

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗОРБЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ СОЧЕТАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БЕСКАМЕННОГО ХОЛЕЦИСТИТА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Л.М. Пасиешвили, Е.В. Власенко, Л.Н. Бобро

Харьковский государственный медицинский университет

Ключевые слова: хронический бескаменный холецистит, гипертоническая болезнь, патогенез, кальций, остеопороз.

В настоящее время накоплен большой опыт по изучению возможных механизмов костной резорбции при многих заболеваниях внутренних органов [5—7]. При специальных массовых обследованиях населения выявлено, что у каждого второго человека в возрасте 30—40 лет и у всех после 50 лет диагностируют различной степени выраженности нарушения архитектоники костной ткани, которые могут проявляться остеоартрозом или остеопорозом [2, 4]. Наблюдающееся системное нарушение костной ткани приводит к снижению костной массы и значительному повышению хрупкости костей. Такая ситуация значительно усугубляется при заболеваниях внутренних органов, одним из патогенетических звеньев которых являются нарушения кальциевого обмена, а сочетание таких нозологических форм обуславливает взаимно утяжеляющее влияние.

Учитывая вышеизложенное, нами изучено состояние обмена кальция у больных хроническим бескаменным холециститом (ХБХ), протекающем на фоне гипертонической болезни (ГБ). Выбор данных нозологических форм был обусловлен их высокой распространенностью, частым сочетанием, прогрессирующим течением и развитием осложнений. Так, согласно данным статистики, повышение АД диагностируют у каждого пятого жителя Украины, а распространенность билиарной патологии вышла на второе место среди заболеваний пищеварительного канала и встречается в 367—460 случаях на 100 тыс. населения.

Кальций — уникальный элемент живой материи, который в ходе эволюции был выбран природой в качестве посредника и регулятора различных метаболических процессов функции клеток. Ионы кальция поддерживают целостность мембран и транспорт через них, регулируют большинство ферментативных реакций, освобождение гормонов и нейромедиаторов, внутриклеточное действие гормонов, процессы секреции, коагуляции крови, принимают участие в нейромышечном возбуждении и апоптозе [1]. От ионов кальция зависят сократительная способность миокарда, тонус бронхов, моторика пищеварительного канала и мочевыделительной системы, минерализация костной ткани. Интегральные механизмы клеточной регуляции, в которых принимают

участие агонисты, антагонисты, клетки-рецепторы, вторичные месенджеры, остаются предметом дальнейших исследований. Однако известно, что механизмы, которые обеспечивают проявление метаболической и функциональной активности любой клетки, как бы подстроены под ионы кальция [2, 3].

Кальций играет исключительно важную роль в механизме образования желчи. Обмен кальция в желчевыделительной системе имеет ряд характерных особенностей. Прежде всего, это связано с его значительной концентрацией в желчном пузыре: пузырная желчь содержит в 1,5 раза больше кальция, калия и билирубина, чем печеночная, и в 3,0—3,5 раза больше желчных кислот и холестерина [4, 7]. Таким образом, заболевания гепатобилиарной системы могут влиять на кальциевый гомеостаз.

Концентрация кальция в крови является строгой постоянной константой и поддерживается в узких пределах, которые изменяются не больше чем на 1% [2]. При снижении уровня кальция более указанной величины включаются механизмы его контроля, и пополнение недостающего кальция идет за счет поступления его из костной ткани. Таким образом, хронические заболевания внутренних органов, течение или обострение которых приводит к дисбалансу в обмене кальция, могут ухудшать прогноз как основного заболевания, так и приводить к деструкции костной ткани.

Данное обстоятельство послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого было изучение состояния обмена кальция у больных ХБХ и ГБ и разработка лечебных и профилактических мероприятий для предупреждения системного нарушения костной ткани.

Материалы и методы исследования

Обследовано 102 больных с ХБХ в сочетании с ГБ. Большинство больных были женщины (87) в возрасте от 24 до 52 лет; продолжительность анамнеза по ХБХ — от 6 мес до 17 лет.

