

# РОЛЬ КАЛЬЦІУ У ФОРМУВАННІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ СИНДРОМІВ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

*Л.М. Пасієшвілі, М.В. Моргуліс*

Харківський державний медичний університет

**Ключові слова:** кальцій, підшлункова залоза, панкреатит, шлунково-кишковий тракт.

Кальцій бере участь у різноманітних метаболічних процесах, які зумовлюють багатогранну діяльність організму людини [1, 3, 14]. Тому для фізіологічних потреб його вміст повинен постійно поповнюватися. Звичайним шляхом надходження кальцію є його всмоктування в травному каналі (ТК) з харчових продуктів та води [11, 13]. Ось чому кишечник можна розглядати як депо мінеральних солей, яке поповнюється за рахунок екзо- та ендogenous кальцію, що надходить до кишечника з секретами травних залоз. З панкреатичним соком у порожнину ТК також виділяється значна кількість кальцію, що свідчить про велику роль підшлункової залози (ПЗ) у підтримці кальцієвого гомеостазу. Все це свідчить про важливу роль травного каналу стосовно регуляторних механізмів кальцієвого обміну [5, 9, 10].

Своєю чергою кальцій бере участь у функціонуванні ПЗ в нормі та в процесі формування її патології, зокрема при хронічному панкреатиті (ХП). Доведено, що процеси синтезу та виділення панкреатичних ферментів перебувають під безпосереднім впливом іонів кальцію, які беруть участь в утворенні проферментів, транспортуванні зимогенних гранул, процесах екзоцитозу [15, 19]. Крім того, кальцій може впливати на функцію ПЗ через стимулювання виходу ацетилхоліну з нервових закінчень. Кальцій стимулює екболічну функцію ПЗ, сприяє внутрішньоорганній активації трипсиногену, що призводить до виникнення осередків аутолізу в тканині органа при ХП [2, 5, 12]. Однак надмірний вміст кальцію в панкреатичному секреті сприяє розвитку кальцифікатів у ПЗ [16—18]. Моторна функція ТК, яка визначає активність клітин гладеньких м'язів, також залежить від концентрації кальцію, оскільки саме він активує внутрішньоклітинні процеси, які забезпечують скорочення гладеньких м'язів [4, 6—8, 20].

Усе означене вище стало підґрунтям для вивчення змін у кальцієвому гомеостазі хворих на ХП.

## Матеріали та методи дослідження

З цією метою нами було обстежено 122 хворих на ХП, який у 95 випадках поєднувався з хронічним не-обструктивним бронхітом (ХНБ). Для отримання нормативних показників обстежено 20 практично здорових людей, ідентичних за віком та статтю хворим основної групи.

Усім пацієнтам проведено: загальноклінічне обстеження, клінічний аналіз крові; глюкозолерантний

тест; визначення вмісту  $\alpha$ -амілази в крові (амілоклітичний метод за Каравеем з використанням стандартного набору ТОВ «Агат-Мед», Москва, Росія); вмісту фекальної еластази-1 (імуноферментний метод з використанням моноклональних антитіл до еластази, ScheBo-Tech, Німеччина) та копрологічне дослідження. Для оцінки кальцієвого обміну вивчали рівень загального кальцію в сироватці крові, а також вміст загального кальцію в сечі за допомогою наборів PLIVA-Lachema (Чеська республіка). Вміст іонізованої фракції кальцію в сироватці крові вираховували за формулою Д.І. Міцури. Також було використано інструментальні методи: ультразвукове, томографічне дослідження та фіброгастроскопію з біопсією за наявністю показань.

