

# Диагностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью

Т. И. Вьюн, А. М. Пасиешвили

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, гипертоническая болезнь, ген витамина D, ген лактазы, остеопоротические состояния

Изучение особенностей сочетанного течения ряда заболеваний внутренних органов обусловлено их взаимно усиливающимся негативным влиянием, необходимостью внесения коррекции в диагностические и лечебные мероприятия. Их сочетание повышает риск формирования атипичных клинических проявлений, торпидность к общепринятой терапии и раннее развитие осложнений. Одним из таких осложнений является вторичный остеопороз (ОП), возникновение которого связывают со многими хроническими неинфекционными заболеваниями внутренних органов [12]. Развивающиеся структурные и функциональные изменения в костной ткани являются не только компенсаторной реакцией на повышенную потребность организма в ионах кальция, но и самостоятельным фактором дальнейшего прогрессирования заболевания при сочетании этих патологий. Среди таких нозологических форм обращено внимание на хронический панкреатит (ХП) и гипертоническую болезнь (ГБ), которые рассматривают в контексте кальций-зависимых заболеваний, т. е. течение их приводит к повышению потребности в ионах кальция.

Диагностика и лечение ХП является одним из приоритетных направлений современной гастроэнтерологии [7]. Это обусловлено ростом его доли в общей структуре заболеваний органов пищеварения (10,5%), учащением первично хронического течения с частым рецидивированием, трудностями ранней диагностики и лечебной тактики, развитием ранних осложнений (до 30%), низкой эффективностью лечения и высокой частотой сочетания с другой висцеральной патологией [1]. Высокий уровень временной нетрудоспособности и первичной инвалидизации (до 15%) указывает на медицинскую и социально-экономическую проблему ХП в нашей стране [13].

В последние годы пересматривается вопрос о приоритетах в этиологии ХП: билиарная патология, как причина заболевания, стала встречаться несколько реже, а чрезмерная алкогольная «нагрузка» выявляется практически у 40% таких пациентов [7, 13]. Развитие ХП сопровождается нарушением всех видов обмена, а в сочетании с нестабильностью гемодинамики при ГБ создаются условия для прогрессирования нозологических форм и формирования осложнений [4].

Взаимосвязь между поражением поджелудочной железы (ПЖ) и изменениями сердечно-сосудистой системы клиницисты обнаружили давно, но механизм этих взаимодействий до конца не ясен. В качестве частого коморбидного состояния у пациентов с ХП рассматривается ГБ.

Около 12 млн населения Украины имеет ГБ [5]. По данным официальной статистики, в 2016 году в стране артериальная гипертензия (АГ) была зарегистрирована у 47,3% мужчин и 46,3% женщин. У 27% пациентов, которые обращаются в лечебные учреждения с различными заболеваниями внутренних органов, также регистрируется ГБ [3].

Поражение сосудистой стенки при ГБ приводит к формированию эндотелиальной дисфункции с накоплением многих активных веществ и среди них — провоспалительных цитокинов [8]. Таким образом, ГБ не только приводит к гемодинамическим изменениям, но и за счет генерализованного спазма сосудов может обуславливать нарушение микроциркуляции в различных органах и системах, а также поддерживать воспалительный компонент патогенеза сопутствующих нозологических форм [6]. В этой связи можно предположить, что присоединение к ГБ любого заболевания внутренних органов будет затруднять достижение клинической ремиссии и, следовательно,

на длительный период времени возникнет потребность в активных лечебных мероприятиях.

Следующим неблагоприятным фактором сочетанного течения ХП и ГБ является их потребность в ионах кальция: при ХП доказана их роль в синтезе ферментов ПЖ, а при ГБ — необходимость в повышенном расходе в результате возникающего дисбаланса в натрий-калий-кальциевом насосе. Это «совместное» патогенетическое звено определяет направленность поиска механизма удовлетворения возникших потребностей. Всасывание ионов кальция при ХП резко ограничено: большинство больных не используют в пищевом рационе молочные продукты — основные поставщики кальция в организм; кроме того, развитие мальабсорбции затрудняет процесс его всасывания. В таком случае потребность восполняется за счет поступления кальция из костной ткани.

Недостаточное поступление кальция и его повышенный расход при ХП и ГБ приводит к метаболическим нарушениям в костной ткани, тем самым создавая предпосылки для развития вторичных остеопоротических состояний. Формирование вторичного ОП является не только следствием повышенной потребности организма в кальции, но и результатом возможных генетических aberrаций генов-кандидатов [2].