Диагноз ХБХ устанавливали на основании результатов комплексного обследования больных. Изучали жалобы, данные анамнеза, объективного и дополнительных методов исследования (УЗИ, результаты фракционного дуоденального зондирования с после-

дующим биохимическим и бактериологическим исследованием желчи). У ряда больных выполняли холестинографию.

Согласно классификации ГБ, у пациентов были такие стадии ГБ: I — у 35; II — у 67. При этом при ГБ I стадии АД во время госпитализации составило: систолическое (САД) — $(148,4 \pm 7,6)$ мм рт. ст., диастолическое (ДАД) — $(97,3 \pm 5,2)$ мм рт. ст., II стадия ГБ сопровождалась повышением САД до $(174,5 \pm 8,1)$ мм рт. ст., а ДАД — до $(105,2 \pm 7,3)$ мм рт. ст.

Состояние кальциевого обмена оценивали при исследовании содержания общего и ионизированного кальция крови, общего кальция в желчи и моче, а также при вычислении соотношения уровней ионизированного кальция и общего (наборы PLIVA-Lachema, Чешская Республика).

Нормативные показатели изучаемых величин были получены при обследовании 20 здоровых людей, репрезентативных основной группе по возрасту и полу.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы «Statistica-5».

Результаты и их обсуждение

При исследовании показателей кальциевого обмена в сыворотке крови выявлены изменения, указывающие на его снижение за счет как общей фракции, так и ионизированной (таблица).

Таким образом, гипокальциемия наблюдалась у всех обследованных лиц. Причем изменения зависели от стадии ГБ: максимальные изменения определялись у больных ГБ II стадии.

Противоположная динамика отмечена в отношении показателей относительного содержания ионизированного кальция и общего: наблюдалось его увеличение во всех группах по сравнению с контролем.

Д. Мицюра (1995) показал, что чем выше показатель относительного содержания ионизированного кальция, тем более выражены процессы нервно-мышечного возбуждения. Таким образом, при одновременном течении ХБХ и ГБ наблюдается отрицательная динамика кальциевого гомеостаза: усиливаются признаки гипокальциемии на фоне увеличения показателей относительного содержания ионизированного кальция. По нашему мнению, это можно рассматривать как неблагоприятный тандем при сочетанной патологии, который будет ухудшать течение каждого из заболеваний.

Следствия дисбаланса внутриклеточного гомеостаза кальция, который способствует развитию гипертензии, являются активизация сократительного аппарата гладких мышц сосудов и кардиомиоцитов, нарушение механизма синаптической передачи, который усиливает адренергическое влияние на гладкие мышцы сосудов. Чем ниже концентрация кальция в межклеточной жидкости, тем выше нервно-мышечная возбудимость: возникает спазм сосудов, нарушается микроциркуляция, что способствует развитию тканевой ишемии. Таким образом, увеличение относительного содержания ионизированного кальция является важнейшим маркером усиления нарушений кальциевого гомеостаза и тяжести течения заболевания.

Одновременно исследовали содержание общего кальция в желчи. Показано, что при обострении ХБХ увеличивается данный показатель до $(7,2 \pm 0,08)$ ммоль/л при норме $(1,47 \pm 0,04)$ ммоль/л. Величина общего кальция желчи коррелировала с типом дискинезии желчного пузыря: наибольшие изменения определялись при гипотонии желчного пузыря.

При исследовании уровня общего кальция в моче выявили повышение его выделения как в целом по группе, так и при учете стадии ГБ: при I стадии уровень общего кальция в моче составил $(15,5 \pm 1,1)$ ммоль/сут; при II стадии — $(16,1 \pm 1,2)$ ммоль/сут (в контроле — $12,7 \pm 1,14$).

