

УДК: 616.12-008.331.1+616.366-002-036.12]-018.4-008.9

СТАН КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ БЕЗКАМ'ЯНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Л. М. Пасієшвілі, А. Б. Андруша, О. В. Резуненко

Харківський національний медичний університет, Україна

Стан кісткової тканини у хворих на хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) та артеріальну гіпертензію (АГ) оцінювали за біохімічними маркерами кісткового ремоделювання. Було встановлено, що при даному коморбідному стані відмічається зниження кісткового ізоферменту лужної фосфатази (у 36,6 %) — маркера утворення кістки на фоні збільшення тартатрезистентної кислоти фосфатази — ізофермент, який використовується для оцінки резорбтивних процесів в кістці. При чому дані зміни корелювали із тривалістю анамнезу ХБХ, типом дискінезії жовчного міхура, статтю та стадією АГ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба, хронічний холецистит, кістковий метаболізм, остеопороз

СОСТОЯНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БЕСКАМЕННОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Л. М. Пасиешвили, А. Б. Андруша, О. В. Резуненко

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Состояние костной ткани у больных хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и артериальной гипертензией (АГ) оценивали по биохимическим маркерам костного ремоделирования. Было установлено, что при данном коморбидном состоянии отмечается снижение костного изофермента щелочной фосфатазы (у 36,6 %) — маркера образования кости на фоне увеличения тартатрезистентной кислоты фосфатаза — изофермента, используемого для оценки резорбтивных процессов в кости. Причем данные изменения коррелировали с длительностью анамнеза ХБХ, типом дискинезии желчного пузыря, полом и стадией АГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертоническая болезнь, хронический холецистит, костный метаболізм, остеопороз

THE STATE OF BONE METABOLISM AT NON-CALCULOUS CHRONIC CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

L. M. Pasiyeshvili, A. B. Andrusha, O. V. Rezunenko

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The state of the bone tissue in patients with chronic noncalculous cholecystitis (CNC) and arterial hypertension (AH) was assessed by biochemical markers of bone remodeling. It was established that in this comorbidity notices a reduction of bone isoenzyme of alkaline phosphatase (at 36,6 %) — a marker of bone formation against the background of increasing of tartrate acid phosphatase — isoenzyme, which used to assess of bone resorptive processes. Moreover, these changes were associated with a duration of CNC, with the type of gallbladder dyskinesia, sex and stage of AH.

KEY WORDS: arterial hypertension, chronic cholecystitis, bone metabolism, osteoporosis

Останніми роками визначено неухильне зростання ускладнень, які виникають внаслідок поєднання хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів. Обтяжливий вплив кожного із захворювань, які мають ко-

морбідний перебіг, спонукає дослідників до поглибленого вивчення їх спільних механізмів розвитку [1, 2]. Серед таких захворювань доволі часто визначають хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) та гіпертонічну хворобу (ГХ).

В структурі гастроентерологічних захворювань хронічний безкам'яний холецистит та патологія жовчних шляхів займають перше місце і становлять приблизно третину [2, 3]. В той же час гіпертонічна хвороба (ГХ) поряд з ІХС визначають структуру захворюваності та смертності в більшості економічно розвинутих країнах світу. Велика розповсюдженість захворювань, хронічний характер перебігу, його стадійність (чергування активного процесу та ремісії), молодий контингент хворих, частий розвиток ускладнень, які обумовлені як цими захворюваннями, так й можливістю їх поєднання з іншими хворобами внутрішніх органів, надає даним захворюванням медичного та соціального статусу.

Хронічні захворювання жовчного міхура вірогідно асоціюються з порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини [1, 4]. Негативний вплив остеопенічних станів на якість та тривалість життя, значні економічні витрати на лікування та соціальну адаптацію пацієнтів роблять цю проблему актуальною для лікарів різних спеціальностей [5, 6].

Головне, що відзначає остеопороз від інших захворювань опорно-рухового апарату — це пізні прояви клінічної симптоматики або повна їх відсутність аж до появи переломів кісток без відповідного фізичного навантаження [4, 7, 8]. Тому в діагностиці остеопорозу чи його початкової стадії — остеопенії, важливе своєчасне доклінічне виявлення цієї патології. Діагностика остеопорозу може здійснюватись на підставі лабораторних та інструментальних (рентгенографія, УЗ денситометрія, ДЕКСА) досліджень. Саме лабораторні методи доповнюють неінвазивні методи діагностики та допомагають встановити механізм розвитку остеопорозу чи остеопенії. До того ж маркери кісткового метаболізму швидше реагують на вплив різних чинників на кісткову тканину в порівнянні з інструментальними методами дослідження [7, 9]. Тож визначення біохімічних маркерів кісткового метаболізму має перевагу перед іншими методами дослідження, а саме для контролю за змінами показників, як при прогресуванні хвороби, так і під час лікування.