Согласно данным литературы, важную роль в диагностике и прогнозировании нарушения метаболизма костной ткани играет исследование полиморфизма генов-кандидатов, которые, при определенных взаимоотношениях, могут влиять не только на развитие ОП, но и определять сроки возникновения данного осложнения. В настоящее время речь идет о 9 генах, которые «вносят свой вклад» в развитие данного осложнения. Среди них рассматривают гены витамина D (*VDR*) и лактазы (*LCT*) [9, 11].

Поддержание гомеостаза кальция является важным аспектом минерализации костной ткани [10]. Витамин D регулирует гомеостаз кальция посредством рецепторов витамина D (*VDR*), способствующих поступлению кальция в организм [9]. Ген *LCT* кодирует аминокислотную последовательность фермента лактазы. Этот фермент вырабатывается в тонкой кишке и участвует в расщеплении лактозы. Полиморфизм этого гена влияет на выработку лактазы и, тем самым, участвует в обработке и всасывании молочных продуктов, являющихся депо кальция [11, 16]. Следовательно, неблагоприятный генетический фон (речь идет о сочетании соответствующих генотипов генов-кандидатов) может приводить к ранним развитиям осложнений, а именно формированию вторичного ОП.

**Цель работы** — изучение роли полиморфизма генов рецепторов витамина D (*VDR*) и гена лактазы (*LCT*) в риске развития остеопенических состояний у больных с коморбидностью ХП и ГБ.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 110 пациентов с ХП, что позволило сформировать две группы: основную — 70 лиц с сочетанным течением ХП и ГБ и группу сравнения — 40 больных с изолированным ХП. Группы не отличались по возрасту —  $(33,2 \pm 2,1)$  года (основная)

и  $(32,9 \pm 3,1)$  года (сравнения) и полу (преобладали мужчины — 53,4% и 54,3% соответственно). Длительность анамнеза по ХП была в пределах 2–15 лет с интерквартильным размахом 4–7 лет, с медиальной тенденцией — 5 лет. Анамнез по ГБ колебался от 3 до 17 лет с интерквартильным размахом — 4–8 лет и медиальной тенденцией — 5 лет. В 27 случаях ГБ предшествовала формированию ХП, у 19 пациентов — дебютировал ХП. Остальные 24 пациента не смогли определиться с предыдущим заболеванием. Контрольные показатели были получены при обследовании 78 практически здоровых лиц, идентичных по возрасту и полу выделенным группам.

От каждого пациента получено письменное согласие на проведение исследования согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

При установлении диагноза ГБ использовали рекомендации Европейского общества по АГ (ESH) (2009) и рекомендации рабочей группы по АГ Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2012), с учетом классификации степени и стадии АГ, риска АГ (стратификация риска для оценки прогноза АГ). Величину показателей артериального давления (АД) оценивали при использовании Унифицированного клинического протокола медицинской помощи при АГ. Все пациенты с ГБ принадлежали ко II стадии и имели 2-ю степень АГ с относительно мягким течением заболевания. Диагноз ХП верифицировали при комплексной оценке жалоб пациентов, данных анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования с использованием балльной системы M-ANNHEIM [15]

Экскреторную функцию ПЖ оценивали при определении содержания панкреатической эластазы 1 в сыворотке крови пациентов — иммуноферментный метод с использованием коммерческих тест-систем фирмы «ScheBo» (Германия) на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия). Течение ХП в обеих группах соответствовало активной стадии заболевания с нарушением экскреторной функции органа легкой и средней степени тяжести. Пациенты с инкреторными нарушениями ПЖ к работе не привлекались.

Проведенная ультразвуковая диагностика как при нахождении в стационаре, так и на предыдущих этапах лечения подтверждала развитие ХП с наличием воспалительных и/или фиброзных участков в железе. Данные результаты оценивали как диагностически позитивные при подкреплении их соответствующей клинической картиной заболевания.

Определение полиморфизма генов *VDR* и *LCT* проводили при постановке полимеразной цепной реакции с использованием наборов фирмы «Литех» (Россия) на амплификаторе «Rotor-Gene 6000» (Австралия) в режиме реального времени.

В качестве инструментального метода диагностики остеопоротических состояний использовалась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

(DEXA), которая проводилась на аппарате HOLOGIC Explorer QDRW Series Bone Densitometer (USA).

Полученные данные обрабатывались в статистической среде STATISTICA 6.0. Проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия Пирсона  $\chi$ -квадрат (КХП). При распределениях, отличных от нормального, использовали непараметрический критерий Манна — Уитни.

