

## Остеосаркопения при хроническом панкреатите

И.В. Козлова<sup>✉</sup>, А.П. Быкова

ФГБУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

### Аннотация

**Цель.** Определить частоту, клинические особенности и некоторые механизмы развития остеосаркопии у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП).

**Материалы и методы.** Проведено исследование случай–контроль на базе городского гастроэнтерологического центра ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №5» в 2015–2018 гг. пациентов с ХП. В исследование включен 161 пациент с ХП, в контрольную группу – 30 здоровых лиц. Пациенты разделены с учетом этиологии ХП: 79 – с токсико-метаболическим ХП, 82 – с билиарнозависимым. Для определения рисков низкоэнергетических переломов 154 пациентам выполнено тестирование Fracture risk assessment tool (FRAX). Наряду со стандартным обследованием 30 пациентам с ХП выполнена двухэнергетическая рентгеновская денситометрия. Для оценки состояния скелетной мускулатуры определяли индекс массы тела, выполняли кистевую динамометрию, для оценки физической работоспособности – набор тестов Short Physical Performance Battery (SPPB). Наряду с оценкой традиционных факторов риска остеосаркопии – пол, возраст, состояние репродуктивной функции у женщин, индекс массы тела, функциональное состояние поджелудочной железы – проведен анализ количественного содержания в колонобиоптатах интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-6, ИЛ-8 методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Остеодефицит по данным денситометрии выявлен у 70,0% пациентов с ХП, у 13,3% лиц контрольной группы. Пресаркопии выявлена у 62 (38,5%) пациентов с ХП, саркопии – у 34 (21,1%), в контрольной группе пресаркопии и саркопии не выявлено. Саркопии встречалась статистически значимо чаще при токсико-метаболическом ХП, чем при билиарнозависимом ХП ( $\chi^2=11,6$ ;  $p<0,001$ ). Выявлены корреляции Т-критерия поясничного отдела позвоночника и ИЛ-6 ( $r=-0,29$ ;  $p=0,03$ ), ИЛ-8 ( $r=-0,29$ ;  $p=0,04$ ). Определены корреляционные связи саркопии и концентрации цитокинов в слизистой оболочке толстой кишки при ХП (ИЛ-2:  $r=0,44$ ;  $p<0,001$ ; ИЛ-6:  $r=0,48$ ;  $p<0,001$ ; ИЛ-8:  $r=0,42$ ;  $p<0,001$ ).

**Заключение.** Развитие синдромов остеопении и саркопии при ХП взаимосвязано и ассоциировано как с традиционными факторами риска, так и с повышенной концентрацией цитокинов в слизистой оболочке толстой кишки.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, саркопии, остеопения, толстая кишка, цитокины

**Для цитирования:** Козлова И.В., Быкова А.П. Остеосаркопии при хроническом панкреатите. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 869–875. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200971

ORIGINAL ARTICLE

## Osteosarcopenia in chronic pancreatitis

Irina V. Kozlova<sup>✉</sup>, Anna P. Bykova

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

### Abstract

**Aim.** To determine clinical features and some mechanisms of osteosarcopenia development in patients with chronic pancreatitis (CP).

**Materials and methods.** A case–control study was conducted on the basis of the Saratov State Clinical Hospital 5 in 2015–2018 of patients with CP. In a study of 161 patients with CP included, the control group – 30 healthy individuals. Patients were divided into groups according to the etiology of CP: 79 – with toxic-metabolic CP, 82 – with biliary CP. To determine the risks of low-energy fractures, 154 patients were tested with the “Fracture risk assessment tool” (FRAX). Along with the standard examination, 30 patients with CP dual-energy X-ray absorptiometry was performed. To assess the state of skeletal muscles, body mass index was determined, hand-held dynamometry was performed, and a set of Short Physical Performance Battery (SPPB) tests was used. Along with the assessment of traditional risk factors for osteosarcopenia – gender, age, state of reproductive function in women, body mass index, functional state of the pancreas (pancreas) – the quantitative content of interleukins (IL)-2, 6, 8 in in colonic biopsies was analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results.** Bone disorders, according to densitometry, was detected in 70.0% of patients with CP, in 13.3% of the control group. Presarcopenia was detected in 62 (38.5%) patients with CP, sarcopenia – in 34 (21.1%), in the control group presarcopenia and sarcopenia were not detected. Sarcopenia was statistically significantly more common in toxic-metabolic CP than in biliary CP ( $\chi^2=11.6$ ;  $p<0.001$ ). Correlations of the lumbar spine T-score and IL-6 ( $r=-0.29$ ;  $p=0.03$ ), IL-8 ( $r=-0.29$ ;  $p=0.04$ ) were revealed. Correlations between sarcopenia and the concentration of cytokines in the in the colon mucosa in CP were determined (IL-2:  $r=0.44$ ;  $p<0.001$ ; IL-6:  $r=0.48$ ;  $p<0.001$ ; IL-8:  $r=0.42$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusion.** The development of osteopenia and sarcopenia syndromes in CP is interrelated and associated with both traditional risk factors and an increased concentration of cytokines in the in the colon mucosa.

