ХП в групі порівняння.

Серед молодих хворих з ОД було 61,54 % чоловіків і 50,00 % жінок до 30 років. ОП виявили у 30,77 % чоловіків і лише у 12,50 % жінок цієї групи. ОД різного ступеня був наявний в 50,00 % чоловіків до 45 років і в 46,51 % жінок аналогічної групи. У віковій групі від 45 до 60 років ОД мали 62,50 % чоловіків і 56,94 % жінок. Таким чином, у віці до 60 років констатовано домінування чоловіків серед хворих на ХП з ОД і це, враховуючи той факт, що менопауза наступала в 90,56 % жінок від 45 до 60 років. А як відомо, настання менопаузи – фактор ризику формування постменопаузального ОП. Наше дослідження підтвердило цю за-

гально визнану закономірність: серед всіх хворих на ХП з вираженим ОП жінки у віці після 45 років склали 67,44 %, а старші 60 років – 25,58 %. Таким чином, при ХП у жінок було констатовано залежність супутніх ОП змін від настання менопаузи та тривалості, які однак в цілому не були настільки значимими, як при первинному ОП, і збігалися із залежністю від біологічного віку. Проведені розрахунки достовірно довели предикторну роль віку хворих на формування і глибину ОД при ХП. Тенденцію зниження МЩКТ з віком у хворих на ХП чоловіків найбільш точно відображає квадратичне рівняння:

$$y = -0,018x^2 + 1,265x + 63,07 \quad (1),$$

де  $R^2=0,20$ ;  $R=0,45$ ;  $t=20,75$ ;  $P<0,02$ ;  $F=5,45$ , яке дозволяє з високою достовірністю прогнозувати глибину зниження МЩКТ з віком. Аналогічна тенденція, однак з дещо вищим вихідним рівнем в молодому віці і більш пологим зниженням після 45 років, притаманна жінкам з ХП:

$$y = -0,015x^2 + 1,049x + 68,58 \quad (2),$$

де  $R^2=0,18$ ;  $R=0,42$ ;  $t=19,27$ ;  $P<0,001$ ;  $F=11,75$ . Таким чином, біологічний вік хворих на ХП є достовірним предиктором формування і глибини ОД, який є складовою ПН при ХП. Важливою характеристикою перебігу ХП та його тяжкості є ступінь вираженості ЗСН ПЗ за показником фекально  $\alpha$ -еластази, яка є об'єктивним, доступним і неінвазивним стандартом визначення функціонально здатності. Наводимо формулу регресійно-кореляційного аналізу між станом МЩКТ за показником Т (%) в хворих на ХП і рівнем фекально  $\alpha$ -еластази:

$$y = 0,206x + 57,44 \quad (3),$$

де  $R^2=0,42$ ;  $R=0,65$ ;  $t=13,25$ ;  $P<0,001$ ;  $F=33,13$ . Проведений аналіз встановив наявність значного кореляційного зв'язку між вищевказаними показниками, підтвердивши важливе значення функціонального стану ПЗ для формування ПН і зокрема ОД. Вказана формула відображає прямий кореляційний зв'язок і дає можливість прогнозувати зниження МЩКТ за рівнем еластази. Структурний стан ПЗ при ХП, на нашу думку, відображає УЗ-картина ПЗ, виражена кількісно в балах. У результаті кореляційно-регресійного аналізу залежності формування ОД від змін УЗ-картини ПЗ отримали формулу:

$$y = -2,545x^2 + 10,106x + 94,89 \quad (4),$$

де  $R^2=0,50$ ;  $R=0,71$ ;  $t=17,52$ ;  $P<0,001$ ;  $F=12,96$ . Вона свідчить про обернений сильний кореляційний зв'язок між формуванням МЩКТ під впливом рівня структурних змін ПЗ.

За даними літератури, предикторним фактором щодо первинного ОД виступає зниження ІМТ. Однак в нашому дослідженні, яке стосується КТ при ХП, ця закономірність дещо спотворюється наявністю серед хворих на ХП пацієнтів з супутнім метаболічним синдромом, до комплексу якого входить панкреатогенний ЦД і наявність ожиріння або схильності до нього, тобто підвищеного ІМТ: таких хворих було 16 (38,10 % від пацієнтів з надлишком маси тіла), всі вони мали гіперхолестеринемію і супутні серцево-судинні захворювання. Серед всіх пацієнтів, що мали надлишок маси тіла або ожиріння, в 90,48 % (38 з 42) рівень холестерину був вищий за 5,7 ммоль/л, тобто мала місце гіперхолестеринемія. За показником Т стан КТ цих пацієнтів становив  $(-2,201 \pm 0,033)$  ум.од. і відповідав рівню остеопенії III ступеня. Проведення регресійно-кореляційного аналізу залежності МЩКТ від рівня холестерину сироватки крові призвело до наступного результату:

$$y = -0,096x^2 + 6,703x + 74,55 \quad (5),$$

де  $R^2=0,17$ ;  $R=0,38$ ;  $t=16,48$ ;  $P<0,0001$ ;  $F=15,32$ . Аналіз показав наявність оберненого помірного кореляційного зв'язку між вищевказаними показниками. Встановлення залеж-

ності МЩКТ від рівня холестерину дозволило врахувати при прогнозуванні ОД такий важливий феномен, як атеросклероз і наявність значно групи хворих на ХП з метаболічним синдромом і проявами ліпідного дистрес-синдрому.

Об'єднавши вплив всіх досліджених факторів на формування ОД, а також вважаючи за доцільне включити такий чинник, як тривалість захворювання на ХП, провели багаточинний регресійний аналіз для створення формули прогнозування ОД. Результатом стала формула:

$$y = 111,62 - 0,250x_1 - 0,110x_2 - 2,333x_3 - 2,695x_4 + 0,091x_5 \quad (6)$$

$$(R = 0,647; R^2 = 0,419; F = 13,56; t = 11,38; p < 0,05),$$

де  $x_1$  – вік хворих на ХП;  $x_2$  – тривалість захворювання (ХП);  $x_3$  – значення холестерину сироватки крові, ммоль/л;  $x_4$  – кількісне значення УЗД-критеріїв, виражене в балах;  $x_5$  – значення фекально  $\alpha$ -еластази, мкг/г.

За вагомістю кількісного впливу на МЩКТ хворих на ХП виділені предиктори розподілились наступним чином: структурно-функціональний стан ПЗ за УЗ-критеріями > значення холестерину сироватки крові > вік хворого на ХП > тривалість анамнезу ХП > функціональний стан ПЗ за рівнем фекально  $\alpha$ -еластази.

Розроблений метод було апробовано на 100 хворих на ХП. Його чутливість у вибірці становила 95,0 %.

**ВИСНОВКИ** 1. Отримано математичну модель прогнозування формування і глибини ОД у хворих на ХП за предикторністю визначених чинників, що є доступними і загальноприйнятими характеристиками ХП у кожного конкретного хворого.

2. Формулу можна використовувати для виділення груп ризику з виникнення остеопорозу при ХП для своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів корекції стану кістки.

#### Література

1. Бабінець Л.С. Денситометричний аналіз стану кісткової тканини у хворих на хронічний панкреатит // Архів клінічної медицини. – 2004. – № 2 (6). – С. 33-35.
2. Бабінець Л.С., Сміян С.І. Порушення балансу вітамінів і мінералів у хворих на хронічний панкреатит із супутнім остеопорозом // Проблеми остеології. – 2005-2006. – Т. 8-9, № 4 (1). – С. 84-86.
3. Губергриц Н.Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: этиопатогенетические варианты и лечение // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 3 (13). – С. 24-32.
4. Проблеми остеопорозу / За ред. проф. Л.Я. Ковальчука – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 446 с.
5. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. – М.: Издательство Мокеев, 2000. – 196 с.
6. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. проф. Ю.М. Мостового. – 5-е вид., доп. і перероб. – Вінниця, 2007. – 478 с.
7. Rao O.S. Metabolic bone diseases in gastrointestinal and biliary disorders. In: F. Favus (Ed.) Primer Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. – Raven Press, New York. – 2003. – P. 268-274.
8. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. WHO, Geneva, 1994.

Благініна І.І.

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТО ДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СУДИН

Луганський державний медичний університет

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТО ДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СУДИН – У групах хворих на ревмато дний артрит з атеросклеротичним ураженням судин і без супутньої патології за допомогою ультразвуково доплерографії виявлені порушення ендотелію-залежно і ендотелію-неза-

лежно вазодилатації глічової артерії. Встановлені кореляційні зв'язки показників ендотеліальної дисфункції, товщини комплексу інтима-медіа з маркерами запального процесу більш виражені у хворих з атеросклеротичним ураженням судин. Спостерігається тенденція до погіршення показників функції ендотелію при наростанні активності запального процесу.