## Результати та їхнє обговорення

Дослідження вмісту загального кальцію в сироватці крові продемонструвало, що у пацієнтів основної групи та у хворих на ізольований ХП спостерігаються помірні зміни згаданого показника, в той час як у хворих на ХНБ (20 осіб) рівень кальцію не перевищує контрольні показники (табл. 1). Помітніші зміни виявлено у процесі визначення відносного вмісту іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  щодо загального. В основній групі він дорівнював 48,0 та перевищував норму. Це свідчило про порушення кальцієвого гомеостазу, тобто розподілу кальцію між внутрішньо- та зовнішньоклітинним простором. Зміни співвідношення між зовнішньо- та внутрішньоклітинним умістом кальцію саме і є чинником, який поряд з іншими визначає силу та напрямок секреторного процесу. Оскільки у хворих на ізольований ХНБ значних відхилень згаданого показника від норми не спостерігається, зміни вмісту кальцію, зареєстровані у хворих основної групи, можна пояснити патологічним процесом у ПЗ.

Великі розбіжності означених вище показників, які зафіксували в процесі дослідження у хворих основної групи, стали поштовхом до вивчення їхньої залежності від переважання запалення або фіброзу в ПЗ та головних клінічних синдромів.

Проведено дослідження показників кальцію залежно від переважання запалення ПЗ або її фіброзу в процесі формування та розвитку патологічного процесу (табл. 2). При ХП з переважанням запалення під час перебігу патологічного процесу спостерігалось відносно підвищення рівня загального кальцію з порушенням нормального співвідношення його фракцій.

Таблиця 1. **Вміст загального та іонізованого кальцію в сироватці крові хворих**

| Група             | Загальний кальцій крові, ммоль/л | Іонізований кальцій крові, ммоль/л | Відносний вміст іонізованого Ca <sup>2+</sup> від загального |
|-------------------|----------------------------------|------------------------------------|--|
| Контроль (n = 20) | 2,43 ± 0,03                      | 1,14 ± 0,02                        | 46,9   |
| ХНБ (n = 20)      | 2,40 ± 0,02                      | 1,13 ± 0,01                        | 47,1   |
| ХП (n = 27)       | 2,26 ± 0,02                      | 1,10 ± 0,01                        | 48,6   |
| ХП + ХНБ (n = 95) | 2,27 ± 0,02                      | 1,09 ± 0,01                        | 48,0   |

Таблиця 2. **Рівень кальцію в сироватці крові хворих на ХП у поєднанні з ХНБ залежно від переважання компоненту запалення або фіброзу**

| Показник   | Група спостереження               |                                 |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|
|  | З переважанням запалення (n = 39) | З переважанням фіброзу (n = 56) |
| Загальний кальцій крові, ммоль/л                             | 2,54 ± 0,01                       | 2,19 ± 0,01                     |
| Іонізований кальцій крові, ммоль/л                           | 1,23 ± 0,01                       | 1,0 ± 0,02                      |
| Відносний вміст іонізованого Ca <sup>2+</sup> від загального | 48,4                              | 45,7                            |

Так, показник загального кальцію дорівнював (2,54 ± 0,01) ммоль/л, а коефіцієнт вмісту іонізованого Ca<sup>2+</sup> від загального становив 48,4. Зв'язаний кальцій є своєрідним депо, оскільки активність збуджених структур залежить саме від іонізованої його фракції. Збільшення вмісту іонізованого кальцію в ацинарних клітинах стимулює секрецію ферментів ПЗ. Крім того, наслідком дисбалансу внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію є активація скорочувального апарату гладеньких м'язів шлунка, порушення механізму синаптичної передачі, яке посилює адренергічний вплив на гладеньком'язові клітини. Підвищення нервово-м'язової збудливості призводить до спазму сфінктера Одді, що сприяє формуванню протокової гіпертензії, зумовлює спазм судин та призводить до порушення мікроциркуляція і розвитку тканинної ішемії.

Таким чином, зростання відносного вмісту іонізованого кальцію є важливим маркером поглиблення порушень кальцієвого гомеостазу і тяжкості перебігу хвороби. Крім того, під час розвитку гострого за-

пального процесу підвищуються рівні прозапальних цитокінів. Деякі з них активізують процеси кісткової резорбції, що збільшує рівень іонізованого кальцію та сприяє розвитку остеопенії.