Ремоделювання кістки — це процес, при якому стара кістка руйнується та замінюється новою. В нормі процес ремоделювання здійснюється в тісному взаємозв'язку між

резорбцією та кісткоутворення. При деяких патологічних станах це співвідношення порушується, що призводить до втрати кісткової маси та підвищення ламкості кістки [1, 5].

Стан кісткової тканини залежить від балансу між процесами резорбції та кісткового формування. Маркерами, які характеризують кісткоутворення, є остеокальцин сироватки крові, лужна фосфатаза, а саме її кістковий ізофермент, карбокси- та пропептиди проколагену I типу [2, 6]. Одним з найінформативніших маркерів утворення кістки на теперішній час вважається кістковий ізофермент лужної фосфатази (КІЛФ). Враховуючи особливості метаболізму цього маркера (відсутність метаболізму в печінці, виведення з крові нирками, час напівжиття складає 1–2 доби) та той факт, що цей ізофермент локалізується на мембрані остеобластів та потрапляє до крові в процесі їх життєдіяльності, КІЛФ наближається до ідеальних маркерів активності остеобластів [2, 10].

Тартратрезистентна кислота фосфатаза (ТРКФ) — один із шести ізоферментів кислоти фосфатази, що знаходиться у великій кількості в остеобластах та секретується ними під час резорбції в момент, коли остеобласти прикріплюються своїми краями до кісткової поверхні та виділяють декілька лізосомальних ферментів, що розчиняють кістку. Є дані, які підтверджують кореляцію між активністю ТРКФ та результатами гістоморфометрії, тому цей маркер використовується для оцінки резорбтивних процесів у скелеті [2, 3].

Робота виконана у відповідності з тематичним планом Харківського національного медичного університету МОЗ України і є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри загальної практики — сімейної медицини та внутрішніх хвороб «Патогенетичні варіанти порушень фосфорно-кальцієвого обміну та кісткового метаболізму у хворих різного віку з патологією системи травлення та методи їх корекції» (№ держреєстрації 0106U001859).

Метою роботи було визначення змін в показниках кісткового ремоделювання у хворих з поєднаним перебігом хронічного безкам'яного холециститу та артеріальної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 71 особу на ХБХ; з них поєднану патологію (ХБХ та ГХ) мали 52 пацієн-

ти (основна група) та 19 пацієнтів були з ізольованим перебігом ХБХ (група порівняння). Середній вік обстежених склав $43,7 \pm 8,2$ років; більшість склали чоловіки (48 — 61,6 %). Хворі основної групи та групи порівняння були репрезентативні за статтю, віком та тривалістю анамнезу з ХБХ. До груп хворих не включали пацієнтів з захворюваннями внутрішніх органів, які могли впливати на показники, що вивчали.

Контрольна група була представлена 20 практично здоровими особами аналогічного віку та статі, що дозволило отримати показники норми.

Вміст КІЛФ досліджували оптимізованим кінетичним методом за допомогою набору реактивів «Філісит-Діагностика» (м. Дніпропетровськ). Активність ТРКФ сироватки крові визначали уніфікованим методом «кінцевої крапки» за допомогою набору реактивів «Вітал Diagnostix, СПб» (Росія).

Статистичні дані обробляли з використанням програм «Microsoft Excel», «Stadia. 6.1 proof.», «Statistica» на персональному комп'ютері. Була використана описова статистика (обчислення середніх величин (M), стандартної помилки середньої величини (m), критерію достовірності Стьюдента (t) для залежних і незалежних вибірок, розбіж-

ності між показниками вважали достовірними при $p < 0,05$. Перевірку наявності зв'язку між досліджуваними показниками проводили за допомогою кореляційного аналізу з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Для опису якісної варіації традиційно використовували частоту зустрічальності ознаки. Для визначення відмінностей між групами також застосовувалися методи непараметричної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При визначенні стану кісткової резорбції за вмістом ТРКФ у всіх хворих, що були обстежені, спостерігалось збільшення даного показника порівняно з групою практично здорових осіб (табл. 1). Причому найбільш активними були резорбтивні процеси в основній групі хворих (підвищення показника у 3,8 рази) порівняно із групою порівняння (кратність збільшення показника — 2,9). Зіставлення показників по групах хворих вказує на негативний вплив кожного із захворювань: зміни в інтенсивності кісткової резорбції спостерігаються при одноособному перебігу хронічного захворювання жовчного міхура, а приєднання гіпертонічної хвороби поглиблює існуючі патологічні процеси.

