

РОЛЬ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СНИЖЕНИИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

*Дроздов В. Н., Чернышова И. В., Винокурова Л. В., Эмбунтниск Ю. В., Ткаченко Е. В.,
Варванина Г. Г., Петраков А. В., Вяжевич Ю. В.*

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

*Чернышова Ирина Васильевна
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: 8 (495) 304 0060
E-mail: irina_khatsko@mail.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) — это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости костей и высокому риску их переломов [3]. Термин «остеопения» («остеопенический синдром») употребляется в случаях, когда установлено снижение плотности костей и даже наличие патологических переломов, но еще не проведена дифференциальная диагностика с другими видами метаболических остеопатий [3; 5; 7]. Таким образом, все виды уменьшения костной массы — приобретенное патологическое (остеопороз), физиологическое (возрастная атрофия) и уменьшенное костеобразование во время роста (гипостоз) — могут быть объединены под общим термином «остеопения» [7]. Частота переломов бедра, являясь одним из показателей распространенности остеопороза, значительно колеблется в различных странах. В России, по данным многоцентрового исследования, частота переломов бедренной кости составила 105,9 на 100000 населения, колебания данного показателя у мужчин в разных городах составили 25,7–176,2, а у женщин — от 46 до 259,5 на 100000 населения [1]. Распространенность переломов тел позвонков в России составляет 11,8% [3]. Ряд заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может вызывать остеопению во всех возрастных группах [9]. Одним из заболеваний органов пищеварения, приводящих к развитию остеопороза, является хронический панкреатит (ХП) с нарушением экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) [4]. Панкреатическая недостаточность может протекать

как с общим снижением выработки всех ферментов, так и с изолированным падением одного из них. Экзокринная недостаточность может развиваться уже на ранних стадиях болезни из-за снижения функционирующей паренхимы. При уменьшении экзокринной секреции до 5–10% от нормы появляются выраженные стеаторея и креаторея [25]. Клинически наиболее значима стеаторея. Она приводит к мальабсорбции жирорастворимых витаминов А, D, Е, К. В основе развития остеопении у больных ХП лежат нарушения всасывания витамина D и гипокальциемия, обусловленная избыточным выделением кальция в связи с образованием мыл в толстой кишке [2; 8]. Последствием дефицита витамина D являются снижение абсорбции кальция, повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и нарушение процессов минерализации костной ткани. По данным Н. Е. Таварткиладзе, 2000 [6], интенсивность всасывания кальция в тонкой кишке у больных ХП в 2 раза меньше, чем у практически здоровых лиц. Также у больных ХП присутствуют и другие факторы риска остеопении: повышенная активность провоспалительных цитокинов и прием алкоголя.

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования явилось установление частоты встречаемости остеопении у больных ХП; изучение взаимосвязи между снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и клиническими особенностями ХП, популяционными факторами риска; оценка состояния метаболизма витамина D, фосфорно-кальциевого обмена и частоты вторичного гиперпаратиреоза у больных ХП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 100 больных: 47 (47%) мужчин и 53 (53%) женщины, средний возраст составил $51,0 \pm 10,2$ года. Все обследованные больные страдали ХП с различной длительностью и этиологией заболевания. Основные клиничко-демографические характеристики обследованной группы представлены в *табл. 1*.

У 52% больных ХП был связан с приемом алкоголя, у 48% — диагностирован билиарный панкреатит. Из 53 обследованных женщин достоверно больше было женщин в менопаузе — 40 (75,5%), а 13 (24,5%) имели сохраненную менструальную функцию ($\chi^2 = 21,7, p < 0,001$). Длительность менопаузы колебалась от года до 15 лет. В исследование было включено 56 (56%) больных с неосложненным течением ХП,

а у 44 (44%) больных отмечались осложнения ХП (постнекротические кисты, кальциноз, резекция ПЖ). Из всех обследованных больных достоверно преобладали больные с нормальным индексом массы тела (ИМТ) — 61%, а у 7% больных отмечался дефицит массы тела ($\chi^2 = 105,7, p < 0,001$).