**Keywords:** chronic pancreatitis, sarcopenia, osteopenia, colon, cytokines

**For citation:** Kozlova IV, Bykova AP. Osteosarcopenia in chronic pancreatitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (8): 869–875. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200971

Хронический панкреатит (ХП) – это хроническое фибровоспалительное заболевание, приводящее к необратимым структурным и функциональным изменениям поджелудочной железы (ПЖ) [1, 2]. Отмечается рост заболеваемости ХП в мире, все чаще заболевают лица трудо-

способного возраста, растут число госпитализаций и инвалидизация пациентов [3, 4].

К системным проявлениям ХП, ухудшающим качество и влияющим на продолжительность жизни при ХП, относят истощение костной и мышечной ткани [5–7]. Пациенты

### Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Козлова Ирина Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии гастроэнтерологии и пульмонологии. Тел.: +7(927)277-09-01; e-mail: kozlova@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-5056-4504

Быкова Анна Павловна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии. ORCID: 0000-0002-9421-5146

<sup>✉</sup>Irina V. Kozlova. E-mail: kozlova@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-5056-4504

Anna P. Bykova. ORCID: 0000-0002-9421-5146

с ХП имеют риск развития остеопении и, как следствие, низкоэнергетических переломов [7]. Частота остеопении при ХП достигает 65% [8]. Распространенность саркопении при ХП остается малоизученной, согласно данным ряда публикаций составляет от 20 до 52% [6, 9].

К изученным причинам остеосаркопении при ХП относят прогрессирующую функциональную недостаточность ПЖ, ограничительные режимы питания, привычные интоксикации, возраст [10, 11]. Вместе с тем истощение костно-мышечного аппарата далеко не всегда ассоциировано с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ (ВСНПЖ) [6, 8]. Некоторые триггеры и особенности остеосаркопении при ХП остаются малоизученными. При ХП развивается системное воспаление, которое может влиять на развитие остеосаркопении [12–14]. Одним из маркеров системного воспаления являются цитокины, которые могут накапливаться в очаге воспаления [15]. При этом определение цитокинов в сыворотке крови имеет ряд ограничений в связи с их коротким периодом жизни, а также возможным связыванием с ингибиторными молекулами, что сказывается на получаемых результатах [15]. Нами ранее определена связь концентраций тканевых цитокинов из колонобиоптатов с функциональным состоянием ПЖ и течением ХП [16]. Отсутствуют данные о связи саркопении и остеопении с содержанием цитокинов в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК).

## Материалы и методы

За период с 2015 по 2018 г. на базе медицинского гастроэнтерологического центра ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №5» г. Саратова (клиническая база кафедры терапии, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского») выполнено моноцентровое проспективное исследование «случай–контроль», в которое включен 161 пациент с ХП. При постановке диагноза ХП использовались этиологическая классификация TIGAR-O (2001 г.) [17], а также классификация В.Т. Ивашкина (1991 г.) [18].

Критерии включения в исследование: установленный диагноз ХП с симптомами абдоминальной боли и кишечной дисфункции, подобными синдрому раздраженного кишечника, возраст от 18 до 70 лет, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: *Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания гастродуоденальной зоны в фазе обострения; целиакия, воспалительные заболевания кишечника, микроскопический колит, дивертикулярная болезнь; хронические заболевания печени в период клинко-биохимической активности; опухоли различной локализации; хронические заболевания внутренних органов в фазе декомпенсации; эндокринная патология (гипер- и гипопаратиреоз, гипогонадизм, сахарный диабет – СД 1-го типа); прием слабительных, антидиарейных средств, антибиотиков в течение 8 нед до включения в исследование; прием лекарственных средств, влияющих на костный метаболизм: стероидные гормоны, препараты тироксина, антиконвульсанты; отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование включены 79 мужчин, 82 женщины, средний возраст участников – 51,4±6,54 года. У женщин учитывали состояние репродуктивной функции: сохранная репродуктивная функция у 48 (58,5%) пациенток, менопауза – у 34 (41,5%). С учетом этиологии пациенты разделены на 2 группы: 79 – с токсико-метаболическим ХП, 82 – с билиарнозависимым ХП. По состоянию внешнесекреторной функции пациенты разделены на группы: сохраненная функция внешней секреции ПЖ ( $n=35$ ), умеренная

ВСНПЖ ( $n=70$ ), тяжелая ВСНПЖ ( $n=56$ ). По состоянию инкреторной функции ПЖ выделены группы пациентов с сохраненной инкреторной функцией ПЖ ( $n=108$ ), с панкреатогенным СД ( $n=53$ ). Диагноз панкреатогенного СД установлен с учетом наличия сочетанной ВСНПЖ, структурных изменений ПЖ и отсутствия маркеров СД 1-го типа [19]. Для уточнения наличия и степени ВСНПЖ определялась фекальная эластаза методом иммуноферментного анализа [20].