Таблиця 1

Показник кісткової резорбції у обстежених пацієнтів, (M ± m)

Показники, що вивчали	Особі, що були обстежені		
	Здорові (n = 20)	Основна група (n = 52)	Група порівняння (n = 19)
ТРФ, одиниці Боданського	$0,92 \pm 0,14$	$3,50 \pm 0,16^{*}***$	$2,71 \pm 0,19^*$

Примітка:

* — відмінності достовірні ($P < 0,05$) порівняно з показниками осіб контрольної групи;

** — відмінності достовірні ($P < 0,05$) порівняно з показниками осіб групи порівняння.

При вивченні активності кісткового формування за його маркером кістковим ізоферментом лужної фосфатази (КІЛФ) було визначено, що у хворих на поєднану патологію мають місце різноспрямовані зміни цього показника. Нормальне значення КІЛФ спостерігалось у 27 пацієнтів, збільшення показника виявлено у 6 осіб, зниження — у 19 відповідно. Найменшим було середнє значення КІЛФ в групі хворих з поєднаною патологією $45,9 \pm 3,9$ % (при значенні у групі здорових осіб $65,2 \pm 5,1$ %); в групі порівняння активність кісткового утворення в середньому була дещо вищою — $59,1 \pm 5,0$ %.

Нами досліджено вплив тривалості існування основного захворювання на показники кісткового метаболізму. З цією метою ми розподілили пацієнтів основної групи на 3 підгрупи: з тривалістю анамнезу до 5 років (n = 16), 6–10 років (n = 13) та понад 10 років (n = 21). Найвищим виявився маркер кісткової резорбції в групі хворих із найтривалішим існуванням хвороби (рис. 1). Відмінності були вірогідні ($P < 0,05$) при порівнянні показника ТРКФ в підгрупах хворих з найбільшим та найменшим анамнезом. Аналізуючи зміни кісткової резорбції, можна зазначити, що ТРКФ достеменно збільшувався з роками існування патологічного процесу.

Щодо показника кісткового формування, ми визначили протилежні зміни: в I підгрупі хворих КІЛФ зменшувався на 21,3 %, в II — на 30,1 %, в третій — на 33,7 %. Зміни показника кісткового формування були менш динамічними, статистично достовірної різниці в показниках підгруп ми не виявили, але простежується стійка тенденція до при-

Показник ТРКФ в залежності від тривалості захворювання

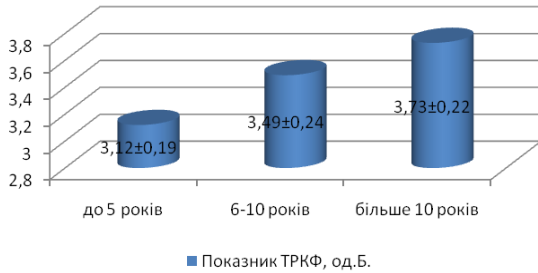


Рис. 1. Активність кісткової резорбції при різній тривалості існування основного захворювання

Наступним етапом нашої роботи було дослідження швидкості процесів кісткового ремоделювання в залежності від скорочувальної функції жовчного міхура (ЖМ), його кінетики та стану сфінктерного апарату жовчовивідної системи. Ми виділили 4 підгрупи хворих: гіпокінетично-гіпертонічний, гіперкінетично-гіпотонічний, гіперкінетично-гіпертонічний, гіпокінетично-гіпотонічний та варіант порушень. Найбільш показовими були результати в двох перших підгрупах хворих: I підгрупа — з гіпотонією ЖМ та гіпертонусом ЖШ та II підгрупа — з гіпертонусом ЖМ та гіпотонією жовчних шляхів (ЖШ) Вищою була активність кісткової резорбції в I підгрупі хворих — показник ТРКФ в цій групі був підвищений у 4,2 рази, а у II групі — у 3,2 рази. В той час, як суттєвих відмінностей в стані кісткового формування в обраних групах ми не виявили (рис. 3). Отримані дані свідчать про підвищення активності метаболічних процесів у кістках в обраних групах за рахунок значної активації кісткової резорбції, але зазначені зміни більш суттєві при гіпотонічних змінах. Можливим механізмом посилення кісткової резорбції, на нашу думку, може бути наступний ланцюг патогенетичних змін. При поєднанні гіпомоторного типу ДЖМ із гіпертонусом сфінктера Одді значно зменшується надходження жовчі у кишечник, виникає нестача жовчних кислот та ін-

гічення активності даного процесу з часом існування захворювання. Одночасний аналіз і співставлення показників кісткової резорбції та кісткового утворення свідчить про поглиблення розбалансованості цих основних процесів кісткового ремоделювання із часом існування основної патології, що і лежить в основі патогенезу остеопорозу.