Были изучены показатели фосфорно-кальциевого обмена (кальций, фосфор в крови и моче), уровень ПТГ, кальцитонина, тестостерона, эстрадиола, маркера костной резорбции — CrossLaps, провоспалительного цитокина ФНО- α , уровень метаболитов витамина D (25ОНD₃ и 1,25 (ОН)₂D₃). Исследование проводилось иммуноферментным методом на автоматическом иммуноферментном анализаторе *Chem Well* фирмы *Awareness Technology Inc.* с помощью стандартных наборов.

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ		
	Количество больных	$P \pm sp, \%$
Пол:		
Мужчины	47	$47,0 \pm 5,0$
Женщины	53	$53,0 \pm 5,0$
Из них:	40	$75,5 \pm 6,1$
в менопаузе	13	$24,5 \pm 3,4$
сохраненная менструальная функция		
Средний возраст (лет)	$51 \pm 10,2$ года (от 21 до 60)	
Длительность заболевания:		
от 1 года до 5 лет	57	$57,0 \pm 3,6$
от 6 до 10 лет	29	$29,0 \pm 3,4$
от 11 до 15 лет	8	$8,0 \pm 1,4$
от 15 лет и более	6	$6,0 \pm 0,08$
Этиология ХП:		
билиарная	52	$52,0 \pm 5,0$
алкогольная	48	$48,0 \pm 5,0$
Неосложненное течение ХП	56	$56,0 \pm 5,0$
Осложненное течение ХП:	44	$44,0 \pm 5,0$
кисты ПЖ	7	$7,0 \pm 0,1$
кальцинаты	12	$12,0 \pm 3,2$
резекция ПЖ	14	$14,0 \pm 3,5$
кальциноз + киста	4	$4,0 \pm 0,1$
кальциноз + резекция ПЖ	7	$7,0 \pm 0,1$
ИМТ (кг/м ²):		
норма (18,5 – 23,9)	61	$61 \pm 4,9$
избыток (24–27,9)	26	$26 \pm 4,4$
ожирение (более 28)	6	$6,0 \pm 0,1$
дефицит (менее 18,5)	7	$7,0 \pm 0,1$

Степень выраженности экзокринной недостаточности ПЖ определяли по уровню панкреатической эластазы (E1) в кале при помощи ИФА-набора *Schebo Biotech AG*, Германия.

Состояние МПКТ определялась методом двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате *Lunar DPX 21200*. Оценка МПКТ проводилась с использованием критериев *T*- и *Z*-шкалы и в г/см².

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую распространенность нарушений МПКТ среди больных ХП. Остеопения встречается у 57% больных (47,2–66,8; ДИ 95%), а у 32% (19,9–44,1; ДИ 95%) из них отмечается снижение МПКТ до значений критерия *T*, которые классифицируются как остеопороз. При проведении денситометрии чаще всего отмечалось снижение МПКТ до уровня остеопении в 39% случаев. Из них у 18% больных встречалось сочетанное поражение позвоночника и бедра и у 14% больных — изолированное поражение позвоночника. В 17% случаев встречались изменения МПКТ до остеопороза в области позвоночника, а в 6% — остеопороз в области бедра. Таким образом, характерной локализации остеопороза и остеопении у больных ХП не было выявлено. Снижение МПКТ у больных ХП происходит примерно в равной степени как в трабекулярной, так и в кортикальной ткани.

В зависимости от степени выраженности внешнесекреторной недостаточности ПЖ больные были распределены на две группы. Критерием оценки степени экзокринной недостаточности служил уровень панкреатической эластазы E1 в кале. В состав 1-й группы вошли 59 больных ХП со сниженным

уровнем эластазы (ниже 200 мкг/г), а во 2-ю группу — 41 больной ХП с нормальным уровнем эластазы кала (от 200 мкг/г и выше). Средний уровень эластазы кала E1 в 1-й группе больных составил $65 \pm 41,2$ мкг/г и был достоверно ниже, чем во второй группе, где уровень составил 361 ± 142 мкг/г ($p = 0,002$). Средний возраст больных в 1-й и 2-й группах достоверно не отличался ($p = 0,916$). В 1-й группе преобладали мужчины ($\chi^2 = 10, p = 0,002$), а во 2-й группе — женщины. Достоверно чаще среди больных ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ встречались осложненное течение ХП ($\chi^2 = 14,6, p < 0,001$) и алкогольная этиология ХП ($\chi^2 = 9,3, p = 0,002$). По длительности заболевания ХП и ИМТ достоверной разницы между группами не отмечалось.