Лицам старше 40 лет (154 пациентам основной группы, 22 – группы контроля) для оценки 10-летнего риска низкоэнергетических переломов использован опросник Fracture risk assessment tool – FRAX® [21]. Тестирование выполнено в онлайн-калькуляторе сайта Университета Шеффилда для региона Европа, страна – Россия ([www.sheffield.ac.uk/FRAX/](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/)).

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) – Hologic Discovery QDR (США) проксимального отдела бедра и поясничного отдела позвоночника выполнена на 30 пациентам (15 женщин, 15 мужчин; средний возраст 46±4,6 года; 16 – токсико-метаболический ХП, 14 – билиарнозависимый ХП). Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения остеопороз и остеопения при двухэнергетической рентгеновской денситометрии верифицированы по денситометрическому показателю Т-критерий [22].

Для оценки состояния мышечной ткани определялись масса, сила и функциональная активность скелетной мускулатуры. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: масса тела/(рост в метрах)<sup>2</sup>. Для определения массы тела использованы электронные медицинские весы ВЭМ-150.2-«Масса-К» (АЗ; Санкт-Петербург, Россия), рост измеряли ростометром медицинским Рм-1-«Диакос» (Москва, Россия). Функциональное состояние скелетной мускулатуры оценивалось при помощи набора тестов «Краткая батарея тестов физического функционирования» (The short physical performance battery – SPPB) [23]. Тестирование выполнено с помощью приложения для Android SPPB TEST version 1.2 от 10.04.2018. Для определения мышечной силы кисти использована кистевая динамометрия (КДМ) кистевым динамометром ДК-100 (Нижний Тагил, Россия); результаты оценивались с учетом пола и ИМТ [24]. Изолированное снижение мышечной массы либо функциональной активности мускулатуры трактовалось как пресаркопения; саркопения определялась как снижение объема, силы и функциональной активности скелетной мускулатуры [24].

С учетом типичных для ХП синдромов абдоминальной боли и кишечной дисфункции у включенных в исследование пациентов наряду со стандартным комплексом клинических и инструментально-лабораторных методов обследование дополнено колоноскопией (Pentax, Япония) с биопсией из илеоцекального перехода, морфологическим исследованием колонобиоптатов, определением содержания интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в СОТК методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Исследование цитокинов в СОТК проводилось в лаборатории центра ДНК-исследований (г. Саратов).

Статистический анализ полученных данных выполнен в программе Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2013, в среде языка программирования R – R-Studio Version 1.1.383. Соответствие распределения данных нормальному выполнено с помощью критерия Лиллифорса, Шапиро–Уилка. Нормально распределенные непрерывные количественные

**Таблица 1. Корреляционные связи между абсолютными 10-летними рисками переломов и возрастом, показателями функционального состояния ПЖ, концентрацией цитокинов в СОТК, показателями состояния скелетной мускулатуры**  
**Table 1. Correlation links between the absolute 10-year risks for fractures and age, indices of the pancreas functional state, cytokine concentrations in the colon mucosa, and indices of skeletal muscles state**

Показатель	Абсолютный 10-летний риск основных типичных переломов		Абсолютный 10-летний риск перелома шейки бедренной кости	
	r	p	r	p
Возраст, лет	0,55	<0,001	0,62	<0,001
Фекальная эластаза-1, мкг/г	-0,34	<0,001	-0,37	<0,001
СД	0,25	<0,001	0,29	<0,001
Концентрация ИЛ-2 в СОТК, пг/мл	0,38	<0,001	0,41	<0,001
Концентрация ИЛ-6 в СОТК, пг/мл	0,28	<0,001	0,32	<0,001
Концентрация ИЛ-8 в СОТК, пг/мл	0,37	<0,001	0,39	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,33	<0,001	-0,54	<0,001
Результат SPPB, баллы	-0,33	<0,001	-0,49	<0,001
Сила сжатия кисти, даН	-0,39	<0,001	-0,34	<0,001

данные представлены как среднее арифметическое  $\pm$  среднеквадратическое отклонения ( $M \pm sd$ ). Данные с распределением, отличным от нормального, представлены как медиана, 1 и 3-й квантиль [ $m$  (1st Qu; 3rd Qu)], качественные переменные – как абсолютное число и процент [25]. Группы нормально распределенных непрерывных количественных данных сравнивались при помощи двустороннего варианта критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – критерия Уилкоксона. Для сравнения групп качественных переменных использованы критерий  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера (при числе наблюдений в таблицах сопряженности  $\leq 5$ ). Для проверки взаимосвязей применены коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена с определением критического уровня значимости. Критический уровень значимости установлен в  $p < 0,05$ .

