

Дисфункция кальцийрегулирующей системы при ассоциации язвенной болезни и остеопороза и возможности ее коррекции

Л. А. Фомина, к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии
В. В. Чернин, д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии
М. П. Фомина, ординатор

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Dysfunction of calcium regulating system in comorbidity of peptic ulcer disease and osteoporosis and its correction

L. A. Fomina, V. V. Chernin, M. P. Fomina
 Tver State Medical University, Tver, Russia

Резюме

Коморбидное течение различных патологий требует применения препаратов, воздействующих на общие этиологические и патогенетические аспекты, что позволяет уменьшить полипрагмазию и риск ятрогенной патологии. Цель исследования. Выяснить состояние кальцийрегулирующей системы (КРС), кальциево-фосфорного баланса при коморбидном течении язвенной болезни (ЯБ) с остеопорозом (ОП) и влияние их сдвигов на активность ulcerозного процесса, кислотообразование и состояние регионарной микроциркуляции. Определить патогенетическую оправданность и эффективность бисфосфонатов в комплексном лечении этой коморбидной патологии. Материалы и методы. Обследовано 77 человек с рецидивом ЯБ, у 10 из которых выявлялось ее коморбидное течение с ОП. У всех пациентов проводились клиническое и эндоскопическое исследования, внутрижелудочная pH-метрия, дихроматическая рентгеновская денситометрия с вычислением T-критерия шейки бедра и поясничного отдела позвоночника. Изучались уровни паратгормона, кальцитонина, кальция и фосфора в крови. Результаты. Рецидив ЯБ при ее ассоциации с ОП протекал на фоне функциональных изменений в КРС, что характеризовалось значимым повышением паратгормона и кальция, существенным снижением фосфора крови, повышением кислотообразования и нарушением регионарной микроциркуляции. Включение в комплекс терапии этидроновой кислоты характеризовалось нормализацией функциональных сдвигов в КРС, восстановлением кислотообразования и регионарной микроциркуляции, ускорением сроков рубцевания язв и повышением процента их заживления. Заключение. Коморбидному течению рецидива ЯБ с ОП сопутствуют функциональные сдвиги в КРС, что является одним из общих патогенетических механизмов данных состояний. Коррекция этих изменений применением бисфосфонатов при лечении рецидива ЯБ демонстрирует клиническую эффективность.

Ключевые слова: язвенная болезнь, остеопороз, кальцийрегулирующая система, кальций, фосфор, этидроновая кислота.

Summary

The comorbidity of various diseases requires the use of drugs that affect common etiological and pathogenetic aspects, which reduces polypharmacy and the risk of side-effect. Purpose of the study. Find out the state of calcium regulating system, calcium-phosphorus balance in the comorbidity of ulcer disease (UD) with osteoporosis (OP), and the effect of their shifts on the acid secretion and regional microcirculation. To determine the effectiveness of bisphosphonates in the complex treatment of these pathologies. Materials and methods. We examined 77 people with recurrent UD, 10 of whom revealed its comorbidity with OP. All patients underwent clinical and endoscopic studies, pH-metry, X-ray densitometry. The levels of parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphorus in the blood were studied. Results. Recurrent of ulcer was characterized by a increase in parathyroid hormone and calcium, a decrease in blood phosphorus. These changes were more pronounced in patients with a comorbidity of UD with OP and were accompanied by an increase in acid secretion and regional microcirculation. The use of etidronic acid in the treatment UD was characterized by a positive clinical result, normalization of secretion and regional microcirculation. Conclusion. The comorbidity of UD with OP is accompanied by functional changes in calcium regulating system. Correction of these changes with the use of bisphosphonates in the treatment of relapse of ulcer demonstrates clinical efficacy.

Key words: peptic ulcer, osteoporosis, comorbidity, calcium-regulating system, calcium, phosphorus, etidronic acid.

Введение

Одной из особенностей современной врачебной практики является увеличение частоты коморбидного течения различных заболеваний, при котором происходят изменение клинической картины болезней, более быстрое прогрессирование патологических состояний, низкий ответ на лекарственную терапию. Это связано с взаимовлиянием патологий, суммированием этиологических факторов и патогенетических механизмов [1, 2]. Коморбидность требует большей лекарственной нагрузки, что повышает потенциальный риск больного, способствует развитию ятрогенной патологии [3].