Показатели уровня кальция имеют важное гомеостатическое значение, что подтверждается наличием корреляционной связи между выделением кальция печенью и почками. При увеличении выделения кальция с желчью резко снижается экскреция воды и электролитов с мочой. В условиях уменьшения экскреторной деятельности почек выделение кальция с желчным секретом возрастает. Такая корреляция объясняет динамику экскреции кальция у больных с изолированным течением ГБ и при сочетании с ХБХ. Увеличение кальцийурии у больных с ГБ II стадии в сравнении с пациентами с ГБ I стадии указывает на развитие адаптационной перестройки функционального режима почки, смещение границ регуляции АД в почечном баростате («переключение почки»), что способствует развитию стойкой гипертензии и является отражением усиления механизмов дезадаптации у больных с ГБ II стадии.

При сочетании ГБ и ХБХ несколько иной механизм регуляции кальцийурии, чем при изолированном течении ХБХ и ГБ I стадии. У больных с сопутствующей

Таблица. Содержание общего и ионизированного кальция в сыворотке крови

Группа обследованных	Общий кальций, ммоль/л	Ионизированный кальций, ммоль/л	Соотношение содержания ионизированного Ca^{2+} и общего
Контрольная (n = 20)	$2,62 \pm 0,04$	$1,21 \pm 0,03$	46,1
ХБХ и ГХ (n = 102)	$2,07 \pm 0,03$	$1,06 \pm 0,03$	51,2
ХБХ + ГХ I стадии (n = 35)	$2,12 \pm 0,02$	$1,08 \pm 0,02$	50,9
ХБХ + ГХ II стадии (n = 67)	$2,01 \pm 0,01$	$1,05 \pm 0,01$	52,2

патологией наблюдается тенденция к увеличению кальцийурии, а в сравнении с больными с ГБ II стадии — снижение экскреции кальция с мочой. На наш взгляд, такая динамика кальцийурии является прямым следствием сочетанной патологии и корреляционной связи между функциями почек и печени.

При сопоставлении результатов исследования данного микроэлемента в желчи с показателями холато-холестеринового коэффициента (ХХК) выявлена обратная зависимость, которая была более выраженной у больных с гипомоторным типом дискинезии ЖП ($r = -0,72$). Таким образом, изменения литогенности желчи и, следовательно, ее физико-химических свойств, которое подтверждается снижением ХХК и одновременным повышением уровня кальция в желчи у больных с ХБХ и гипокинетическим типом дискинезии ЖП, дает основание рассматривать данный результат как индикатор предрасположенности к камнеобразованию и формированию хронического калькулезного холецистита.

Таким образом, гомеостаз кальция и здесь играет очень важную роль.

В.Д. Романенко в эксперименте показал, что ионы кальция резко увеличивают активность тканевой и щелочной фосфатазы. Это приводит к увеличению секреции желчи, концентрации в ней липидных соединений, желчных кислот и несколько усиливает выделение билирубина. Связывание свободных ионов кальция в желчи с желчными кислотами является важнейшим фактором, который препятствует образованию труднорастворимого кальциевого осадка. Труднорастворимые соли кальция могут образовываться только при нарушении биосинтеза желчных кислот и других органических соединений и значительных изменениях физико-химических свойств желчи.

В свете представленных механизмов можно сделать заключение, что гипокальциемия является важнейшим фактором нарушения не только кинетики желчевыделительных путей, но и самой секреции желчи и ее состава. В условиях гипокальциемии изменяются количественные и качественные характеристики желчеобразования, увеличивается коэффициент литогенности желчи и нарушается процесс ее выделения, особенно на фоне воспаления в желчном пузыре. То есть гипокальциемия является одним из важных факторов, способствующих камнеобразованию в ЖП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрианова М.Ю. Кальций крови и его фракции // Анестезиол. и реаниматол.— 1995.— № 1.— С. 61—65.
2. Бабіч Л.Г. Мембранні механізми регуляції концентрації іонів Са у гладеньком'язових клітинах // Укр. біохім. журн.— 1999.— Т. 71, № 5.— С. 10—21.
3. Бабич Л.Г., Шлыков С.Г., Борисова Л.А. Влияние этанола на внутриклеточный обмен Ca^{2+} // Укр. біохім. журн.— 2002.— Т. 74, № 1.— С. 19—25.
4. Ковалев Д.И. Регуляция обмена кальция в организме человека // Пробл. эндокринологии.— 1991.— Т. 37, № 6.— С. 61—66.