## Результаты

Остеопения и саркопения – это сочетанные синдромы, при которых увеличиваются риски низкоэнергетических переломов, инвалидизации и преждевременной смерти пациентов [26]. До проявления осложнений остеосаркопения протекает бессимптомно и может быть диагностирована при прицельном исследовании лабораторных и инструментальных показателей. У пациентов с ХП по результатам тестирования FRAX абсолютный 10-летний риск основных остеопоретических переломов составил 5,6 (3,5; 6,7), что статистически значимо выше, чем в группе контроля –  $3,3 \pm 1,3$  ( $p < 0,01$ ). При токсико-метаболическом ХП абсолютный риск основных типичных переломов составил 5,9 (4,2; 7,8), что превысило значения в группе пациентов с билиарнозависимым ХП – 5,2 (3,2; 6,3;  $p = 0,13$ ). Средний абсолютный риск перелома шейки бедренной кости у пациентов с ХП составил 0,9 (0,2; 1,6), в группе контроля – 0,2 (0,0; 0,9;  $p < 0,01$ ). При токсико-метаболическом варианте ХП абсолютный риск перелома бедра 1,2 (0,4; 1,6) – выше, чем при билиарнозависимом ХП – 0,6 (0,2; 0,9;  $p < 0,01$ ). В группах мужчин и женщин с ХП абсолютные 10-летние риски основных остеопоретических переломов ( $p = 0,38$ ) и перелома бедра ( $p = 0,58$ ) не имели статистически значимых различий. Таким образом, при ХП не выявлено влияния пола на остеопороз.

В табл. 1 представлены результаты корреляционного анализа связи абсолютных 10-летних рисков низкоэнерге-

тических переломов с традиционными факторами риска: возрастом, показателями функционального состояния ПЖ, а также с концентрацией ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в СОТК, показателями состояния скелетной мускулатуры. Установлены прямые корреляции средней силы абсолютных рисков низкоэнергетических переломов с возрастом, ИМТ, обратная – с концентрацией фекальной эластазы, корреляция с синдромом СД слабая. Абсолютные риски типичных остеопоретических переломов и переломов бедра также имели прямые корреляции средней силы с концентрациями ИЛ-2, ИЛ-8 в СОТК, что отражает вклад системного воспаления в развитии остеопении и саркопении при ХП. Таким образом, осложнения остеопороза ассоциированы как с общепопуляционными факторами риска, так и с функциональным состоянием ПЖ, при этом определена значимая связь с концентрациями цитокинов в СОТК как маркерами системного воспаления.

По данным денситометрии, снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) выявлено у 21 (70,0%) пациента с ХП, в группе контроля – у 4 (13,3%);  $p < 0,05$ . Анализ показателей МПКТ при ХП в сопоставлении с возрастом, полом, этиологией заболевания, функциональным состоянием ПЖ представлен в табл. 2. Остеопения определена у 9 (30%) пациентов с ХП, остеопороз – у 14 (46,7%), нормальные показатели МПКТ – у 7 (23,3%). Нами не выявлено значимых связей остеопоретических состояний при ХП как с традиционными факторами риска остеопении (возраст, пол, репродуктивная функция у женщин), так и с функциональным состоянием ПЖ по показателям внешне-секреторной и инкреторной функций.

В табл. 3 представлены показатели денситометрии у пациентов с ХП в сопоставлении с этиологией заболевания. У пациентов с ХП в целом значения денситометрических параметров МПКТ, T- и Z-критериев бедренной кости, поясничного отдела позвоночника значимо ниже, чем у лиц контрольной группы ( $p < 0,05$ ). При анализе с учетом этиологии ХП установлено, что показатели T- и Z-критериев бедренной кости ниже у пациентов с токсико-метаболическим вариантом заболевания ( $p < 0,05$ ).

Результаты денситометрии у пациентов с ХП в сопоставлении с функциональным состоянием ПЖ представлены в табл. 4. У пациентов с тяжелой степенью ВСНПЖ T-критерий поясничного отдела позвоночника и МПКТ статистически

Таблица 2. МПКТ у пациентов с ХП

Table 2. Bone mineral density in patients with chronic pancreatitis

Показатель	Остеопения, абс. (%)	Остеопороз, абс. (%)	Нормальная МПКТ, абс. (%)
Все пациенты (n=30)	9 (30)	14 (46,7)	7 (23,3)
Женщины (n=15)	4 (26,7)	7 (46,7)	4 (26,7)
менопауза (n=8)	2 (25)	4 (50)	2 (25)
без менопаузы (n=7)	2 (28,6)	3 (42,8)	2 (28,6)
Мужчины (n=15)	5 (33,3)	7 (46,7)	3 (20)
Средний возраст, лет	46,9±5,69	47,3±5,37	45,6±5,05
<i>Этиология:</i>			
токсико-метаболический (n=16)	5 (31,3)	6 (37,5)	5 (31,3)
билиарнозависимый (n=14)	4 (28,6)	8 (57,1)	2 (14,3)
<i>Экскреторная недостаточность ПЖ:</i>			
без ВСНПЖ (n=10)	4 (40)	4 (40)	2 (20)
умеренная ВСНПЖ (n=10)	4 (40)	5 (50)	1 (10)
тяжелая ВСНПЖ (n=10)	1 (10)	5 (50)	4 (40)
<i>Эндокринная недостаточность ПЖ:</i>			
нет СД (n=18)	7 (38,9)	8 (44,4)	3 (16,7)
есть СД (n=12)	2 (16,7)	6 (50)	4 (33,3)