У тому разі, коли переважали ознаки фіброзу, навпаки, зменшувалися вміст іонізованого та загального кальцію в сироватці крові та коефіцієнт їхнього співвідношення до 45,7. Наслідком цього, на нашу думку, може бути пригнічення екструзії ферментів. Своєю чергою недостатня екскреція ферментів сприяє порушенню процесів перетравлювання й усмоктування в ТК, а відтак — зменшенню абсорбції кальцію у кишечнику. Таким чином формується своєрідне «хибне коло».

Виявлене зменшення вмісту як загального, так і іонізованого кальцію у хворих на ХП з переважанням процесів фіброзу, які призводять до функціональної недостатності органа, було поштовхом для порівняння глибини цих порушень зі ступенем тяжкості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (табл. 3).

Таблиця 3. **Вміст кальцію в сироватці крові хворих на ХП у поєднанні з ХНБ залежно від ступеня тяжкості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ**

| Показник   | Ступінь тяжкості |                   |
|--|------------------|-------------------|
|  | Легкий (n = 27)  | Середній (n = 19) |
| Загальний кальцій крові, ммоль/л                             | 2,21 ± 0,02      | 2,17 ± 0,01       |
| Іонізований кальцій крові, ммоль/л                           | 1,04 ± 0,01      | 1,0 ± 0,01        |
| Відносний вміст іонізованого Ca <sup>2+</sup> від загального | 47,0             | 46,1              |

Таблиця 4. Частота головних клінічних синдромів залежно від концентрації кальцію в сироватці крові

| Група спостереження               | Частота виявлення клінічних синдромів, % |              |                           |                           |                    | Загальний вміст кальцію в крові, ммоль/л | Вміст іонізованого Ca <sup>2+</sup> відносно загального |
|-----------------------------------|--|--------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|--|---|
|                                   | Больовий                                 | Диспептичний | Екзокринної недостатності | Ендокринної недостатності | Астено-невротичний |  |   |
| З переважанням запалення (n = 39) | 97,4                                     | 71,8         | 33,4                      | 20,5                      | 82,1               | 2,54 ± 0,01                              | 48,4  |
| З переважанням фіброзу (n = 56)   | 73,2                                     | 78,6         | 58,9                      | 51,8                      | 98,2               | 2,19 ± 0,01                              | 45,7  |

Таким чином, результати вказують на зміни вмісту кальцію в сироватці крові та співвідношень його фракцій у хворих на ХП з супутнім ХНБ. Це свідчить про залежність ступеня змін вмісту кальцію в сироватці крові від тяжкості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Зростання функційної недостатності органа супроводжується тенденцією до зменшення концентрації загального та іонізованого кальцію, що підтверджує патогенетичну роль кальцієвої ланки в патологічному процесі.

Частоту головних синдромів ХП вивчали окремо у разі, коли переважав запальний процес та домінували ознаки фіброзу ПЗ. Вивчали залежність частоти окремих клінічних виявів ХП у разі поєднання з ХНБ від вмісту загального кальцію в сироватці крові та показників його відносного вмісту (табл. 4).

Отже, коли переважав запальний компонент, з найбільшою частотою спостерігався больовий синдром. Можна припустити, що серед великої кількості чинників, які його зумовлюють, мають значення і порушення кальцієвого обміну. Так, саме підвищення вмісту іонізованого кальцію призводить до активації збудливих структур, у тому числі скорочувального апарату гладеньких м'язів шлунка, та порушення механізму синаптичної передачі. Результатом цих подій є підвищення нервово-м'язової збудливості, що призводить до спазму сфінктера Одді та виникнення протокової гіпертензії й зумовлює формування больового синдрому. Недостатність цієї ланки у пацієнтів з переважанням фіброзних змін ПЗ може зумовлювати виникнення верхньодиспепсичного синдрому за рахунок рефлексного механізму в разі зменшення сили м'язових скорочень та формувати інший характер болю. Крім того, зі зменшенням рівня кальцію можна пов'язати зниження стимулювання ацинарних клітин, що пояснює велику частоту нижньодиспепсичного синдрому та синдрому функціональної недостатності ПЗ у пацієнтів, у яких домінує фіброзний компонент.