### Результаты исследований и их обсуждение

С учетом содержания фекальной панкреатической эластазы пациенты с ХП были распределены следующим образом. В основной группе 27 пациентов (38,6%) имели экскреторную недостаточность легкой степени и 43 (61,4%) — средней степени тяжести. В группе с изолированным ХП это распределение соответствовало 15 (37,5%) и 25 (62,5%) лицам.

Проведенное денситометрическое исследование показало, что из 110 пациентов с ХП изменение минеральной плотности костной ткани регистрировалось в 33 случаях (30%). При этом в основной группе таких больных было 32,9%, а в группе с изолированным ХП — 25%. При распределении пациентов с учетом остеопоротических проявлений было установлено, что признаки ОП при сочетании ХП и ГБ были подтверждены у 11 лиц (15,7% из 70 пациентов), а остеопении — в 12 случаях (17,1%). В группе сравнения эти показатели соответствовали 4 (10% из 40 пациентов) и 6 (15%) наблюдениям.

В то же время анализ данных анамнеза показал, что как в основной группе лиц, так и в группе сравнения пациенты указывали на ранее перенесенные переломы конечностей — 29 (41,4%) и 4 (10%) соответственно. Однако данная статистика не всегда сочеталась с показателями минеральной плотности костной ткани, а именно изменения в основной группе лиц при денситометрическом исследовании встречались реже — 23 против 29. Данное расхождение, по-видимому, явилось результатом особенности исследуемого контингента — молодые люди с подвижным образом жизни и, следовательно, возможными травматическими ситуациями.

В качестве генов-кандидатов ОП нами были проанализированы хромосомные aberrации в гене рецепторов витамина D (*VDR*) и гене лактазы (*LCT*) для установления возможной зависимости анамнестических и клинических показателей от полиморфизма этих генов.

Генетическое тестирование по гену *VDR* показало, что в группе лиц с изолированным течением ХП и при его сочетании с ГБ распределение генотипов было различным (табл. 1).

**Таблица 1**

Распределение генотипов гена рецепторов витамина D у обследованных пациентов

Генотип гена <i>VDR</i>	Контроль (n=78)	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=40)
bb	24,3%	15,7%	22,5%
Bb	48,6%	32,9%	42,5%
BB	27,1%	51,4%	35,0%

Таким образом, неблагоприятная аллель В регистрировалась в 77,5% случаев у пациентов с изолированным ХП, а при присоединении ГБ количество таких больных увеличивалось до 84,3%. У практически здоровых лиц частота регистрации аллели В соответствовала 75,7%. Данный показатель практически соответствовал группе лиц с изолированным ХП, однако пациентов с патологическим генотипом BB среди больных было в 1,7 раза больше. В то же время в основной группе обследованных преобладало не только суммарное выражение лиц с патологической аллелью В (84,3%), но и «вклад» гомозиготного генотипа BB — 51,4% против 27,1% в контроле. Установлены изменения в полиморфизме гена *VDR*, которые влияли на частоту поражения костно-суставной системы (КХП,  $\chi^2=20,81$ ,  $p<0,01$ ) и имели статистически значимую зависимость в распределении аллелей между группами (КХП,  $\chi^2=30,08$ ,  $p<0,01$ ).

Распределение генотипа гена *VDR* с учетом остеопоротических изменений в костной ткани в основной группе лиц соответствовало следующим показателям: bb-генотип имели 2 пациента с остеопенией; Bb-генотип — 4 с ОП и 3 — с остеопенией и BB-генотип — 7 и 7 соответственно. В то же время, перенесенные в анамнезе переломы с учетом генного полиморфизма были распределены следующим образом: 5 больных находились в группе лиц с bb-полиморфизмом, 9 имели Bb-генотип и 15 — BB-полиморфизм гена *VDR*. Т. е. аллель В в полиморфизме гена рецепторов витамина D при денситометрическом исследовании регистрировалась в 91,3% случаев (21 больной из 23), а при регистрации переломов таких больных было 79,3% (23 из 29). Данные числовые соотношения подтверждают тезис о том, что у лиц молодого возраста на формирование переломов может влиять не только генетический фактор, но и фенотипические составляющие.

При сопоставлении указанных генотипов с клинической симптоматикой заболевания было установлено, что при неблагоприятном генотипе BB в основной группе пациентов выражен диспепсический синдром с проявлениями тошноты натошак (19 человек), вздутием живота во второй половине дня (38), нарушением стула до 2–3 раз в сутки (27), «грохотом в животе» (29). Таким образом, прогрессирование тяжести процесса находило свое отражение в смещении распределения аллелей в сторону BB-генотипа. При этом необходимо отметить, что не выявлено зависимости между генетическим полиморфизмом и степенью экскреторной недостаточности ПЖ.

