



Т. И. Вьюн, Л. М. Пасиешвили
Харьковский национальный медицинский
университет

Приоритеты диагностического поиска остеопенических состояний у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертензивной болезнью

Цель — изучить роль полиморфизма гена лактазы (LCT C-13910T) и биохимических маркеров костного метаболизма (общий и ионизированный кальций, остеокальцин в сыворотке крови) в риске развития остеопенических состояний у больных с коморбидностью хронического панкреатита (ХП) и гипертензивной болезни (ГБ).

Материалы и методы. Обследованы 110 пациентов, из них 70 лиц с ХП и ГБ (основная группа) и 40 больных изолированным ХП (группа сравнения). Группа контроля состояла из 78 практически здоровых лиц. Группы были репрезентативны по возрасту и соотношению полов. Определяли содержание биохимических маркеров костного метаболизма (общий и ионизированный кальций, остеокальцин в сыворотке крови) и полиморфизм гена LCT.

Результаты. Исследование фракций кальция в сыворотке крови пациентов с ХП выявило его уменьшение как за счет белковосвязанного, так и свободного пула, при этом практически не изменилось соотношение уровней фракций кальция между клеткой и межклеточным пространством, о чем свидетельствовала величина кальциевого коэффициента. Установлена зависимость содержания кальция от этиологического фактора ХП: при алкогольном генезе заболевания выявлено более значимое увеличение белковосвязанной фракции кальция в сыворотке крови ($(2,36 \pm 0,01)$ ммоль/л) в отличие от ХП билиарной этиологии ($(2,29 \pm 0,01)$ ммоль /л). Присоединение ГБ приводило к гипокальциемии и сопровождалось перераспределением кальция между биологическими жидкостями. Отмечено изменение содержания в сыворотке крови остеокальцина — показателя синтеза костной ткани. Установлены изменения в полиморфизме гена LCT и их влияние на частоту поражения костно-суставной системы: у носителей C-аллеля чаще формировались предикторы остеопенических состояний.

Выводы. У пациентов с рецидивирующим ХП наблюдается снижение содержания фракций кальция в сыворотке крови, более значимое при присоединении ГБ. Нарушение соотношения между пулами кальция у таких пациентов можно рассматривать как патогенетическое звено в развитии артериальной гипертензии. Сочетанное течение ХП и ГБ сопровождается изменениями в содержании остеокальцина, что можно использовать в качестве маркера минеральной плотности костной ткани. Изменение полиморфизма гена LCT у больных ХП и ГБ оказывает влияние на частоту поражения костно-суставной системы, при этом наиболее неблагоприятное течение наблюдается у носителей C-аллеля (77 % пациентов) гена LCT.

Ключевые слова: хронический панкреатит, гипертензивная болезнь, ген лактазы, маркеры костного метаболизма, остеопороз.

В последние годы вопросу формирования вторичного остеопороза при разных заболеваниях внутренних органов уделяется особое внимание. По образному выражению исследователей, «немая эпидемия» XXI в. свою немоту на определенном этапе формирования остеопороза «преобразует в крик», так как его клинические

проявления влияют не только на качество жизни, но и на ее продолжительность [10].

C. Johansson, выступая в 1998 г. на сессии ВОЗ, посвященной проблеме костно-суставной патологии, констатировал, что «минеральная плотность костной ткани является более достоверным предиктором продолжительности жизни, чем уровень артериального давления или холестерина в крови» [8]. Сторонниками этого тезиса

являются Л. Я. Ковальчук и С. И. Смян, которые отметили, что «костную ткань можно рассматривать как маркер здоровья популяции» [4].

Повышенное внимание к данной проблеме обусловлено несколькими причинами. Во-первых, отмечается постарение населения во всех цивилизованных странах, а значит, создаются условия для гормонального дефицита (снижается выработка эстрогенов) с формированием заболевания (остеопороза). Данный возрастной период характеризуется сочетанием многих заболеваний внутренних органов. Статистические данные подтверждают данный тезис: каждая третья женщина старше 65 лет имеет как минимум один перелом костей [13].

По данным ВОЗ, к 2030 г. остеопороз будет зарегистрирован у 18% населения. Увеличение количества таких пациентов приведет к значительным материальным затратам на лечение как государства, так и пациента. Во-вторых, выделена группа так называемых кальций-зависимых заболеваний, течение которых связано с повышенным потреблением кальция, его перераспределением или недостаточным поступлением [1, 17]. В-третьих, в последние годы апробированы скрининговые методы диагностики таких заболеваний (денситометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)), а также установлены биохимические маркеры остеопороза, что позволяет уже на ранних этапах диагностировать данную нозологическую форму. В-четвертых, развитие учения об остеопорозе позволило активизировать разработку препаратов, прием которых позволяет контролировать процессы костного метаболизма. Остеопороз относят к метаболическим заболеваниям, поражающим костную ткань. Нарушение обмена кальция и фосфора (определяющих состав и состояние костной ткани) приводят не только к количественным (потеря минеральной составляющей, истончение костных пластинок), но и к качественным изменениям (костные пластинки меняют направленность — не выстраиваются по линии сжатия-растяжения, что снижает устойчивость кости) [11].