Таблица 3. Показатели денситометрии у пациентов с ХП в сопоставлении с этиологией заболевания

Table 3. Densitometry indices in patients with chronic pancreatitis according to the disease etiology

Денситометрический показатель, <i>sd</i>	Группа контроля (n=30)	Токсико-метаболический ХП (n=16)	Билиарно-зависимый ХП (n=14)
Т-критерий проксимального отдела бедренной кости, <i>M±sd</i>	0,42±0,22	-0,87±0,73*	-0,8±0,66*
Т-критерий поясничного отдела позвоночника, <i>M±sd</i>	1,33±0,42	0,05(-0,14;0,27)* **	0,29±0,12*
Z-критерий проксимального отдела бедренной кости, <i>M±sd</i>	1,22±0,38	0,76±0,16*	0,78±0,13*
Z-критерий поясничного отдела позвоночника, <i>M±sd</i>	-0,05±0,35	-2,11±1,12* **	-1,7±0,85*
МПКТ бедра, <i>m</i> (1st Qu; 3rd Qu)	0,9 (0,5; 1,3)	0,51 (0,4; 0,7)*	0,39 (0,3; 0,7)*
МПКТ поясничного отдела позвоночника, <i>M±sd</i>	1,29±0,46	0,82±0,24*	0,85±0,16*

\*Показатели имеют статистически значимые различия с группой контроля; \*\*показатели имеют статистически значимые различия с пациентами с билиарнозависимым ХП ( $p < 0,05$ ).

значимо снижены в сравнении с пациентами с сохраненной внешнесекреторной функцией ПЖ ( $p < 0,05$ ) и умеренной степенью ВСНПЖ ( $p < 0,05$ ). По остальным критериям статистически значимых отличий не выявлено. При панкреатогенном СД значения Z-критериев бедренной кости и позвоночника ниже, чем при сохраненной инкреторной функции ПЖ ( $p < 0,05$ ). Значения других показателей сопоставимы. Определена отрицательная корреляционная связь показателя Т-критерия поясничного отдела позвоночника и ИЛ-6 ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,03$ ), ИЛ-8 ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,04$ ).

ИМТ при ХП составил 23,0 [20,8; 26,7] и не отличался от показателей группы контроля – 23,5 [21,8; 24,4] ( $p = 0,61$ ). В группе пациентов с билиарнозависимым ХП средний ИМТ составил 24,1 [21,80; 28,5] и выше, чем в группе пациентов с токсико-метаболическим ХП – 21,5 [19,6; 23,8] ( $p < 0,01$ ). Значимых отличий по ИМТ в группах мужчин и женщин с ХП не выявлено ( $p = 0,16$ ).

По результатам КДМ сила сжатия кисти у пациентов с ХП составила 25,3±5,78 даН, что значимо ниже, чем в группе контроля – 42,1±4,89 даН ( $p < 0,01$ ). Среднее значение КДМ у мужчин с ХП – 28,8±5,96, выше, чем у женщин –

22,0±2,96 даН ( $p < 0,01$ ). Сила сжатия кисти сопоставима в группах пациентов с разной этиологией ХП ( $p = 0,42$ ).

По данным тестирования SPPB, у пациентов с ХП средняя физическая работоспособность – 8,2±1,74 балла, что значимо ниже результатов группы контроля – 10,2±1,12 ( $p < 0,01$ ). Низкая физическая работоспособность (0–6 баллов) регистрировалась значимо чаще при токсико-метаболическом ХП ( $p < 0,01$ ,  $\chi^2 = 8,4$ ). У мужчин и женщин значимых различий показателей функционального состояния скелетной мускулатуры не выявлено ( $p = 0,89$ ).

В табл. 5 представлена частота саркопении и пресаркопении в сопоставлении с возрастом пациентов, этиологией заболевания, функциональным состоянием ПЖ. По совокупности полученных данных о массе, силе и функциональном состоянии скелетной мускулатуры пресаркопения зарегистрирована у 62 (38,5%) пациентов с ХП, саркопения – у 34 (21,1%). Пресаркопения преимущественно определялась у пациентов по снижению мышечной силы – у 38 (62%) и/или функциональной активности скелетной мускулатуры – у 23 (37%), у меньшего числа – снижением мышечной массы – 17 (28%). При токсико-метаболическом

**Таблица 4. Показатели денситометрии в сопоставлении с функциональным состоянием ПЖ****Table 4. Densitometry indices according to indices of the pancreas functional state**