Тестирование частот генотипов и аллелей гена *LCT* в контрольной группе соответствовало следующим результатам: генотип ТТ регистрировали в 19,2% (n=15), генотип СТ — в 32,1% (n=25) и генотип СС — в 48,7% (n=38) случаев. Группа сравнения с изолированным ХП имела следующее распределение генотипов (табл. 2).

**Таблица 2**

Частота распределения генотипов гена *LCT* у пациентов с ХП и ГБ

Тип полиморфизма гена <i>LCT</i>	СС	СТ	ТТ
Контрольная группа	48,7% (15)	32,1% (25)	19,2% (38)
Пациенты с ХП	55,0% (22)	27,5% (11)	17,5% (7)
Пациенты с ХП и ГБ	55,7% (39)	28,6% (20)	15,7% (11)

Следовательно, изменения в полиморфизме гена *LCT* у пациентов с ХП и при сочетании ХП и ГБ имели статистически значимый характер (КХП,  $\chi^2=26,16$ ,  $df=4$ ,  $p=0,00003$ ).

Согласно данным ряда исследований установлено, что при варианте нормы в гомозиготной форме СС полиморфизм гена *LCT* соответствует непереносимости лактозы у взрослых. В то же время при мутантном варианте полиморфизма ТТ гена *LCT* выявляется хорошая переносимость лактозы. У лиц с гетерозиготной формой полиморфизма СТ лактазная недостаточность формируется при участии дополнительных факторов и количества употребляемой лактозы [14].

Таким образом, более половины больных ХП имели аллель С, наличие которой можно рассматривать в качестве неблагоприятного фактора в формировании лактазной недостаточности. При этом достоверных изменений в полиморфизме гена *LCT* по генотипу СС как у здоровых лиц, так и при заболевании ПЖ выявлено не было, что скорее всего можно объяснить врожденным характером данной патологии. Некоторое увеличение числа больных ХП и с СС-генотипом (55% и 55,7% против 48,7% в контроле), по-видимому, является результатом «выпадения» лактазосекретирующей функции ПЖ при формировании заболевания.

Клинически лактазная недостаточность была установлена у 48 пациентов (68,6%) основной группы и 23 (57,5%) группы сравнения. При определении распространенности лактазной недостаточности у обследуемых пациентов с учетом полиморфизма гена *LCT* были установлены следующие взаимоотношения (табл. 3).

**Таблица 3**

Частота распространенности лактазной недостаточности у обследованных пациентов с учетом полиморфизма гена *LCT*

Тип полиморфизма гена <i>LCT</i>	СС	СТ	ТТ
ХП (n=40)	16 (40%)	5 (12,5%)	2 (5%)
ХП+ГБ (n=70)	34 (48,6%)	13 (18,6%)	1 (1,4%)

Т. е. «защитный генотип» ТТ у больных ХП в отношении лактазной недостаточности был «эффективен» только у 2 пациентов из 7, а при присоединении ГБ — у 1 из 11 лиц.

Полиморфные варианты гена *LCT* не ассоциировались с длительностью анамнеза по ХП и ГБ, морфологическими изменениями в ПЖ по данным ультразвуковой диагностики и ее экскреторной функцией.

При исследовании не выявлены достоверные результаты зависимости полиморфизма гена лактазы (*LCT*) с легкой и средней степенью тяжести внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Изменения в полиморфизме гена *LCT* были «сопоставимы» с частотой поражения костно-суставной системы. Переломы костей в анамнезе регистрировались у 38 пациентов (34,5%), среди которых 35 (31,8%) принадлежали к основной группе; из них носителями генотипа ТТ было 8 (23%), генотипа СТ — 12 (34%) и СС — 15 (43%) лиц. В группе сравнения переломы регистрировались в 3 случаях, что соответствовало генотипам СС (2 больных — 67%) и СТ (1 — 33%). Таким образом, коморбидная патология (ХП и ГБ) сопровождается увеличением риска развития остеопенических состояний более чем в 4 раза.

Сопоставив патологические гены *VDR* и *LCT* всей выборки пациентов (188 человек: 110 больных ХП и 78 практически здоровых людей), мы получили распределение частот статистически значимого характера (КХП,  $\chi^2=21,92547$ ,  $df=4$ ,  $p=0,00021$ ). А именно: совпадение по гетерозиготам Bb и СТ составило 37,88% (66/188), по гомозиготам BB и СС — 45,57% (36/188). Совпадение Bb и СС составило 21,21% (14/188), BB и СТ — 31,65% (25/188). Распределение частот у пациентов с изолированным ХП (40) также имело статистически значимый характер (КХП,  $\chi^2=10,69637$ ,  $df=4$ ,  $p=0,03020$ ). Совпадение по гетерозиготе Bb и СТ составило 25% (4/40), по гомозиготам BB и СС — 60% (9/40). Распределение Bb и СС соответствовало 31,25% (5/40), BB и СТ — 33,33% (5/40).

