

УДК: 616.36-008.811.6:085.33.015

Состояние кальциевого метаболизма при хроническом рецидивирующем панкреатите

Л.М. Пасиешвили, М.В. Моргулис

*Кафедра общей практики-семейной медицины Харьковского государственного медицинского университета, г. Харьков***Ключевые слова:** панкреатит, патогенез, кальциевый метаболизм

В свете современных представлений уровень кальция является величиной, занимающей ключевое положение в сложной системе кальциевого метаболизма. Его концентрация в сыворотке крови является одной из самых жестких констант, и изменение ее всего на 1% приводит в действие механизмы, восстанавливающие гомеостаз [1,8]. Ионы кальция являются клеточными мессенджерами, универсальными внутриклеточными посредниками, способными инициировать важнейшие биохимические процессы [2,3]. Кальцию отводится ведущая роль в регуляции многих клеточных функций и межклеточных взаимодействий. Он обеспечивает молекулярный механизм мышечного сокращения, контроль и активирование ферментативных процессов свертывания крови, регуляцию гормональных механизмов, регенерацию костной ткани, секреторные и инкреторные процессы пищеваритель-

ных и эндокринных желез [1,9].

В монографии, посвященной физиологии кальциевого обмена, В.Д. Романенко показал чрезвычайную важность пути выведения кальция с секретами пищеварительных желез, наряду с выделительной системой, в механизмах регуляции кальциевого обмена и обеспечения его гомеостаза.

Учитывая, ключевую роль кальция в осуществлении секреторных процессов, интересным является изучение патологии пищеварительных желез и, в частности, поджелудочной железы, с учетом кальциевого метаболизма.

Основной функцией поджелудочной железы (ПЖ) является ее экзокринная и эндокринная деятельность. Секреторная деятельность поджелудочной железы является сложным процессом, в регуляции которого принимают участие целый ряд факторов внешней и внутренней среды. Несмотря на более чем вековую давность исследования механизмов регуля-

ции секреторной деятельности железы, изучены они недостаточно. Тем не менее, нет сомнения, что регуляция секреторного процесса поджелудочной железы осуществляется нервной системой и различными гуморальными факторами. Ионы Ca^{+} и являются универсальными посредниками передачи внеклеточного сигнала в клетку и ее соответствующей реакции на гормоны и нейротрансмиттеры [11]. Многими авторами показано, что продукция секретина, панкреозимина и ферментов ПЖ является кальцийзависимой. Кальций способствует высвобождению панкреозимина слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и опосредует его действие на панкреатиты [6,12]. Кальций также участвует в стимуляции освобождения ферментов из ацинарных клеток, в активации ферментов и стабилизации структуры их молекул [5].

О роли кальция в секреторной деятельности ПЖ свидетельству-

ют данные, согласно которым при хроническом панкреатите концентрация кальция в панкреатическом соке снижается параллельно уменьшению дебита ферментов [4]. Отмечено, что инфузия солей кальция приводит к значительному усилению выработки ферментов ПЖ, а гиперкальциемия часто приводит к возникновению острого панкреатита. В то же время, гипокальциемия значительно ингибирует секрецию энзимов ПЖ [7].

Таким образом, очевидно, что ионы кальция принимают непосредственное участие в обеспечении функционирования поджелудочной железы в норме, а изменение кальциевого гомеостаза можно рассматривать, как одно из патогенетических звеньев патологического процесса в ПЖ. Несмотря на большое количество исследований в области панкреатологии и все возрастающий интерес ученых к изучению различных аспектов этиологии и патогенеза хронического рецидивирующего панкреатита (ХРП), роль кальциевого звена в формировании данного заболевания изучена недостаточно. На наш взгляд, изучение изменений кальциевого метаболизма и их роли в возникновении и прогрессировании ХРП позволит получить более полное представление о его патогенезе и поможет в разработке новых эффективных подходов и тактики ведения больных с данной патологией.

Учитывая все вышесказанное, целью нашей работы явилось изучение изменений кальциевого метаболизма и их влияние на характер течения патологического процесса у больных ХРП.

Материал и методы исследования

Нами было обследовано 75 больных ХРП (43 женщины и 32 мужчин) в возрасте от 31 до 57 лет. Длительность анамнеза заболевания составляла от 4 до 22 лет. В качестве сопутствующего забо-

левания был диагностирован хронический бронхит (ХБ). В исследование были включены больные с ХБ вне стадии обострения.