Денситометрический показатель, <i>sd</i>	Пациенты с нормальной внешней секрецией ПЖ ( <i>n</i> =10)	Умеренная ВСНПЖ ( <i>n</i> =10)	Тяжелая ВСНПЖ ( <i>n</i> =10)	Пациенты с нормальной внутренней секрецией ПЖ ( <i>n</i> =16)	Пациенты с СД ( <i>n</i> =14)
Т-критерий проксимального отдела бедренной кости	-0,4 (-0,7; -0,2)	-0,6 (-1,5; -0,2)	-1,2 (-1,6; -0,7)	-0,6 (-1,4; 0,2)	-1 (-1,6; -0,4)
Т-критерий поясничного отдела позвоночника	-1,2 (-2,2; -0,9)	-1,8 (-2,2; -1,4)	-2,4 (-2,8; -1,9)* **	-1,6 (-2,2; -0,7)	-2,2 (-2,6; 0,2)
Z-критерий проксимального отдела бедренной кости	0,4 (-0,2; 0,9)	0,5 (0,1; 0,7)	-0,2 (-0,5; 1,5)	0,3 (-0,2; 0,8)	0 (-0,4; 0,2) <sup>#</sup>
Z-критерий поясничного отдела позвоночника	-0,3 (-0,5; 0,2)	-0,4 (-0,6; 0,2)	-0,8 (-1,2; -0,5)	-0,3 (-0,5; 0,4)	-0,7 (-1,0; -0,3) <sup>#</sup>
МПКТ бедра	1,0 (0,7; 1,0)	0,9 (0,7; 0,9)	0,8 (0,5; 0,9)	0,8±0,13	0,7 (0,5; 0,9)
МПКТ поясничного отдела позвоночника	1,0 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 1,0)	0,7 (0,5; 0,9)*	0,9 (0,7; 1,0)	0,80 (0,4; 1,1)

\*Показатели имеют статистически значимые различия с пациентами с нормальной внешней секрецией ПЖ; \*\*показатели имеют статистически значимые различия с пациентами с умеренной ВСНПЖ ( $p < 0,05$ ); <sup>#</sup>показатели имеют статистически значимые различия с пациентами с нормальной внутренней секрецией ПЖ.

**Таблица 5. Пресаркопения и саркопения у пациентов с ХП****Table 5. Presarcopenia and sarcopenia in patients with chronic pancreatitis**

Показатель	Пресаркопения, абс. (%)	Саркопения, абс. (%)	Норма, абс. (%)
Все пациенты ( <i>n</i> =161)	62	34	65
<i>Пол:</i>			
Женщины ( <i>n</i> =82)	31 (50)	19 (55,9)	29 (44,6)
Мужчины ( <i>n</i> =79)	31 (50)	15 (44,1)	36 (55,4)
Средний возраст, лет	53,2±5,3	54,9±6,5	48,8±6,7* **
<i>Этиология:</i>			
токсико-метаболический ( <i>n</i> =79)	29 (46,8)	26 (76,5)	24 (36,9)**
билиарнозависимый ( <i>n</i> =82)	33 (53,2)	8 (23,5)	41 (63,1)**
<i>Экскреторная недостаточность ПЖ:</i>			
без ВСНПЖ ( <i>n</i> =35)	9 (14,5)	2 (5,9)	24 (36,9)* **
умеренная ВСНПЖ ( <i>n</i> =70)	28 (56,2)	10 (29,4)	32 (49,2)
тяжелая ВСНПЖ ( <i>n</i> =56)	25 (40,3)	22 (64,7)	9 (13,9)* **
<i>Эндокринная недостаточность ПЖ:</i>			
нет СД ( <i>n</i> =108)	40 (64,5)	18 (52,9)	50 (76,9)
есть СД ( <i>n</i> =53)	22 (35,5)	16 (47,1)	15 (23,1)

\*Показатели имеют статистически значимые различия с группой пациентов с пресаркопенией; \*\*показатели имеют статистически значимые различия с группой пациентов с саркопенией.

ХП саркопения выявлялась значимо чаще, чем при билиарнозависимом ХП ( $\chi^2=11,6$ ;  $p < 0,01$ ), частота пресаркопении не зависела от этиологического варианта заболевания.

Нормальные показатели мышечной массы и силы чаще выявлялись при сохраненной внешней секреции ПЖ ( $\chi^2=4,9$ ;  $p=0,027$ ;  $\chi^2=28,4$ ;  $p < 0,001$ ). Максимальная частота синдрома саркопении зарегистрирована при тяжелой ВСНПЖ у 22 (39,3%), что статистически значимо чаще, чем у пациентов с умеренной ВСНПЖ – у 10 (14,3%;  $\chi^2=8,99$ ;  $p=0,003$ ) и с сохраненной экскреторной функцией ПЖ – у 2 (5,7%;  $\chi^2=10,8$ ;  $p < 0,001$ ). Частота пресаркопении

не зависела от состояния экскреторной функции ПЖ. При анализе состояния скелетной мускулатуры с учетом инкреторной функции ПЖ установлено, что частота пресаркопении и саркопении не зависела от эндокринной функции ПЖ. Очевидно, что развитие синдрома истощения мышечной ткани при ХП невозможно объяснить только функциональной недостаточностью ПЖ.