При сопоставлении указанных генотипов с клинической симптоматикой заболевания было установлено, что при совпадении аллелей В гена *VDR* и аллели С гена *LCT* в группе лиц с изолированным панкреатитом были отмечены выраженный болевой и диспепсический синдромы. Болевой синдром характеризовался длительным (более 2 часов) приступом тупой боли в левом подреберье и эпигастриальной области с иррадиацией в спину. Пациенты отмечали тошноту и чаще однократную рвоту натошак, нарушение стула до 2–4 раз в сутки, выраженный упорный метеоризм. Также у этих больных наблюдался дефицит массы тела.

Сопоставление патологических аллелей в группе пациентов с ХП и ГБ не имело статистически значимого характера. Совпадение по гетерозиготе Bb и СТ составило 36,36% (4/70), по гомозиготе BB и СС — 49,09% (27/70). Распределение Bb и СС соответствовало 54,55% (6/70), BB и СТ — 29,09% (16/70). При присоединении ГБ у пациентов с совпадением патологических аллелей указанных генов (В и Т) наблюдалось стойкое повышение АД при обострении ХП на фоне болевого синдрома продолжительностью от 2 до 3–3,5 часов,

возникающего в левом подреберье с иррадиацией в спину, многообразия проявлений диспепсического синдрома (тошнота, рвота, вздутие и урчание в животе, нарушение стула). Возникало головокружение, периодическая шаткость при ходьбе, кардиалгии и аритмии. Купирование абдоминального болевого синдрома не сопровождалось нормализацией показателей гемодинамики — наблюдалось запаздывание контроля АД в среднем на 2–3 дня.

### Выводы

Течение ХП, а также его сочетание с ГБ можно рассматривать в качестве предиктора формирования остеопоротических состояний. При этом одной из предпосылок к их формированию можно рассматривать неблагоприятное сочетание кальцийзависимых заболеваний, приводящих как к повышенному риску данного макроэлемента (ГБ), так и увеличению

его потребления при ХП.

Наличие остеопенических изменений у пациентов с сочетанным течением ХП и ГБ может быть обусловлено полиморфизмом гена рецепторов витамина D с преобладанием неблагоприятных В-аллелей.

Коморбидность ГБ и ХП увеличивает риск развития остеопоротических состояний более чем в 4 раза. Течение ХП довольно часто сопровождается лактазной недостаточностью, что может быть результатом как генных aberrаций, так и «выпадения» лактазосекретирующей функции при поражении ПЖ.

**Перспективы дальнейших исследований** по этой проблематике связаны с обоснованием направлений индивидуализированной терапевтической коррекции для профилактики риска возникновения остеопенических состояний у лиц с коморбидным течением ХП и АГ.

### Литература:

1. Бабінець Л. С., Захарчук У. М. Можливості практичного застосування бальної системи MANNHEIM при хронічному панкреатиті в практиці сімейного лікаря. *Збірник наукових праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупіка*. 2013. № 22(2). С. 16–20.
2. Вьон Т. И., Пасиешвили Л. М. Приоритеты диагностического поиска остеопенических состояний у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 3(101). С. 14–20.
3. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. *Європейська база даних ЗДВ*. 2013.
4. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії. Донецьк: Видавець О. Ю. Заславський, 2011. 288 с.
5. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-методичний посібник, рекомендований для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики. Під ред. В. М. Коваленка. Київ: Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска», 2014. 280 с.
6. Bang D., Xu J., Keenan R., Pike V., Lehmann R., Tenner C., Crittenden D., Pillinger M., Krasnokutsky S. Cardiovascular disease prevalence in patients with osteoarthritis, gout, or both. *Bulletin of the Hospital Joint Disease*. 2016. Vol. 74. P. 113–118.
7. Brock C., Nielsen L. M., Lelic D., Drewes A. M. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, No 42. P. 7231–7240.
8. Everett B. M. Markers of mineral metabolism and cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 2010. Vol. 152, No 10. P. 683–684.
9. Gennari L., Becherini L., Masi L., Gonnelli S. Vitamin D receptor genotypes and intestinal calcium absorption in postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 1997. Vol. 61, No 6. P. 460–463.
10. Haussler M. R., Whitfield G. K., Kaneko I., Hausler C. A., Hsieh D., Hsieh J. C., Jurutka P. W. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif. Tissue Int.* 2013. Vol. 92, No 2. P. 77–98.
11. Krawczyk M., Wolska M., Schwartz S. Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre. *J. Gastrointest. Liver. Dis.* 2008. Vol. 17. P. 135–139.
12. Kendir C., van den Akker M., Vos R. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: a cross-sectional study in the Netherlands. *Eur. J. Gen. Pract.* 2017. Vol. 23. P. 1–6.
13. Manohar M., Manohar M., Verma A. K., Venkateshaiah S. U. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 8, No 1. P. 10–25.
14. Mattar R., De Campos Mazo D. F., Carrilho F. J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors). *Clin. Exp Gastroenterol.* 2012. Vol. 5. P. 113–121.
15. Schneider A., Löhr J. M., Singer V. M. Новая международная классификация хронического панкреатита M-ANNHEIM (перевод и редактирование — проф. Н. Б. Губергриц). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 8. С. 1–16.
16. The International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2011. Vol. 478. P. 103–109.