Вивчення виділення кальцію з сечею підтвердило наявність порушень кальцієвого обміну у хворих основної групи. Так, у пацієнтів з переважанням запального процесу підвищився вміст кальцію в сечі в 1,6 разу при нормі (12,7 ± 0,14) ммоль/добу, тоді як у хворих з переважанням процесів фіброзу ПЗ цей показник практично дорівнював нормі: (12,9 ± 0,1) ммоль/добу.

У першому випадку можна припустити наявність майже двох механізмів підвищення виділення кальцію нирковим шляхом. По-перше, це стимуляція кісткової резорбції прозапальними цитокинами, концентрація яких була значно підвищена тоді, коли переважав запальний компонент. Крім того, у цій групі переважали пацієнти з біліарним генезом захворювання. Порушення виділення кальцію у складі жовчі може сприяти блокуванню екскреції мікроелементу головним шляхом, тобто через ТК. З цим своєю чергою може бути пов'язано компенсаційне його підвищення виділення через нирки. Стосовно пацієнтів з переважанням фіброзу ПЗ, то практично нормальне виділення кальцію з сечею спостерігалось на тлі зниження його вмісту в сироватці крові. Це свідчить про те, що втрати мікроелемента відбуваються переважно через ТК. Це можна пояснити хронічними втратами жовчі, які відбуваються за недостатності сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів. Гіпокальціємію посилює порушення всмоктування мікроелемента внаслідок формування синдрому мальабсорбції, який притаманний хворим цієї групи та є наслідком ферментативної недостатності ПЗ і зменшення кількості жовчі, яка потрібна для абсорбції кальцію в кишечнику.

Таким чином, перебіг ХП у поєднанні з ХНБ супроводжується змінами з боку показників кальцієвого обміну, які залежать від характеру патологічного процесу в ПЗ та впливають на формування клінічної картини хвороби. Доведено, що серед великої кількості чинників, які зумовлюють больовий синдром, мають значення і порушення кальцієвого обміну. Так, підвищення вмісту іонізованого кальцію призводить до активації збудливих структур, у тому числі скорочувального апарату гладеньких м'язів шлункового тракту, що зумовлює спазм сфінктера Одді й протокову гіпертензію, а відтак — формування больового синдрому. Недостатність цієї ланки сприяє формуванню верхньодиспепсичного синдрому, а недостатність стимулювальних впливів на ацинарні клітини — нижньодиспепсичного синдрому з виявами функціональної недостатності ПЗ.