Для всех исследуемых цитокинов в биоптатах СОТК обнаружены корреляционные связи средней силы с синдромом мышечного истощения (ИЛ-2:  $r=0,44$ ;  $p < 0,01$ ; ИЛ-6:  $r=0,48$ ;  $p < 0,01$ ; ИЛ-8:  $r=0,42$ ;  $p < 0,01$ ).

Сочетание синдрома истощения мышечной ткани со снижением МПКТ наблюдалось у 16 (76,2%) из 21 пациента с ХП. Частота остеопороза имела положительную корреляцию средней силы с частотой саркопении ( $r=0,48$ ;  $p=0,007$ ), результатом SPPB ( $r=0,40$ ;  $p=0,02$ ), слабой силы с показателями КДМ ( $r=0,27$ ;  $p=0,04$ ). Частота остеопении положительно коррелировала с пресаркопенией ( $r=0,46$ ;  $p=0,009$ ), со значением КДМ ( $r=0,29$ ;  $p=0,03$ ). Корреляции ИМТ с остеопенией ( $r=0,05$ ;  $p=0,92$ ) и остеопорозом ( $r^2=0,21$ ;  $p=0,11$ ) не установлены. Таким образом, синдром остеопении при ХП ассоциирован со снижением функционального состояния скелетной мускулатуры.

## Обсуждение

Снижение МПКТ по результатам денситометрии определено у 21 (70,0%) пациента с ХП. Саркопения выявлена у 34 (21,1%) пациентов с ХП, пресаркопения – у 62 (38,5%). Полученные результаты согласуются с опубликованными данными [6, 8]. Вместе с тем наши исследования показали, что остеопения и пресаркопения не имеют значимой связи с функциональным состоянием ПЖ.

В основе развития остеопении и саркопении лежат нарушения сложных физиологических взаимодействий [27]. В исследованиях L. Lustosa и соавт. (2017 г.) и M. Vuun и соавт. (2017 г.) выявлены обратные корреляции мышечной массы и силы с концентрациями ИЛ-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  в сыворотке крови [28, 29]. Ранее установлено, что наряду с дефицитом нутриентов в развитие остеопении при хронической обструктивной болезни легких, онкологических заболеваниях весомый вклад вносит изменение концентрации цитокинов: инсулиноподобного фактора роста-1, ИЛ-6, ИЛ-8, нейрофизиологического фактора головного мозга и др. [14]. Для ХП характерно развитие хронического системного воспаления (low-grade inflammation), которое может становиться

дополнительным механизмом развития синдрома остеосаркопении [7].

Полученные нами результаты подтверждают сложный механизм развития саркопении и остеопении при ХП, а также тесную взаимосвязь этих состояний. Наряду с общепризнанными факторами риска нарушения состава тела – ВСНПЖ, мальабсорбция – определенную роль играют изменения кишечника на фоне системного воспаления при ХП [30]. Вклад в развитие реакции системного воспаления может вносить повышение проницаемости кишечной стенки с гиперпродукцией тканевых цитокинов наряду с кишечным дисбиозом [31]. К факторам, увеличивающим проницаемость кишечной стенки, относят также этанол, что объясняет значимую частоту остеосаркопении при токсико-метаболическом варианте ХП [32]. В нашем исследовании установлена связь остеосаркопении с концентрацией цитокинов в СОТК, что может определить новые подходы к диагностике и терапии ХП.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что истощение костной и мышечной ткани тесно взаимосвязано. При целенаправленном выявлении оно регистрируется более чем у 1/2 пациентов с ХП. Развитие остеосаркопении при ХП имеет мультифакториальный характер, в том числе связано с системным хроническим воспалением, отражением которого становятся повышенные концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в СОТК. Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации тактики ведения пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Список сокращений

ВСНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы  
ИЛ – интерлейкин  
ИМТ – индекс массы тела  
КДМ – кистевая динамометрия  
МПКТ – минеральная плотность костной ткани

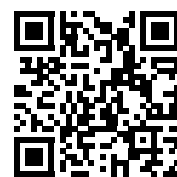
ПЖ – поджелудочная железа  
СД – сахарный диабет  
СОТК – слизистая оболочка толстой кишки  
ХП – хронический панкреатит  
SPPB (Short Physical Performance Battery) – Краткая батарея тестов физического функционирования