Всем пациентам, кроме общеклинического обследования, были проведены следующие исследования: клинический анализ крови, глюкозотолерантный тест, определение б-амилазы крови, исследование уровней свободного и ионизированного кальция сыворотки крови, содержания фекальной эластазы-1, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фиброгастроскопия (ФГС) с биопсией, рентгенологическое исследование ЖКТ для выявления и уточнения характера моторно-эвакуаторных нарушений.

Активность б-амилазы в сыворотке крови определялась амиллокластическим методом (по Каравею) с использованием стандартного набора ООО «Агат-Мед», Москва (Россия).

Уровень кальция в крови определяли биохимическим методом с помощью стандартного набора реактивов PLIVA-Lachema (Чешская республика) с последующим определением содержания ионизированной фракции по формуле Д. Мицоры [10].

Исследование содержания эластазы-1 в кале проводилось иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител к эластазе (ScheVo-Tech, Германия).

ФГС проводилась с помощью фиброгастроскопа Pentax FG – 29 W. Для УЗИ использовался аппарат Sono Ace 128 BW prim,

Все больные с ХРП были разделены на три группы в соответствии с длительностью заболевания. Так в 1-ю группу (12 пациентов) мы включили больных с анамнезом болезни до 5 лет; во 2-ю (37 больных) – от 6 до 10 лет; 3-ю группу составили 26 пациентов с длительностью болезни свыше 10 лет.

Для получения нормативных показателей изучаемых парамет-

ров обследовано 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ “Microsoft Excel”, “Stadia.6.1/prof”, “Statistica”). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m) и коэффициент корреляции (r).

Результаты и их обсуждение

Изучение клинической картины заболевания показало, что по мере прогрессирования патологического процесса, с увеличением длительности заболевания на первый план выходят признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ разной степени выраженности. При этом болевой синдром значительно уменьшается по интенсивности, уступая место диспепсическим проявлениям заболевания. Кроме того, регистрировалось снижение частоты возникновения рецидивов с выраженной болевой симптоматикой во 2-й группе больных; в 3-й группе – таковые практически не наблюдались.

При исследовании содержания б-амилазы сыворотки крови, повышение ее уровня в 2,3 раза зарегистрировано у 8 (66,7%) больных 1-й группы, у 18 (48,6%) – 2-й; у 5 (19,3%) пациентов 3-й группы отмечалась лишь тенденция к повышению, что, по-видимому, можно объяснить увеличением концентрации фермента в крови на фоне исходно низкой его выработки.

По результатам исследования содержания сахара в крови и теста на толерантность к углеводам у 8 больных (10,6%) имел место панкреатогенный сахарный диабет, у 16 (21,3%) – нарушение толерантности к углеводам. Причем, 62,5% больных с подобными проявлениями эндокринной недо-

статочности ПЖ составили пациенты 3-й группы и лишь у 37,5% - 2-й, тогда как в 1-й группе больных таких изменений выявлено не было.

По данным ультрасонографии определялись следующие изменения ПЖ: увеличение или снижение эхогенности органа, выраженная неравномерность эхоструктуры, зазубренность контура, уменьшение размеров ПЖ, увеличение органа или его части, часто регистрировался гиперпневматоз. Кроме того, у 26 больных (34,6%) были отмечены изменения со стороны желчевыводящих путей в виде деформации и увеличения объема желчного пузыря, уплотнения его стенки, что подтверждало наличие хронического некалькулезного холецистита с преобладанием гипотонических и гипокинетических нарушений моторики желчевыводящих путей. Снижение эхогенности органа, выраженная неравномерность эхоструктуры, зазубренность контура, уменьшение размеров ПЖ были расценены нами как признаки фибротизации паренхимы ПЖ, которые явно преобладали у больных 3-й группы (76,9%), имели место в 43,2% случаев во 2-й группе и у 16,7% пациентов 1-й группы.

По результатам ФГС с последующим гистологическим исследованием биоптатов у 21,3% пациентов имел место атрофический гастрит, у 16% - поверхностный антральный гастрит. Больные с активным воспалительным процессом в исследования не включались. При этом наличие атрофических процессов в слизистой оболочке желудка было характерно для 2-й и в большей степени для 3-й группы пациентов.

При проведении рентгенологического исследования ЖКТ у 30,6% пациентов определялись различной степени выраженности моторно-эвакуаторные нарушения гастродуоденальной зоны в виде дуоденогастрального, дуоденобульбарного рефлюксов, гипо-

тонии и/или гипермоторности двенадцатиперстной кишки, пилороспазма. У 29,3% больных были выявлены косвенные признаки патологии желчевыводящих путей.