В литературе имеются сведения, что в патогенезе язвенной болезни (ЯБ) принимает участие кальцийрегулирующая система (КРС), изменения в которой приводят к включению важных механизмов ulcerогенеза, таких

как активация кислото-пептического фактора, нарушения моторной активности гастродуоденальной зоны (ГДЗ), регионарной микроциркуляции и системного гемостаза [4, 5, 6, 7, 8, 9].

Нарушения нейроэндокринной регуляции, в частности КРС, и развитие эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки (СО) ГДЗ обоснованы в работах Г. Селье, А. М. Уголева, В. Т. Ивашкина [10, 11, 12].

Остеопороз (ОП) относится к метаболическим заболеваниям, характеризующимся изменением минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Согласно различным исследованиям, данная патология протекает на фоне функциональных сдвигов в КРС, кальциево-фосфорном метаболизме [13, 14].

Таблица 1

Показатели КРС при коморбидном течении ЯБ с ОП и только рецидиве ЯБ ($M \pm \sigma$)

Показатели КРС	Здоровые	I группа (рецидив ЯБ и ОП), $n = 10$	p	II группа (рецидив ЯБ), $n = 10$
Паратгормон крови, пмоль/л	$13,10 \pm 2,69$ ($n = 10$)	$36,36 \pm 2,64^*$	0,001	$27,95 \pm 2,67^*$
Кальцитонин крови, пмоль/л	$14,78 \pm 3,37$ ($n = 10$)	$14,96 \pm 2,82$	0,130	$17,33 \pm 2,91$
Кальций крови, ммоль/л	$2,04 \pm 0,18$ ($n = 30$)	$2,34 \pm 0,11^*$	< 0,001	$2,19 \pm 0,08^*$
Фосфор крови, ммоль/л	$1,08 \pm 0,10$ ($n = 15$)	$0,95 \pm 0,08^*$	0,004	$1,04 \pm 0,04$

Примечание: * – статистическая значимость различий со здоровыми лицами; p – статистическая значимость различий между группами; n – количество обследованных.

По данным литературы, заболеваниям желудочно-кишечного тракта, в частности ЯБ, сопутствуют нарушения костной структуры, что увеличивает частоту встречаемости ОП у этих категорий пациентов [15, 16, 17]. Установлено, что определенную роль в этом играет длительный, иногда постоянный прием ингибиторов протонной помпы [18, 19].

Цель исследования

Выяснить состояние КРС, кальциево-фосфорного баланса при коморбидном течении ЯБ с ОП, влияние их сдвигов на выраженность ulcerозного процесса, кислотообразование и состояние регионарной микроциркуляции в ГДЗ. Определить возможность применения бисфосфонатов в комплексном лечении этой патологии.

Материалы и методы

Обследовано 77 пациентов с гастродуоденальными язвами (ГДЯ) и 30 здоровых лиц – добровольцев в возрасте $31,8 \pm 3,5$ года для отработки собственных нормативов. Все больные были разделены на три группы. Первую (основную) группу составили пациенты с рецидивом ЯБ и ОП. Во вторую вошли соответствующие им по возрасту, полу и локализации язвы больные только с рецидивом ЯБ («случай – контроль»). Каждая группа включала 10 человек (4 мужчины и 6 женщин, средний возраст $53,70 \pm 2,37$ года). Пациентам этих групп назначалась комплексная терапия, включающая цитопротекторы, антисекреторные средства, а при положительных результатах на *Helicobacter pylori* – препараты I линии эрадикационной терапии в течение 14 дней. Кроме того, для устранения функциональных сдвигов в КРС дополнительно к комплексной противоязвенной терапии применяли этидроновую кислоту по 15 мл 2%-ного раствора *per os* трехкратно в течение 2–3 недель. Для уточнения эффективности использования бисфосфоната была сформирована третья (контрольная) группа, включающая 57 больных (41 мужчина и 16 женщин, средний возраст $39,30 \pm 10,20$ года) с рецидивом ЯБ без сочетанной патологии, в комплексной терапии которых этидроновая кислота не применялась.

Были сформированы критерии включения и исключения из исследования. Все пациенты обследовались с использованием единых методов исследования на базе одного лечебного учреждения. В динамике проводились клиническое и эндоскопическое исследования; изучались паратгормон, кальцитонин, кальций и фосфор крови, кислотообразующая функция желудка методом внутрижелудочной рН-метрии, состояние регионарной микроциркуляции

в биоптатах слизистой оболочки (СО) периульцерозной зоны и области рубца, дихроматическая рентгеновская денситометрия с вычислением Т-критерия шейки бедра и поясничного отдела позвоночника.