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16(2):218-24. DOI:10.1016/j.pan.2016.02.001
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;4:70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;4:70-97 (in Russian)].
- Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig Dis Sci*. 2017;62:1702-12. DOI:10.1007/s10620-017-4602-2
- Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1683-91. DOI:10.1007/s10620-017-4510-5
- Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, et al. Quality of life in chronic pancreatitis is determined by constant pain, disability/unemployment, current smoking, and associated Co-Morbidities. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:633-42. DOI:10.1038/ajg.2017.42
- Olesen SS, Büyüksulu A, Köhler M, et al. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2019;19(2):245-51. DOI:10.1016/j.pan.2019.01.006
- Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, et al. An Association between Abnormal Bone Turnover, Systemic Inflammation, and Osteoporosis in Patients with Chronic Pancreatitis. A Case-Matched Study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:336-45. DOI:10.1038/ajg.2014.430
- Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, et al. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:348-54. DOI:10.1177/0884533614528361
- O'Connor D, Kok T, Purcell C, et al. Investigating the prevalence of sarcopenia in chronic pancreatitis in an irish cohort: a CT-scan based pilot study. *Pancreatology*. 2014;14:74. DOI:10.1016/j.pan.2014.05.628
- Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC. Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust*. 2017;207(4):161-5. DOI:10.5694/mja16.00851

11. Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS, et al. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7267-75. DOI:10.3748/wjg.v19.i42.7267
12. Talukdar R, Sasikala M, Kumar PP, et al. T-helper cell-mediated islet inflammation contributes to  $\beta$ -cell dysfunction in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2016;3:434-42. DOI:10.1097/MPA.0000000000000479
13. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, et al. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;1(8):10-25. DOI:10.4292/wjgpt.v8.i1.10
14. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(4):388-400. DOI:10.1007/s11914-020-00599-y
15. Орадова А.Ш., Садуакасова К.З., Лесова С.Д. Лабораторная диагностика цитокинов (обзорная статья). *Вестник КазНМУ*. 2017;2:200-3 [Oradova ASH, Saduakasova KZ, Lesova SD. Laboratory diagnosis of cytokines. *Vestnik KazNMU*. 2017;2:200-3 (in Russian)].
16. Быкова А.П., Козлова И.В. Клинико-эндоскопические и морфологические особенности слизистой оболочки толстой кишки при хроническом панкреатите. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2017;139(3):22-7 [Bykova AP, Kozlova IV. Clinical-endoscopic and morphological features of the colon in chronic pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;139(3):22-7 (in Russian)].
17. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis. Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3):682-707. DOI:10.1053/gast.2001.22586
18. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г., и др. О классификации хронического панкреатита. *Клин. медицина*. 1990;10:96-9 [Ivashkin VT, Khazanov AI, Piskunov GG, et al. About the classification of chronic pancreatitis. *Clinical medicine*. 1990;10:96-9 (in Russian)].
19. Тарасова Ж.С., Бордин Д.С., Килейников Д.В., Кучерявый Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16(15):92-100 [Tarasova ZhS, Bordin DS, Kileynikov DV, Kucheryavy YuA. Pancreatogenic Diabetes Mellitus: Endocrinologist's and Gastroenterologist's Point of View. *Effective Pharmacotherapy*. 2020; 16(15):92-100 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100
20. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;7:405-15. DOI:10.1038/nrgastro.2011.91
21. Cauley JA, Fuleihan GEL, Arabi A, et al. Official positions for FRAX clinical regarding international differences. *J Clin Densitom*. 2011;14:240-62. DOI:10.1016/j.jocd.2011.05.015
22. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008.
23. Guralnik YM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:221-31. DOI:10.1093/gerona/55.4.m221
24. Безденежных А.В., Сумин А.Н. Саркопения: распространенность, выявление и клиническое значение. *Клин. медицина*. 2012;10:16-24 [Bezdenezhnyh AV, Sumin AN. Sarcopenia: prevalence, detection and clinical significance. *Clinical medicine*. 2012;10:16-24 (in Russian)].
25. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2016 [Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine. Annotated guidelines or authors, editors, and reviewers. Moscow: Prakticheskaja meditsina, 2016 (in Russian)].
26. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):609-18. DOI:10.1002/jcsm.12567
27. Marco B, Bonewald L. Bone and Muscle: Interactions beyond Mechanical. *Bone*. 2015;80:109-14. DOI:10.1016/j.bone.2015.02.010
28. Lustosa LP, Batista PP, Pereira DS, et al. Comparison between parameters of muscle performance and inflammatory biomarkers of non-sarcopenic and sarcopenic elderly women. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1183-91. DOI:10.2147/CIA.S139579
29. Byun MK, Cho EN, Chang J, et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:669-75. DOI:10.2147/COPD.S130790
30. Быкова А.П., Козлова И.В. Цитокины в слизистой оболочке толстой кишки и кишечная микробиота у пациентов с хроническим панкреатитом. *Мед. вестн. Северного Кавказа*. 2017;2(12):157-60 [Bykova AP, Kozlova IV. Cytokines in large intestine mucosa and intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis. *Medical News of North Caucasus*. 2017;2(12):157-60 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2017.12044
31. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*. 2020;12(4):1082. DOI:10.3390/nu12041082
32. Vonlaufen A, Spahr L, Apte MV, Frossard JL. Alcoholic pancreatitis. A tale of spirits and bacteria. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5:82-90. DOI:10.4291/wjgp.v5.i2.82

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.01.2021



OMNIDOCTOR.RU