Таким чином, можна стверджувати, що регулювання вмісту кальцію в ацинарних клітинах, у панкреатичному секреті, м'язових клітинах може бути перспективним напрямом у лікуванні хворих на ХП.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабіч Л.Г. Мембранні механізми регуляції концентрації іонів Са у гладеньком'язових клітинах. // Укр. біохім. журн.— 1999.— Т. 71, № 5.— С. 10—21.
2. Богер М.М. Панкреатити.— Новосибирск: Наука, 1984.— 234 с.
3. Григорьев А.И., Ларина И.М. Принципы организации обмена кальция // Успехи физиологических наук.— 1992.— № 2.— С. 1—29, 34.
4. Губергріц Н.Б., Челоманова О.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування дицетелу в лікуванні хронічного рецидивуючого панкреатиту // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 2 (8).— С. 92.
5. Дубицький Л.О., Вовканич Л.С. Взаємодія катіонів металів з Са<sup>2+</sup>-транспортувальними центрами Са<sup>2+</sup>-помпи плазматичної мембрани секркторних клітин шлункових залоз // Укр. біохім. журн.— 2003.— Т. 75, № 2.— С. 39—46.
6. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения дуспаталіна при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомію // Экспер. и клин. гастроентерол.— 2002.— № 3.— С. 2—3.
7. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Дуспаталін в купірованні болей при желчнокаменной болезни // Экспер. и клин. гастроентерол.— 2002.— № 4.— С. 1—3.
8. Карвацький І.М. Впливи внутрішньоклітинного Ph на кальцієвий гомеостаз і скорочення кардіоміцитів // Буковинський мед. вісник.— 2003.— Т. 7, № 1—2.— С. 60—62.
9. Ковалев Д.И. Регуляция обмена кальция в организме человека // Пробл. эндокринолог.— 1991.— Т. 37, № 6.— С. 61—66.
10. Митник З.М. Стан кальцієво-фосфорного обміну і кальцієрегулювальних систем у хворих із патологією печінки // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 1 (7).— С. 67—69.
11. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Гукасян Д. Современные подходы к профилактике и лечению остеопороза: роль кальция и витамина D // Клин. мед.— 1997.— № 9.— С. 9—15.
12. Пищулина С.В. Гомеостаз кальция и циклические нуклеотиды в раннем посттравматическом периоде // Буковинський мед. вісник.— 2003.— Т. 7, № 1—2.— С. 126—128.
13. Поворознюк В.В. Кальцій и остеопороз: современный взгляд на проблему // Здоров'я України.— 2002.— № 3.— С. 37.
14. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология.— СПб., 2002.— С. 187—198.
15. Христин Т.Н., Кендзерская Т.Б., Трефаненко И.В. Дисметаболические формы хронического панкреатита // Сучасна гастроентерологія.— 2004.— № 6 (20).— С. 79—84.
16. Bimmler D., Graf R., Scheele G.A. et. al. Pancreatic stone protein (lithostathine), a physiologically relevant pancreatic calcium carbonate crystal inhibitor // J. Biol. Chem.— 1997.— Vol. 272.— P. 3073—3082.
17. De Reggi M., Gharib B., Patard L., Stoven V. Lithostathine, the presumed pancreatic stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals // J. Biol. Chem.— 1998.— Vol. 273.— P. 4967—4971.
18. Kini D., Agarwal R., Saraswat V.A., Naik S.R. Symptomatic chronic calcific pancreatitis in a patient with idiopathic ulcerative colitis and sclerosing cholangitis // Indian J. Gastroenterol.— 2000.— Vol. 19.— P. 29—30.
19. Patard L., lallemant J.-Y., Stoven V. An insight into the role of human pancreatic lithostathine // JOP. J. Pancreas (Online).— 2003.— Vol. 4, N 2.— P. 92—103.
20. Singh V.V., Toskes P.P. Medical Therapy for chronic pancreatic pain // Curr. Gastroenterol. Rep.— 2003.— Vol. 5, N 2.— P. 110—116.

## РОЛЬ КАЛЬЦІЯ В ФОРМИРОВАННІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ СИНДРОМІВ ПРИ РІЗЛИЧНИХ ВАРІАНТАХ ХРОНІЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Л.М. Пасиешвили, М.В. Моргулис

Статья посвящена роли кальция в функционировании поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Авторами представлены данные о влиянии изменений в кальциевом гомеостазе на прогрессирование заболевания и направленность его развития. Рассмотрены особенности нарушений обмена кальция в зависимости от преобладания воспалительного или фиброзного компонента патологического процесса в поджелудочной железе.

## THE ROLE OF CALCIUM IN THE FORMATION OF CLINICAL AND LABORATORY SYNDROMES AT VARIOUS TYPES OF CHRONIC PANCREATITIS

L.M. Pasiyeshvili, M.V. Morgulis

The article is paid to the participation of calcium in pancreas functioning in patients with chronic pancreatitis. The authors present the data about effects of calcium homeostasis alterations on the disease progress and direction of its development. Peculiarities of the calcium metabolism impairments and its dependence on predominant of inflammatory or fibrous component of pathological process in pancreas have been considered.