Рубцевание язв оценивали через 4 недели после начала терапии.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований показали, что и у пациентов с коморбидным течением ЯБ и ОП (I группа), и только с рецидивом ЯБ (II группа) течение ГДЯ происходило на фоне изменений функциональной активности КРС, что проявлялось существенным ($p < 0,05$) повышением паратгормона и кальция, снижением фосфора крови по сравнению с нормальными значениями (табл. 1).

Сравнение данных двух групп показало, что статистически ($p < 0,05$) более выраженные изменения отмечались в I группе (коморбидное течение ЯБ с ОП), что, вероятно, связано с эффектом суммирования патогенетических механизмов, характерных для обеих патологий.

Корреляционный анализ установил значимую высокую отрицательную связь показателя Т-критерия костной ткани и уровня кальция крови в обеих группах. При коморбидной патологии коэффициент Спирмена составил $-0,81$ ($p < 0,05$), только при рецидиве ЯБ он был равен $-0,69$ ($p < 0,05$).

При изучении показателей внутрижелудочной рН-метрии выявлено, что параллельно с функциональными сдвигами в КРС у обследованных групп отмечались изменения кислотообразования. При коморбидной патологии на фоне более высокого уровня паратгормона и кальция, сниженного фосфора крови отмечались более низкие ($p > 0,1$) параметры рН-метрии в теле желудка и в фазу базальной ($1,94 \pm 1,07$ ед.) и стимулированной секреции ($1,56 \pm 0,93$ ед.) по сравнению с пациентами только с рецидивом ЯБ ($2,48 \pm 1,15$ и $1,89 \pm 1,12$ ед. соответственно), подтверждая более выраженное кислотообразование при сочетании ЯБ и ОП.

Изучение регионарной микроциркуляции в биоптатах СО периульцерозной зоны показало ее изменения у пациентов обеих групп. Выявлялись спазм артериол, расширение и полнокровие венул с элементами стаза и тромбоза, периваскулярный отек и геморрагии. Однако более высоким показателям паратгормона и кальция, сниженным фосфора крови при коморбидном течении ЯБ с ОП сопутствовали и более выраженные сосудистые изменения в виде спазма и сужения артериол, неравномерности их калибра, расширения и полнокровия венул

Таблица 2
Показатели эффективности лечения в группах больных ($M \pm \sigma$)

Показатели эффективности лечения	Основная группа (рецидив ЯБ и ОП) Комплексная противоязвенная терапия и этидроновая кислота, $n = 10$	Контрольная группа (рецидив ЯБ) Комплексная противоязвенная терапия без этидроновой кислоты, $n = 57$
Болевой синдром, дней	$6,67 \pm 2,72^*$	$9,37 \pm 3,25$
Диспепсия, дней	$6,05 \pm 2,60^*$	$8,41 \pm 2,65$
Рубцевание язв, дней	$20,80 \pm 3,29$	$22,50 \pm 3,91$
Частота рубцевания язв, %	100*	84,2

Примечание: * – статистическая значимость различий с контрольной группой; n – количество обследованных.

Таблица 3
Показатели КРС в группах под влиянием лечения ($M \pm \sigma$)

Показатели КРС	Здоровые	Основная группа (рецидив ЯБ и ОП) Комплексная противоязвенная терапия и этидроновая кислота, $n = 10$	Контрольная группа (рецидив ЯБ) Комплексная противоязвенная терапия без этидроновой кислоты, $n = 57$
Паратгормон крови, пмоль/л	$13,10 \pm 2,69$ ($n = 10$)	$14,75 \pm 2,81$	$15,51 \pm 3,23^w$
Кальцитонин крови, пмоль/л	$14,78 \pm 3,37$ ($n = 10$)	$22,1 \pm 3,14^*$	$19,02 \pm 3,35^*$
Кальций крови, ммоль/л	$2,04 \pm 0,18$ ($n = 30$)	$2,10 \pm 0,06$	$2,15 \pm 0,14^*$
Фосфор крови, ммоль/л	$1,08 \pm 0,10$ ($n = 15$)	$1,06 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,07^w$

Примечание: * – статистическая значимость различий со здоровыми; w – тенденция к статистической значимости различий со здоровыми (p : 0,05–0,1,00); n – количество обследованных.