Необходимо отметить, что явления гипотонии и гипокинезии гепатогастродуоденальной зоны, выявленные нами клинически и подтвержденные инструментально, были чаще присущи больным с большей длительностью анамнеза заболевания, тогда как явления гипертонуса, напротив, регистрировались в основном у больных 1-й группы.

При исследовании содержания кальция в крови нами были выявлены следующие изменения его концентрации (табл. 1).

Очевидно, что концентрация как свободного, так и ионизированного кальция различна в исследуемых группах больных и зависит от длительности анамнеза заболевания, снижаясь по мере развития патологического процесса. У больных с меньшей длительностью анамнеза заболевания средний уровень общего кальция не превышал общепринятых норм, но был несколько выше соответствующего показателя группы контроля, по-видимому, за счет наличия в 1-й группе пациентов с некоторым увеличением уровня кальция. Относительное содержание ионизированного Ca^{++} от общего у больных данной группы было несколько выше нормативных показателей, что свидетельствует о нарушении гомеостаза внутриклеточного кальция и позволяет говорить о целесообразности использования у данной категории больных препаратов с антогонистическим, в отношении кальция, действием.

По результатам фекального эластазного теста больные были распределены на группы в соответствии с тяжестью экскреторной недостаточности. Средний уровень содержания фекальной эластазы-1 у больных с легкой степенью экзокринной недостаточности соста-

вил $141,5 \pm 12,4$ мкг/г, при средней степени — $63,8 \pm 6,9$ мкг/г, при тяжелой степени — не превышал 49 мкг/г (в группе контроля $252,9 \pm 28,6$ мкг/г). В 1-й группе было выявлено наличие легкой степени недостаточности у 2 больных, что составило 16,7% от общего количества пациентов группы. Во 2-й группе 29,7% имели легкую степень, 16,2% - среднетяжелую. У больных 3-й группы в 42,3% случаях выявлена легкая степень, в 26,9% - среднетяжелая, в 11,5% - тяжелая.

Таким образом, недостаточность ферментовыведительной функции ПЖ в основном имеет место на поздних стадиях заболевания, когда прогрессирование патологического процесса приводит к снижению экзокринной функции ПЖ и клиническим проявлениям панкреатогенной мальдигестии и мальабсорбции, в значительной мере определяет качество жизни больных. По мере увеличения анамнеза заболевания, нарушение всасывания жиров и белков сопровождается и недостаточным поступлением жирорастворимых витаминов, что неминуемо приводит к формированию минеральной недостаточности. Уменьшение поступления кальция является одним из факторов усугубления экзокринной недостаточности ПЖ за счет снижения стимулирующего влияния Ca^{+} на экструзию ферментов. Необходимо также учитывать, что длительный прием ферментных препаратов, который показан данной категории больных, может оказывать угнетающее влияние на остаточный потенциал неповрежденной части экзокринного аппарата по механизмам обратной связи, что может быть нивелировано посредством назначения препаратов кальция. Ионы кальция также обладают стимулирующим влиянием на секрецию соляной кислоты желудочного сока, которая является опосредованным стимулятором панкреатической секреции. Следовательно, выявленные нами атрофические

Уровень свободного и ионизированного кальция в сыворотке крови у больных с ХРП с сопутствующим ХБ в зависимости от длительности заболевания

Показатель	1-я группа n = 12	2-я группа n = 37	3-я группа n = 26	группа контроля n = 20
свободный кальций крови, ммоль/л	2,52±0,19	2,21±0,17	2,12±0,13	2,43±0,14
ионизированный кальций крови, ммоль/л	1,16±0,08	1,01 ±0,05	0,9±0,03	1,14±0,09
процентное содержание ионизированного Ca ⁺⁺ от общего	47,3	45,7	42,5	46,9

изменения слизистой желудка у обследуемых больных являются одним из факторов нарушения функции ПЖ и усугубляются недостаточностью стимулирующего влияния кальция на выработку соляной кислоты. В то же время при гиперферментных формах, имеющих место на ранних стадиях развития заболевания преимущественно в 1-й и отчасти во 2-й группах пациентов, нами было выявлено повышение концентрации кальция в крови, что, вероятно, усугубляет патологический процесс посредством прямого действия на ферментовыделительную функцию ПЖ, а так же опосредованно, через кислотозависимый механизм ее стимуляции. Кроме того, ионы кальция принимают непосредственное участие в регуляции мышечных сокращений и, следовательно, нарушение кальциевого метаболизма может быть рассмотрено, как один из факторов дисфункции сфинктера Одди; последняя выступает одним из главных патогенетических моментов в развитии заболевания. В свою очередь, состояние сфинктерного аппарата может влиять на кальциевый обмен, способствуя увеличению потерь микроэлемента с желчью при гипотонусе сфинктера, либо препятствуя процессам всасывания, посредством уменьшения выделения желчных кислот в кишечник, при гипермоторной дискинезии.