Остеопения в 1-й группе встречалась у 25 (42%) больных, остеопороз — у 15 (25%) больных, а во 2-й группе, по данным денситометрии, остеопения отмечалась у 14 (34%) больных ($\chi^2 = 0,386, p = 0,54$), остеопороз — у 3 (7%) больных ($\chi^2 = 4,2, p = 0,04$). МПКТ сохранялась в пределах нормы у 59% больных без экзокринной недостаточности ПЖ и только у 33% больных с экзокринной недостаточностью, разница долей была достоверна ($Z = 2,37; p = 0,018$) (рис. 1).

Таким образом, развивающаяся экзокринная недостаточность ПЖ приводит к увеличению частоты нарушений МПКТ и ведет к усугублению потерь костной ткани.

При изучении показателей метаболизма костной ткани у больных в зависимости от состояния экзокринной функции ПЖ, были выявлены следующие различия, представленные в табл. 2. Как видно из этой таблицы, средний уровень

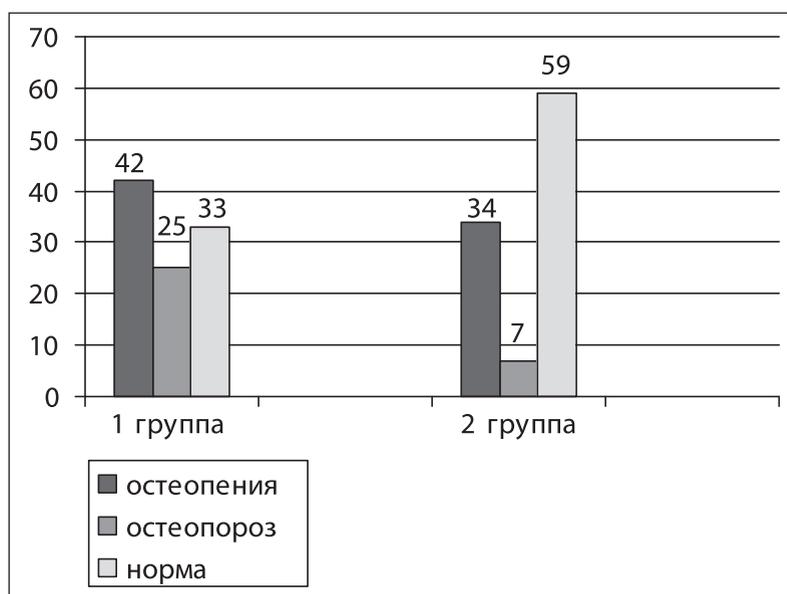


Рис. 1. Частота встречаемости нарушений минеральной плотности костной ткани в группах обследованных больных ХП в зависимости от состояния экзокринной функции ПЖ

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ($M \pm \sigma$)			
Исследуемая группа	1-я группа (n = 59)	2-я группа (n = 41)	Достоверность разницы между группами больных
Концентрация кальция (ммоль/л)	2,49 ± 0,15	2,57 ± 0,05	t = -3,29; p = 0,001
Концентрация фосфора (ммоль/л)	1,36 ± 0,27	1,16 ± 0,23	t = 3,87; p < 0,001
Экскреция кальция с мочой (ммоль/сут)	2,61 ± 0,04	3,6 ± 0,1	t = -68,7; p < 0,001
ПТГ (пг/мл): среднее значение кол-во больных с гиперпаратиреозом	85,51 ± 46,5 31,0 (47%)	68,3 ± 36,3 10,0 (24,5%)	t = 1,99; p = 0,05 $\chi^2 = 3,9; p = 0,049$
Кальцитонин (пг/мл)	13,0 ± 14,3	19,4 ± 17,9	t = -1,98; p = 0,05
25(OH)D ₃ (нг/л): среднее значение кол-во больных с дефицитом 25(OH)D ₃	35,1 ± 12,8 28,0 (50%)	46,2 ± 25,11 9,0 (22%)	t = -2,88; p = 0,005 $\chi^2 = 5,7; p = 0,012$
1,25(OH)2D ₃ (пг/л): среднее значение кол-во больных с дефицитом 1,25(OH)2D ₃	56,37 ± 25,15 12,0 (20%)	91,8 ± 64,7 10,0 (24%)	t = -3,82; p < 0,001 $\chi^2 = 0,06; p = 0,81$