УДК [616.37-002-036.12+616.12-008.331.1]-078: 57.088.7: 575.174.015.3  
doi: 10.33149/vkr.2019.02.08

## RU Диагностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью

Т. И. Вьюн, Л. М. Пасиешвили

Харьковский национальный медицинский университет,  
Харьков, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, гипертоническая болезнь, ген витамина D, ген лактазы, остеопоротические состояния

Изучение особенностей сочетанного течения ряда заболеваний внутренних органов обусловлено их взаимно усиливающимся негативным влиянием, необходимостью внесения коррекции в диагностические и лечебные мероприятия. Среди таких нозологических форм обращено внимание на хронический панкреатит (ХП) и гипертоническую болезнь (ГБ). Их сочетание повышает риск формирования атипичных клинических проявлений, торпидность к общепринятой терапии и раннее развитие осложнений. Одним из таких осложнений является вторичный остеопороз. Развивающиеся структурные и функциональные изменения в костной ткани являются не только компенсаторной реакцией на повышенную потребность организма в ионах кальция, но и самостоятельным фактором дальнейшего прогрессирования заболевания при сочетании этих патологий. Важную роль в диагностике и прогнозировании нарушения метаболизма костной ткани играет исследование полиморфизма генов-кандидатов, которые при определенных взаимоотношениях могут влиять не только на развитие остеопороза, но и определять сроки возникновения данного осложнения. Среди них рассматривают гены рецепторов витамина D (*VDR*) и лактазы (*LCT*).

**Цель работы** — изучение роли полиморфизма гена рецепторов витамина D (*VDR*) и гена лактазы (*LCT*) в риске развития остеопоротических состояний у больных с коморбидностью ХП и ГБ.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 110 пациентов с ХП, что позволило сформировать две группы: основную — 70 лиц с сочетанным течением ХП и ГБ и группу сравнения — 40 больных с изолирован-

ным ХП. В группу контроля вошли 78 практически здоровых лиц. Все пациенты были репрезентативны по возрасту и полу. Состояние костной ткани определяли при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Методом полимеразной цепной реакции изучали полиморфизм гена рецепторов витамина D (*VDR*) и гена лактазы (*LCT*).

**Результаты.** Было установлено, что большинство пациентов основной группы (84,3%) имело неблагоприятный В-аллель в отличие от группы сравнения, где данный показатель составлял 77,5% случаев. Установлены изменения в полиморфизме гена *VDR*, которые влияли на частоту поражения костно-суставной системы. Установлено, что у больных ХП более чем в половине наблюдений (57,5%) формируется лактазная недостаточность. При коморбидности ХП и ГБ число таких пациентов увеличивается (68,6%), что можно рассматривать как результат нарушения сосудистой регуляции поджелудочной железы. При этом формирование лактазной недостаточности происходит на фоне нормальных (СС) полиморфных вариантов гена *LCT*. Практически у трети пациентов (35,7%) регистрируются остеопенические состояния, однако их наличие не ассоциируется с полиморфизмом гена лактазы. Сопоставив патологические гены *VDR* и *LCT* всей выборки пациентов (188 человек), мы получили распределение частот статистически значимого характера (КХП,  $\chi^2=21,92547$ ,  $df=4$ ,  $p=0,00021$ ). А именно: совпадение по гетерозиготам Bb и СТ составило 37,88%, по гомозиготам BB и CC — 45,57%. Совпадение Bb и CC составило 21,21%, BB и СТ — 31,65%. Распределение частот у пациентов с изолированным ХП (40) также имело статистически значимый характер (КХП,  $\chi^2=10,69637$ ,  $df=4$ ,  $p=0,03020$ ). Совпадение по гетерозиготе Bb и СТ составило 25%, по гомозиготам BB и CC — 60%. Распределение Bb и CC соответствовало 31,25%, BB и СТ — 33,33%.