Таблица 4
Показатели pH-метрии в теле желудка при коморбидном течении ЯБ с ОП под влиянием лечения ($M \pm \sigma$)

Показатели интрагастральной pH-метрии	Основная группа (рецидив ЯБ и ОП), $n = 10$		
	До лечения	После лечения	p
Базальная секреция, ед.	$1,94 \pm 1,07$	$3,78 \pm 1,23$	0,002
Стимулированная секреция, ед.	$1,56 \pm 0,93$	$3,50 \pm 1,17$	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий до и после лечения; n – количество обследованных.

по сравнению с пациентами только с рецидивом ЯБ, у которых чаще отмечались геморрагии и периваскулярный отек.

Учитывая более выраженные изменения в КРС у больных с коморбидным течением ЯБ и ОП, способствующих усилению кислотности и нарушению регионарной микроциркуляции, мы изучили эффективность использования бисфосфонатов в комплексе лечения этого контингента больных. Эти препараты широко используются при лечении ОП, улучшают минерализацию костной ткани, устраняют кальциево-фосфорный дисбаланс, снижая кальций и повышая фосфор крови. Более того, многолетнее использование продемонстрировало их безопасность [20, 21].

Пациентам с коморбидным течением ЯБ и ОП (основная группа) в комплексе противоязвенной терапии была использована этидроновая кислота. Препарат всеми пациентами хорошо переносился. Для оценки эффективности применения этидроновой кислоты в качестве группы сравнения (контрольной) использовали результаты пациентов с рецидивом ЯБ, получавших противоязвенную терапию без данного препарата.

На фоне проводимого лечения в основной группе с применением этидроновой кислоты отмечалось в среднем более быстрое ($p < 0,05$) исчезновение болевого синдрома, диспепсии, уменьшение срока рубцевания язв и увеличение частоты их заживления по сравнению с контрольной группой, где этот препарат не применялся (табл. 2).

Исследование функциональной активности КРС после проведенной терапии показало, что использование в комплексе лечения рецидива ЯБ при ее коморбидном течении с ОП бисфосфоната способствовало нормализации паратгормона, в то время как в контрольной группе он был несколько (p : 0,05–0,10) выше нормальных значений. Кальцитонин повышался во всех группах, но более отчетливо при применении этидроновой кислоты (табл. 3).

Использование этидроновой кислоты у пациентов основной группы сопровождалось нормализацией кальция и фосфора крови. У обследованных контрольной группы кальций крови после проведенного лечения и рубцевания язв оставался значимо ($p < 0,05$) выше значения у здоровых лиц.

Ликвидация функциональных сдвигов в КРС и кальциево-фосфорном балансе на фоне применения этидроновой кислоты сопровождалась снижением кислотообразования при коморбидной патологии, о чем свидетельствовало существенное повышение уровня внутрижелудочного pH после лечения.

Использование этидроновой кислоты приводило к восстановлению микроциркуляторных расстройств в среднем на 5 дней раньше, чем в контрольной группе. При этом у больных с коморбидной патологией на фоне коррекции КРС полностью отсутствовали спазм артериол и агрегаты форменных элементов крови, тогда как в контрольной группе после проведенной терапии без этидроновой кислоты у 19,3 % больных выявлялся спазм артериол.

Выводы

1. Коморбидное течение ЯБ с ОП сопровождается дисфункцией в КРС, характеризующейся значимым повышением паратгормона и кальция, существенным снижением фосфора крови.
2. Функциональные изменения в КРС являются одним из патогенетических механизмов при ассоциации ЯБ с ОП, способствующим нарушению кислотообразования, развитию микроциркуляторных расстройств и активации ulcerозного процесса.
3. Применение этидроновой кислоты, широко используемой при лечении ОП, в комплексе терапии коморбидного его течения с рецидивом ЯБ устраняет патогенное влияние дисфункции КРС, сокращает сроки болевого и диспепсического синдромов, рубцевания язв, повышает процент их заживления и может рекомендоваться в лечении данной коморбидной патологии.