кальция и фосфора в крови больных, включенных в исследование, был в пределах нормы, но его уровень различался в зависимости от состояния внешнесекреторной функции ПЖ. У больных с экзокринной недостаточностью ПЖ (ЭНПЖ) отмечался достоверно более низкий уровень кальция и более высокий уровень фосфора в крови. Так же экскреция кальция с мочой была достоверно меньше у больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ. Все это указывало на физиологический дефицит кальция, который компенсировался в данной группе повышением уровня ПТГ, который был достоверно выше и число больных с повышенным уровнем ПТГ было больше. Уровень кальцитонина был достоверно ниже при экзокринной недостаточности ПЖ.

Одной из причин физиологического дефицита кальция является снижение уровня витамина D. Результаты нашего исследования показывают, что у больных с ЭНПЖ был достоверно ниже уровень 25(OH)D₃, а число больных с дефицитом витамина D в этой группе было больше. Уровень 1,25(OH)₂D₃ — кальцитриола был также достоверно ниже при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, но число больных с дефицитом кальцитриола достоверно не различались.

Далее нами были изучены маркер костной резорбции — белок CrossLaps и активность воспалительных ЦК по уровню ФНО-α (табл. 3). Как видно из этой таблицы, достоверно выше уровень белка CrossLaps был в группе больных с сохраненной функцией ПЖ, его средние значения превышали значения нормы у 76% больных, что было достоверно чаще, чем у больных с экзокринной недостаточностью ПЖ. Средние значения ФНО-α в крови

достоверно не отличались. ФНО-α был повышен у 15% больных с экзокринной недостаточностью и у 12% больных с сохраненной экзокринной функцией ПЖ, что не имело достоверных различий.

Уровень эстрадиола и тестостерона у женщин достоверно не повлиял на МПКТ и частоту остеопении.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, развивающаяся экзокринная недостаточность ПЖ приводит к увеличению частоты нарушения МПКТ и усугублению потерь костной ткани. Изучение особенностей метаболизма костной ткани показало, что в группе больных с ЭНПЖ имеются особенности нарушения регуляции метаболизма костной ткани, основными из которых являются дефицит витамина D и вторичный гиперпаратиреозидизм.

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую распространенность нарушений МПКТ среди больных ХП. Остеопения является многофакторным заболеванием и может развиваться под влиянием различных факторов.

Одними из ведущих патогенетических факторов риска остеопении являются менопауза у женщин и андропауза у мужчин. Среди женщин, включенных в данное исследование, большинство были в состоянии менопаузы, но частота остеопении у них статистически не отличалась по сравнению с женщинами с ХП и с сохраненной менструальной функцией. При изучении особенностей метаболических изменений в регуляции обмена костной ткани среди женщин в менопаузе было выявлено, что у части

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ МАРКЕРА КОСТНОЙ РЕЗОРБЦИИ CROSSLAPS И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА ФНО-А У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ($M \pm \sigma$)			
Исследуемая группа	1-я группа (n = 59)	2-я группа (n = 41)	Достоверность разницы между группами больных
CrossLaps (нг/мл):			
среднее значение	0,76 ± 0,46	0,94 ± 0,4	$t = 2,02; p = 0,045$
кол-во больных с повышением показателя	29,0 (50%)	31,0 (76%)	$\chi^2 = 6,0; p = 0,014$
ФНО-α (пг/мл):			
среднее значение	26,7 ± 12,2	28,4 ± 15,6	$t = -0,61; p = 0,54$
кол-во больных с повышенными значениями	9,0 (15%)	5,0 (12%)	$\chi^2 = 0,2; p = 0,9$

женщин отмечались характерные для постменопаузального остеопороза метаболические изменения, а именно сниженный или нормальный уровень ПТГ и кальцитонина, повышение выделения кальция с мочой, увеличение показателей резорбции. Данные признаки отмечались у 10 (39) % женщин в менопаузе с остеопенией. У 16 (61%) женщин в менопаузе с остеопенией отмечалось повышение уровня ПТГ, что свидетельствовало о формировании вторичного гиперпаратиреоза, не характерного для постменопаузального остеопороза. Причинами вторичного гиперпаратиреоза в данной группе больных было снижение уровня витамина D₃, о чем свидетельствовало снижение 25(OH)D₃ в сыворотке крови у 11 (68%) больных. У 5 (32%) женщин в менопаузе повышение уровня ПТГ не было связано с дефицитом витамина D, а, вероятно, было связано с дефицитом кальция, который формируется у больных ХП не только вследствие нарушения всасывания витамина D, но и за счет его избыточного выведения в связи с образованием мыл в толстой кишке. Это предположение подтверждается увеличением в общем анализе кала «мыл» у данной категории больных.