Выводы

Течение ХБХ и ГБ сопровождается изменениями в обмене кальция, что проявляется гипокальциемией, механизм развития которой при данных нозологических формах различный.

Увеличение показателя относительного содержания ионизированного кальция на фоне гипокальциемии является важным маркером усугубления нарушенной кальциевого гомеостаза и тяжести течения заболевания.

При сочетании ХБХ и ГБ наблюдается наиболее негативная динамика кальциевого гомеостаза: усиливаются признаки гипокальциемии на фоне увеличения показателей относительного содержания ионизированного кальция. По нашему мнению, это можно рассматривать как негативный тандем при сочетанной патологии, который будет ухудшать течение каждого из заболеваний.

Увеличение кальцийурии у больных с ГБ II стадии в сравнении с пациентами с ГБ I стадии является результатом адаптационной перестройки функционального режима почки, смещения границ регуляции АД в почечном баростате, что способствует развитию стойкой гипертензии и является отображением усугубления механизмов дезадаптации у этих больных. Выявлена корреляционная зависимость между выделением кальция печенью и почками: при уменьшении экскреторной деятельности почек увеличивается выделение кальция с желчным секретом, поэтому гиперкальциемия наблюдается у больных с ГБ II стадии.

Таким образом, основными патогенетическими звеньями гипокальциемии являются: уменьшение поступления желчи в кишечник, ухудшение всасывания кальция в связи с недостатком желчных кислот или хронической их потерей с желчью. При этом показатель относительного содержания ионизированного кальция у больных с гипомоторным типом дисфункции желчного пузыря был большим, что указывает на усиление процессов кальциевого дисбаланса. Изменения содержания кальция, итогом которых является гипокальциемия, могут способствовать его вымыванию из депо и формированию остеопении или остеопороза. Полученные результаты исследования дают основание рекомендовать заместительную терапию препаратами кальция.

5. Мицюра Д.И. Взаимосвязь уровня кальция в плазме крови и выраженности клинических симптомов перфоративной гастродуоденальной язвы // Клін. хірургія.— 1995.— № 4.— С. 26—28.

6. Пищулина С.В. Гомеостаз кальция и циклические нуклеотиды в раннем посттравматическом периоде // Буковинський мед. вісник.— 2003.— Т. 7, № 1—2.— С. 126—128.

7. Синяченко О.В., Губергриц Н.Б., Челоманова О.А. Клинико-патогенетическое значение изменений физико-химических свойств биологических жидкостей и их коррекция при хроническом рецидивирующем панкреатите // Сучасна гастроентерологія.— 2003.— № 1 (11).— С. 59—65.

**МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ РЕЗОРБЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ
У РАЗІ ПОЄДНАННЯ ХРОНІЧНОГО БЕЗКАМ'ЯНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ Й ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ**

Л.М. Пасієшвілі, О.В. Власенко, Л.М. Бобро

Вивчали вміст загального та іонізованого кальцію у сироватці крові хворих на хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ). Доведено, що при цих захворюваннях збільшується втрата кальцію організмом. У разі поєднання ХБХ та ГХ значно погіршується кальцієвий дисбаланс. Досліджено залежність цих змін від стадії ГХ та типу дискінезії жовчного міхура. Виявлені порушення можуть сприяти формуванню остеопенії або остеопорозу.

**POSSIBLE MECHANISMS OF FORMATION OF OSSEOUS RESORPTION IN PATIENTS WITH CHRONIC
ACALCULOUS CHOLECYSTITIS ACCOMPANIED BY HYPERTENSION DISEASE**

L.M. Pasiyeshvili, Ye.V. Vlasenko, L.N. Bobro

In work the results of study of levels general and ionized calcium in blood serum in the patients with chronic acalculous cholecystitis accompanied by hypertension disease are submitted. It is shown, that at the given diseases the loss of calcium is increased. At the given combination is observed calcium dysbalance. The dependence of these changes on a stage hypertension disease and on a type of dyskinesia of a gallbladder is investigated. These infringements can promote formation of osteopenya or osteoporosis.