Список литературы

1. Верткин А.А., Скотников А.С. Коморбидность. Лечащий врач. 2013. № 6. С. 66–69.
2. Hudon C., Fortin M., Lapointe L., Vanasse A. Multimorbidity in medical literature: Is it commonly researched? Can Fam Physician. 2005. N51. С. 244–245.
3. Лазебник Л.Б., Конев Ю.Б. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 154 (6). С. 4–9.
4. Pellitteri P.K. Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. Otolaryngol. Clin. North. Am. 2010. Vol. 43, N2. P. 389–397.
5. Feng J., Petersen C.D., Coy D.H. et al. Calcium-sensing receptor is a physiologic multimodal chemosensor regulating gastric G-cell growth and gastrin secretion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 12, N107 (41). P. 17791–17796.

Для цитирования: Фомина Л.А., Чернин В.В., Фомина М.П. Дисфункция кальцийрегулирующей системы при ассоциации язвенной болезни и остеопороза и возможности ее коррекции. Медицинский алфавит. 2020; (37): 26–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-26-29>.

6. Aihara E., Montrose M.H. Importance of Ca(2+) in gastric epithelial restitution-new views revealed by real-time in vivo measurements. Curr. Opin. Pharmacol. 2014. Vol. 19. P. 76–83.
7. Богоявленский В.Ф., Богоявленская О.В. Клинические аспекты изучения микроциркуляции: итоги и перспективы. Казанский медицинский журнал. 2011. Т. 92, № 2. С. 145–151.
8. Муравьев А.В., Михайлов П.В., Тихомирова И.А. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 2. С. 90–100.
9. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. 17, № 5. С. 1–11.
10. Селье Г. Стресс без дистресса. Москва: Прогресс, 1979. 154 с.
11. Ивашкин В.Т., Минасян Г.А., Уголев А.М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. Ленинград: Наука, 1991. 303 с.
12. Меерсон Ф.З. Физиология адаптационных процессов. Москва: Наука, 1986. 639 с.
13. Эмбунтнекс Ю.В., Дроздов В.Н. Особенности костного метаболизма у больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 10. С. 41–48.
14. Светикова А.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Особенности минерализации костной ткани у больных с сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной патологией и обеспеченность их витаминами и кальцием/ Вопросы питания. 2008. Т. 77, № 1. С. 20–25. 370.
15. Слохова Н.К., Тотров И.Н. Патология костной ткани при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 3 (152). С. 98–100.
16. Iijima H., Tsuji M., Takehara T. Gastrointestinal diseases and bone. Clin. Calcium. 2013. N23 (2). P. 243–248.
17. Wu C.H., Tung Y.C., Chai C.Y. et al. Increased Risk of Osteoporosis in Patients with Peptic Ulcer Disease: A Nationwide Population-Based Study. Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95, N16. P. e3309. 374.
18. Jacob L., Hadji P., Kostev K. The use of proton pump inhibitors is positively associated with osteoporosis in postmenopausal women in Germany. Climacteric. 2016. Vol. 19, № 5. P. 478–481.
19. Freedberg D.E., Haynes K., Denburg M.R. et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. Osteoporos Int. 2015. Vol. 26 N10. P. 2501–2507.
20. Adachi J.D., Faraawi R.Y., O'Mahony M.F. et al. Upper gastrointestinal tolerability of alendronate sodium monohydrate 10 mg once daily in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. Clin. Ther. 2009. Vol. 31, N8. P. 1747–1753.
21. Makins R., Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. Expert. Opin. Drug Saf. 2003. Vol. 2, N4. P. 421–429.

For citation: Fomina L.A., Chernin V.V., Fomina M.P. Dysfunction of calcium regulating system in comorbidity of peptic ulcer disease and osteoporosis and its correction. Medical alphabet. 2020; (37): 26–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-26-29>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-29-34

Воспалительные заболевания кишечника и ожирение: современное состояние проблемы

Ю.П. Успенский, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, проф. кафедры²
С.В. Иванов, к.м.н., ст. медицинский лаборант¹, доцент кафедры²
О.В. Майорова, клинический ординатор¹
Ю.А. Фоминых, к.м.н., доцент, доцент кафедры²

¹Кафедра факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Inflammatory bowel disease and obesity: current state of issue

Yu.P. Uspenskiy, S.V. Ivanov, O.V. Mayorova, J.A. Fominykh

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) в глазах практикующих врачей всегда ассоциировались с нарушением всасывания питательных веществ, хронической кровопотерей из дефектов слизистой оболочки, астеническим синдромом, дефицитом массы тела. В последние десятилетия заболева-

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) has been always associated by clinicians with impaired absorption of nutrients, chronic blood loss from mucosal defects, asthenic syndrome and weight deficit. In recent decades the incidence of IBD has