Таким образом, среди женщин в менопаузе у 39% женщин с ХП в менопаузе отмечался типичный постменопаузальный остеопороз, а у 61% женщин в менопаузе снижение МПКТ было обусловлено как постменопаузальным, так и вторичным ОП, обусловленным ХП.

Среди женщин больных ХП с остеопенией и сохраненной менструальной функцией отмечались следующие факторы, способствующие снижению МПКТ и развитию вторичного гиперпаратиреоза, — это дефицит витамина D у 6 (75%) больных, а у 2 (25%) больных это, вероятнее всего, было связано с дефицитом кальция за счет образования соединений кальция с жирными кислотами («мыл»).

У мужчин, обследованных нами, только у 3 (6,3%) выявлено снижение уровня тестостерона ниже нормы. У двух из них отмечалась остеопения, а у одного МПКТ была в пределах нормы. Полученные нами данные не позволяют произвести взаимосвязь между остеопенией и снижением тестостерона у мужчин,

не отмечалось корреляционной взаимосвязи между МПКТ и уровнем тестостерона.

У обследованных мужчин экзокринная недостаточность отмечалась у 76% больных, а остеопения — у 48,9%; вторичный гиперпаратиреоз — у 17 (74%) больных с остеопенией, из них у 15 (88%) он развивался на фоне дефицита витамина D, у 2 (12%) вторичный гиперпаратиреоз не был сопряжен с дефицитом витамина D, но отмечалось повышенное выделение с калом солей жирных кислот (мыл).

Таким образом, из 23 мужчин с остеопенией основной причиной у 17 (74%) больных был вторичный гиперпаратиреоз, а у 2 (9%) больных наиболее вероятным фактором, приведшим к снижению МПКТ, являлся гипогонадизм, который подтверждался снижением уровня тестостерона. У 4 (17%) больных в нашем исследовании не удалось обнаружить причин снижения МПКТ, этих больных можно рассматривать как больных с идиопатическим ОП.

Таким образом, среди обследованных нами больных были выявлены основные факторы риска остеопении. Далее был проведен анализ статистической значимости демографических и клинических факторов риска, для чего был рассчитан относительный риск развития остеопении (ОР). Результаты анализа представлены в *табл. 4*.

Наибольший вес имел ОР, связанный с развитием внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Формирование этого риска обусловлено, по нашим данным, достоверными изменениями метаболизма костной ткани, которые были получены в нашем исследовании: изменением фосфорно-кальциевого обмена, более высокой частотой вторичного гиперпаратиреоза и дефицитом витамина D.

На основании изменения основных показателей костного метаболизма, факторов риска и наличия этиологических причин остеопении было проведено распределение больных по распространенности основных патогенетических вариантов остеопении (*рис. 2*).

По результатам проведенного исследования, вторичный остеопороз может встретиться у 19–35% больных ХП независимо от пола. Среди женщин

Таблица 4

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ		
	Относительный риск	95%-ный доверительный интервал
Женский пол	1,25	0,7 – 2,1
Менопауза у женщин	1,05	0,65 – 1,71
Длительность заболевания более 10 лет	1,36	0,94 – 1,94
Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (уровень эластазы менее 200 мкг/г)	1,6	1,06 – 2,4
Экзокринная недостаточность, развившаяся у женщин в менопаузе	2,67	1,24 – 5,8