Кроме того, снижение поступления кальция в организм увеличивает риск остеопороза. Следовательно, изучение кальциевого обмена у дан-

ной категории больных позволит не только воздействовать на механизмы развития данной патологии, но и даст возможность выделить группы риска по возникновению остеопороза для проведения профилактических мероприятий.

Определение многогранной роли кальция в становлении и прогрессировании ХРП открывает новые перспективы для разработки способов коррекции данной патологии и дифференцированных подходов на различных этапах развития заболевания.

Литература

1. Андрианова М.Ю. Кальций крови и его фракции. // *Анестезиология и реаниматология*. – 1995. - № 1. – С. 61-65.
2. Бабич Л.Г. Мембранні механізми регуляції концентрації іонів Ca у гладеньком'язових клітинах. // *Український біохімічний журнал*. – 1999. – Т. 71. - № 5. – С. 10-21.
3. Бабич Л.Г., Шлыков С.Г., Борисова Л.А. Влияние этанола на внутриклеточный обмен Ca²⁺. // *Український біохімічний журнал*. – 2002. – Т. 74. - № 1. – С. 19-25.
4. Богер М.М. Методы исследования поджелудочной железы. – Новосибирск: Наука, 1982. – 240 с.
5. Богер М.М. Панкреатиты. – Новосибирск: Наука, 1984. – 234 с.
6. Губергріц Н.Б., Челоманова О.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування дицетелу в лікуванні хронічного рецидивуючого панкреатиту. // *Сучасна гастроентерологія*. – 2002. - № 2 (8). – С. 92.
7. Дегтярева И.И. Панкреатит. – Киев „Здоровья”, 1992. – 168 с.
8. Ковалев Д.И. Регуляция обмена кальция в организме человека. // *Проблемы эндокринологии*. – 1991. –

Т. 37. - № 6. – С. 61-66.

9. Кравцов А.В., Кравцова В.В. Регуляция Na⁺, K⁺ - АТФ-азы: Эффекты ионов Mg и Ca. // *Український біохімічний журнал*. – 2001. – Т. 73. - № 2. – С. 5-23.

10. Мицюра Д.И. Взаимосвязь уровня кальция в плазме крови и выраженности клинических симптомов перфоративной гастродуоденальной язвы // *Клінічна хірургія*. - 1995. - №4. - С.26-28.

11. Пищулина С.В. Гомеостаз кальция и циклические нуклеотиды в раннем посттравматическом периоде. // *Буковинський медичний вісник*. – 2003. – Т.7, № 1-2. – С. 126-128.

12. Синяченко О.В., Губергріц Н.Б., Челоманова О.А. Клініко-патогенетичне значення змін фізико-хімічних властивостей біологічних рідин і їх корекція при хронічному рецидивуючому панкреатиті. // *Сучасна гастроентерологія*. – 2003. - № 1 (11). – С. 59-65.

Стан кальцієвого метаболізму при хронічному рецидивуючому панкреатиті

Пасієшвілі Л.М, Моргуліс М.В.

В статті розглянуто сучасні уявлення про участь іонів кальцію в функціонуванні підшлункової залози. Авторами приведені данні про вплив змін кальцієвого обміну на виникнення та прогресування патологічного процесу в підшлунковій залозі. Досліджено характер змін кальцієвого метаболізму в залежності від тривалості анамнезу захворювання та їх вплив на характер перебігу хронічного панкреатиту.

State of calcium metabolism in patient with chronic pancreatitis

L.M. Pasiyeshvili, M.V. Morgulis

The article highlights modern views about the role of calcium ion in pancreas functioning. The authors cite data on the influence of calcium metabolism changes on appearance and development of pathologic process in pancreas. There is studied nature of the calcium metabolism changes dependently on disease duration and their influence on the passing of chronic pancreatitis.