**Выводы.** Установлено, что при ХП, а также его сочетании с ГБ образуются условия, способствующие формированию остеопоротических состояний. Такими предпосылками могут быть как сочетание кальцийзависимых болезней — ХП и ГБ, так и полиморфизм гена рецепторов витамина D с преобладанием неблагоприятной В-аллели. При этом риск развития остеопоротических состояний увеличивается в 4 раза. Течение ХП довольно часто сопровождается лактазной недостаточностью, что может быть результатом как генных aberrаций, так и «выпадения» лактазосекретирующей функции при данном заболевании.



UA

**Діагностичне та прогностичне значення поліморфізму генів-кандидатів вторинного остеопорозу у пацієнтів із хронічним панкреатитом і гіпертонічною хворобою****Т. І. Вьон, Л. М. Пасієшвілі**

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, ген вітаміну D, ген лактази, остеопоротичні стани

Вивчення особливостей сполученого перебігу низки захворювань внутрішніх органів обумовлено їхнім взаємно посилюючим негативним впливом, необхідністю внесення корекції в діагностичні та лікувальні заходи. Серед таких нозологічних форм хронічний панкреатит (ХП) та гіпертонічна хвороба (ГХ). Їх сполучення підвищує ризик формування атипичних клінічних проявів, торпідність до загальноприйнятої терапії та ранній розвиток ускладнень. Одним із таких ускладнень є вторинний остеопороз. Структурні і функціональні зміни в кістковій тканині є не тільки компенсаторною реакцією на підвищену потребу організму в іонах кальцію, але й самостійним чинником подальшого прогресування захворювання при сполученні цих патологій. Важливу роль у діагностиці та прогнозуванні порушення метаболізму кісткової тканини відіграє дослідження поліморфізму генів-кандидатів, які за певних умов можуть впливати не тільки на розвиток остеопорозу, але й визначати термін виникнення даного ускладнення. Серед них розглядають гени рецепторів вітаміну D (VDR) і лактази (LCT).

**Мета роботи** — вивчення ролі поліморфізму гена рецепторів вітаміну D (VDR) та гена лактази (LCT) у ризик розвитку остеопенічних станів у хворих із коморбідністю ХП і ГХ.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 110 пацієнтів із ХП, що дозволило сформулювати дві групи: основну — 70 осіб із сполученим перебігом ХП і ГХ та групу

порівняння — 40 хворих з ізольованим ХП. До групи контролю увійшли 78 практично здорових осіб. Усі пацієнти були репрезентативні за віком і статтю. Стан кісткової тканини визначали за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. Методом полімеразної ланцюгової реакції вивчали поліморфізм гена рецепторів вітаміну D (VDR) і гена лактази (LCT).

**Результати.** Було встановлено, що більшість пацієнтів основної групи (84,3%) мала несприятливий В-алель на відміну від групи порівняння, де даний показник становив 77,5% випадків. Встановлено зміни у поліморфізмі гена VDR, які впливали на частоту ураження кістково-суглобової системи. Встановлено, що у хворих з ХП більш ніж у половині спостережень (57,5%) формується лактазна недостатність. При коморбідності ХП і ГХ число таких пацієнтів збільшується (68,6%), що можна розглядати як результат порушення судинної регуляції підшлункової залози. При цьому формування лактазної недостатності відбувається на тлі нормальних (CC) поліморфних варіантів гена LCT. Практично у третини пацієнтів (35,7%) реєструються остеопенічні стани, проте їх наявність не асоціюється з поліморфізмом гена лактази. Зіставивши патологічні гени VDR і LCT всієї вибірки пацієнтів (188 осіб), ми отримали розподіл частот статистично значимого характеру (КХП,  $\chi^2=21,92547$ ,  $df=4$ ,  $p=0,00021$ ). А саме, збіг по гетерозиготі Bb і СТ становив 37,88%, по гомозиготам BB і CC — 45,57%. Збіг Bb і CC становив 21,21%, BB і СТ — 31,65%. Розподіл частот у пацієнтів з ізольованим ХП (40) також мав статистично значущий характер (КХП,  $\chi^2=10,69637$ ,  $df=4$ ,  $p=0,03020$ ). Збіг по гетерозиготі Bb і СТ становив 25%, по гомозиготам BB і CC — 60%. Розподіл Bb і CC відповідав 31,25%, BB і СТ — 33,33%.