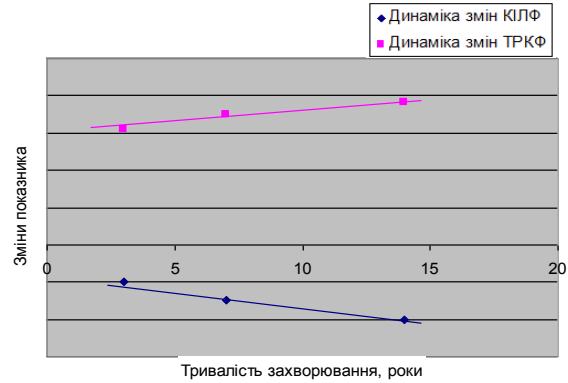


Рис. 2. Динаміка змін кісткової резорбції та кісткового формування в залежності від тривалості перебігу захворювання

ших сполук, які підвищують розчинність солей кальцію, і, як наслідок, погіршується всмоктування кальцію. Цей механізм може призвести до гіпокальціємії, яка, в свою чергу, є тригерним фактором активації резорбтивних процесів (в даному випадку кісткова резорбція є компенсаторною реакцією, спрямованою на підвищення концентрації сироваткового кальцію за рахунок вимивання його із кісткового депо).

Показник кісткового формування, КІЛФ, %

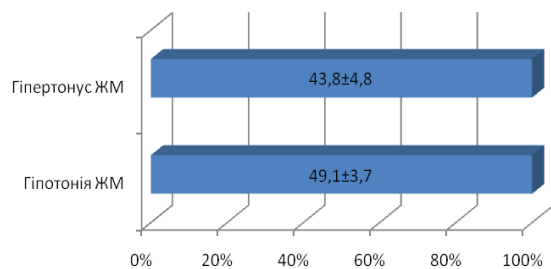


Рис. 3. Активність кісткового формування у хворих в залежності від типу дискінезії ЖМ та ЖШ

Для визначення залежності стану кісткового метаболізму від віку хворих ми розподілили пацієнтів основної групи на 3 підгрупи за віком: у першу групу увійшли 7 осіб віком до 29 років, у другу — 19 хворий віком від 30 до 39 років, у третю — 26 осіб віком 40–49 років. В усіх сформованих групах

виявлено підвищення активності кісткової резорбції. Різниця в показниках кісткової резорбції в групі практично здорових осіб та першій групі пацієнтів не була статистично достовірною (що можна розглядати як тенденцію до збільшення), в той час як в другій та третій групах хворих досліджуваний показник підвищився відповідно в 3,4 та 3,9 рази порівняно з групою практично здорових осіб (табл. 2).

Активність кісткового формування мала певні особливості в зазначених групах пацієнтів. В першій групі хворих ми спостерігали підсилення процесів утворення кісткової тканини, в другій групі пацієнтів показники не відрізнялись від контрольних значень у практично здорових осіб, в той час як в третій групі була виявлена недостатня активність остеобластів, які відповідають за процеси кісткоутворення. Отримані дані дали змогу визначити достеменно різницю в показниках КІЛФ між групами хворих ($P < 0,05$) та зазначити, що мінімальний рівень кісткового формування відзначається

віком від 40 до 49 років (табл. 2). Співставляючи два основних процеси кісткового ремоделювання у вікових групах, можна визнати, що в кожній групі хворих має місце розбалансованість процесів кісткового метаболізму, чи то за рахунок значного підсилення кісткової резорбції на тлі зниженого кісткового формування (III група хворих), чи за рахунок підсилення кісткової резорбції на тлі незміненого кісткового утворення (II група), або внаслідок недостатнього підсилення активності процесів формування кісткової маси в поєднанні з незначною активацією резорбтивних процесів (I група) (табл. 2).

Досліджено показники кісткового ремоделювання в залежності від статі хворих. Доведено, що не існує гендерних відмінностей в показниках кісткової резорбції: середні значення ТРКФ суттєво не відрізнялись у чоловіків та жінок. В той же час ми зафіксували достеменно різницю в показниках КІЛФ: активність кісткоутворення була більшою у чоловіків, ніж у жінок (табл. 3).