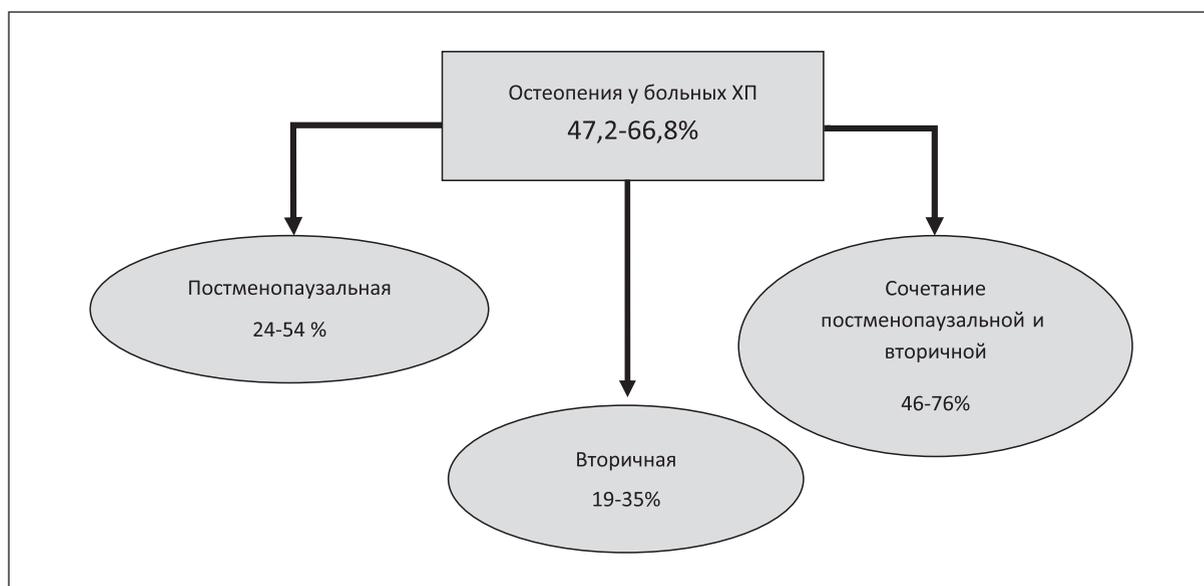


Рис. 2. Частота различных патогенетических вариантов остеопороза у больных хроническим панкреатитом

в менопаузе с ХП у 24 – 54% встречается постменопаузальный ОП, не связанный с заболеванием ПЖ, а у 46 – 76% женщин в менопаузе может встретиться комбинированный вариант ОП — постменопаузальный, отягощенный вторичным ОП.

Результаты проведенного нами исследования показали, что наличие у больных ХП с внешне-секреторной недостаточностью ПЖ приводит к снижению МПКТ и способствует увеличению случаев остеопении и остеопороза. Основными

популяционными факторами риска ХП являются женский пол, менопауза, а клиническими факторами риска — длительность заболевания более 10 лет и экзокринная недостаточность ПЖ. Сочетание менопаузы и экзокринной недостаточности увеличивает риск остеопении. Экзокринная недостаточность ПЖ приводит к увеличению дефицита витамина D до 50%, а вторичного гиперпаратиреоза — до 47% по сравнению с больными ХП и с сохраненной функцией ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Беневоленская Л. И. Проблема остеопороза в современной медицине // *Consilium medicum*. — 2003. — № 1.
- Григорьев П. Я., Яковенко А. В. Клиническая гастроэнтерология. — М.: Мед. информатгентство, 2001. — С. 364.
- Дедов И. И., Рожинская Л. Я., Марова Е. И. Первичный и вторичный остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения: Методические пособия для врачей, 2-е изд. — М., 2002. — 60 с.
- Поворознюк В. В. Вторичный остеопороз // *Научно-практич. журн. для врачей, Украина*. — 2006. — № 1. — С. 57 – 59.
- Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. — М.: Издатель Мокеев, 2000. — С. 195.
- Таварткиладзе Н. Е. Профилактика и лечение вторичного остеопороза: Дис... канд. мед. наук. — 2001.
- Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. — М.: Медицина, 1995. — 300 с.
- Kloppel G. Progression from acute to chronic pancreatitis. A pathologist's view // *Surg. Clin. North Am.* — 1999. — Vol. 79, № 4. — P. 801 – 814.
- Long R. G., Meinhard E., Skinner R. K. et al. Clinical, biochemical, and histological studies of osteomalacia, osteoporosis and parathyroid function in chronic liver disease // *Gut*. — 1978. — Vol. 19. — P. 85 – 90.
- Осипенко М. Ф., Вежина Ю. Ю. Диагностика экзокринной недостаточности поджелудочной железы и подходы к ее коррекции // *Мед. журнал «Фарматика»*. — 2008. — №3. — с. 47.