**Висновки.** При ХП, а також його поєднанні з ГХ утворюються умови, що сприяють формуванню остеопоротичних станів. Такими передумовами можуть бути як поєднання кальцій-залежних хвороб — ХП і ГХ, так і поліморфізм гена рецепторів вітаміну D з переважанням несприятливої В-алелі. При цьому ризик розвитку остеопоротичних станів збільшується у 4 рази. Перебіг ХП досить часто супроводжується лактазною недостатністю, що може бути результатом як генних аберацій, так і «випадіння» лактазосекретуючої функції при даному захворюванні.

## EN Diagnostic and prognostic value of polymorphism of candidate genes of secondary osteoporosis in patients with chronic pancreatitis and hypertension

T. I. Viun, L. M. Pasiyeshvili

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

**Key words:** chronic pancreatitis, hypertension, vitamin D gene, lactase gene, osteoporotic conditions

Study of features of the combined course of a number of diseases of internal organs is caused by their mutually enhancing negative influence and need to correct diagnostic and therapeutic measures. Among such nosological entities, attention is drawn to chronic pancreatitis (CP) and hypertension. Their comorbidity increases a risk of atypical clinical manifestations, torpid to conventional therapy and early development of complications. One of these complications is secondary osteoporosis. Developing structural and functional changes in the bone tissue are not only a compensatory response to an increased need for calcium ions, but also an independent factor in further disease progression when these pathologies are combined. An important role in the diagnosis and prediction of impaired metabolism of bone tissue is played by the study of the polymorphism of candidate genes, which can affect not only the development of osteoporosis, but also determine the timing of this complication to certain extent. Vitamin D (*VDR*) and lactase (*LCT*) genes are considered among them.

**Aim of research** is to study the role of gene polymorphism of vitamin D receptors (*VDR*) and lactase gene (*LCT*) in the risk of developing osteopenic conditions in patients with comorbidity of CP and hypertension.

**Materials and methods.** 110 patients with CP were examined, which made it possible to create two groups: main group — 70 people with comorbid CP and hypertension, and comparison group — 40 patients with isolated CP. Control group included 78 healthy individuals. All patients were representative by age and sex. The state of the bone tissue was determined by conducting dou-

ble-energy X-ray absorptiometry. Polymerase chain reaction was used to study the polymorphism of the vitamin D receptor (*VDR*) and lactase (*LCT*) genes.

**Results.** Majority of patients in the main group (84.3%) had an unfavorable B-allele, in contrast to the comparison group, where this index was equal to 77.5% of cases. Changes in the *VDR* gene polymorphism, which influenced the frequency of lesions of the osteoarticular system, were stated. Lactose insufficiency was found out in more than half of the patients with CP (57.5%). Upon comorbidity of CP and hypertension, number of such patients increased (68.6%), which could be considered as a result of impaired vascular pancreatic regulation. At the same time, lactose insufficiency occurred against the background of normal (CC) polymorphic variants of the *LCT* gene. Almost a third of patients (35.7%) had osteopenic states, but they were not associated with the lactase gene polymorphism. Comparing the pathological *VDR* and *LCT* genes of the entire sample of patients (188 people), we obtained the frequency distribution of a statistically significant nature (CCP,  $\chi^2=21.92547$ ,  $df=4$ ,  $p=0.00021$ ). Namely, the coincidence of Bb and CT heterozygotes was 37.88%, and that of BB and CC homozygotes was 45.57%. The coincidence of Bb and CC was 21.21%, BB and CT — 31.65%. Frequency distribution in patients with isolated CP (40) also had a statistically significant character (CCP,  $\chi^2=10.69637$ ,  $df=4$ ,  $p=0.03020$ ). Coincidence in the heterozygote of Bb and CT was 25%, and that of homozygotes for BB and CC — 60%. Distribution of BB and CC corresponded to 31.25%, BB and CT — 33.33%.

**Conclusion.** It was stated that upon CP, as well as in its comorbidity with hypertension, osteoporotic conditions might be formed. Combination of calcium-dependent diseases (CP and hypertension) and the vitamin D receptors gene polymorphism with a predominance of unfavorable B-allele could be the cause of such conditions. At the same time, the risk of developing osteoporotic conditions increases 4 times. Course of CP is often accompanied by lactose insufficiency, which may be the result of both gene aberrations and loss of lactase-secreting function in a given disease.