Таблиця 2

Показники кісткового метаболізму в підгрупах хворих в залежності від віку, (М ± m)

Показник	Підгрупи хворих за віком			Здорові (n = 20)
	I група	II група	III група	
ТРКФ, од. Б.	1,2 ± 0,11**	3,17 ± 0,21*	3,56 ± 0,20*	0,92 ± 0,14
КІЛФ, %	79,1 ± 3,4***	58,2 ± 4,7	31,3 ± 3,2*	65,2 ± 5,1

Примітка:

* — відмінності вірогідні ($P < 0,05$) порівняно з показниками здорових осіб;

** — відмінності вірогідні ($P < 0,05$) порівняно з показниками осіб II та III групи.

Таблиця 3

Гендерні особливості показників кісткового ремоделювання у хворих на ХБХ в поєднанні з ГХ, (М ± m)

Показники, що вивчали	Групи пацієнтів за статтю	
	Жінки	Чоловіки
КІЛФ, %	39,1 ± 4,8*	53,9 ± 5,2
ТРКФ, од. Б.	3,62 ± 0,15	3,44 ± 0,18

Примітка:

* — відмінності вірогідні ($P < 0,05$) порівняно з показниками у чоловіків.

ВИСНОВКИ

Одночасний перебіг ХБХ та ГХ характеризується порушенням кісткового ремоделювання: виникає розбалансованість між швидкістю резорбтивних процесів та формуванням нової кістки. Загалом зміни полягають в підсиленні руйнівних процесів в кістках на тлі зниженої активності кісткового

формування. На виразність показників кісткового ремоделювання безпосередньо впливає тривалість анамнезу щодо формування захворювань, тип дискінетичних порушень в діяльності жовчного міхура та жовчних шляхів, вік хворих. Чим більше існує хронічна патологія жовчного міхура та ГХ, тим повільніше перебігають процеси кісткового формування та збільшується кісткова резорбція,

що підсилює дисбаланс кісткового метаболізму. Гіпотонічна дисфункція жовчного міхура та жовчних шляхів супроводжується більшою активацією кісткової резорбції, в той час, як не зафіксовано значного впливу на показник кісткового формування. Вік хворих виступає додатковим фактором негативного впливу на метаболічні процеси у кістковій тканині: з віком підсилюється активність кісткової резорбції та в водночас суттє-

во уповільнюються регенеративна здатність кісток. Не існує гендерних відмінностей у показниках кісткової резорбції та навпаки, процеси формування нової кістки більш жваво перебігають у чоловіків.

Визначення показників кісткового метаболізму дозволить на ранніх етапах визначити формування остеопенічних станів та розробити адекватні схеми терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Казимирко В. К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В. К. Казимирко, В. Н. Коваленко, В. И. Мальцев. — 3-е изд., стереотип. — К. : Морион, 2009. — 160 с.
2. Філіпов Ю. Ю. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та їх шляхи вирішення / Ю. Ю. Філіпов, І. Ю. Скірда // Гастроентерологія: Міжвідомчий збірник. — 2009. — Вип. 46. — С. 19—27.
3. Петречук Л. М. Дослідження епідеміології органів травлення та деякі питання диспансеризації у міській поліклініці / Л. М. Петречук // Гастроентерологія: Міжвідомчий збірник. — 2010. — Вип. 26. — С. 47—52.
4. Беневоленская Л. Е., Лесняк О. М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / Л. Е. Беневоленская, О. М. Лесняк. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 176 с.
5. Андруша А. Б. Роль кальцієвого гомеостазу в перебігу синдрому подразненої кишки на тлі остеохондрозу хребта / А. Б. Андруша // Медицина третього тисячоліття: Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених 16–17 січня 2007 р. — Х., 2007. — С. 33—34.
6. Карташова К. М. Стан кісткової тканини у хворих на хронічний безкам'яний холецистит в поєднанні з ожирінням / К. М. Карташова // Міжвідомчий збірник. Гастроентерологія. — 2011. — Вип. 44. — С. 24—28.
7. Пасиешвили Л. М. Возможные механизмы костной резорбции при сочетанном течении заболеваний кишечника и остеохондроза / Л. М. Пасиешвили, А. Б. Андруша, М. О. Бабак // Укр. терапевт. журнал. — 2006. — № 2. — С. 47—49.
8. Arabi A. Bone mineral density by age, gender, pubertal stages and socioeconomic status in healthy children and adolescents / A. Arabi, J. Maalouf, M. Choucair. — 2010. — Vol. 35. — P. 1169—1179.
9. Bernstein C. N. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases / C. N. Bernstein, W. D. Leslie, M. S. Leboff // Gastroenterol. — 2011. — № 114. — P. 679—711.
10. Carole L. Banka. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update / Carole L. Banka // Emelia J Circulation. — 2007. — Vol. 115 (11). — P. 1481—1501.