Таким образом, постарение населения, увеличение пациентов с кальций-зависимыми заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет, болезни пищеварительного тракта и др.), их коморбидность создают условия для развития вторичного остеопороза, что обуславливает проведение диагностического поиска.

Среди заболеваний, сочетанное течение которых может привести к развитию вторичного

остеопороза, рассматривают хронический панкреатит (ХП) и артериальную гипертензию (АГ).

Заболеваемость ХП в европейских странах составляет от 5 до 10 случаев на 100 тыс. населения. При медиане выживаемости 20 лет расчетная распространенность заболевания составляет 120 случаев на 100 тыс. населения [12, 18], в Украине — 101,3 случая на 100 тыс. населения, однако высокая частота диагностических ошибок (10—30%) не позволяет установить фактическую распространенность заболевания [2].

Для клинической симптоматики ХП характерно развитие синдромов мальдигестии и мальабсорбции, которые наряду с нарушением переваривания и всасывания основных продуктов питания (белки, жиры, углеводы) приводят к нарушению всасывания в кишечнике кальция — макроэлемента, который не синтезируется в организме [14, 16]. Нарушение всасывания кальция сказывается на работе поджелудочной железы (ПЖ): для образования панкреатического сока требуется до 60 мг/л кальция в сутки [5]. Развитие ХП и стадия обострения заболевания сопровождаются повышением секреции ферментов ПЖ и, следовательно, увеличением потребности в содержании ионов кальция в соке. При этом высвобождение внутриклеточного (свободного, ионизированного) кальция способствует секреции ферментов, а внеклеточный кальций (белковосвязанный) стимулирует ее поддержание [7, 9]. Поскольку формирование и течение ХП приводит к нарушению всасывания кальция в тонком кишечнике, то потребности железы восполняются кальцием, вышедшим из депо — костной ткани.

Артериальная гипертензия, хотя и не нарушает транспорт кальция в кишечнике, но ее развитие и течение ассоциируются с повышенным его использованием. Так, сосудистая стенка содержит кальций-зависимые рецепторы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления (АД). При стимуляции этих рецепторов усиливается выработка оксида азота — мощного вазодилатора сосудистой стенки, то есть эти рецепторы играют физиологическую роль в модуляции АД. Кальций-зависимые рецепторы активируют калиевые каналы, что приводит к гиперполяризации сосудов [15]. Изменение полярности клеточной мембраны при АГ сопровождается потерей калия и накоплением натрия и кальция внутри клетки. В свою очередь избыток кальция приводит к повышению тонуса сосудов и их чувствительности к катехоламинам [22]. Следующим этапом развития АГ рассматривается гиперлипидемия, следствием которой является отложение липидных бляшек, содержащих кальций,

в сосудистой стенке [3]. Таким образом, как ХП, так и АГ используют кальций в качестве одного из патогенетических звеньев нозологий. Недостаток его поступления и постоянная потребность в функционировании ПЖ, сосудистого русла и калий-натрий-кальциевого насоса при АГ являются потенциальными «раздражителями и потребителями» костной ткани. В такой ситуации дополнительный выход кальция из депо без адекватного восполнения его запасов приводит к количественным и качественным изменениям в костной ткани, следствием чего является развитие остеопоротических состояний [20].

Согласно данным литературы, важную роль в диагностике и прогнозировании нарушения метаболизма костной ткани играет полиморфизм гена лактазы (LCT) [21]. Ген LCT кодирует аминокислотную последовательность фермента лактазы. Этот фермент вырабатывается в тонком кишечнике и участвует в расщеплении лактозы. Полиморфизм гена LCT влияет на выработку лактазы. Вариант полиморфизма С связан со снижением синтеза лактазы, а вариант Т — с сохранением лактазной активности. Таким образом, гомозиготные носители варианта С неспособны к усвоению лактозы, а гомозиготные носители варианта Т легко ее усваивают [17]. При лактазной недостаточности нарушается всасывание молочных продуктов, являющихся одним из основных «поставщиков» кальция в организм, то есть такое нарушение можно рассматривать как один из факторов, способствующих развитию гипокальциемии.

Цель работы — изучить роль полиморфизма гена лактазы (LCT C-13910T) и биохимических маркеров костного метаболизма (общий и ионизированный кальций, остеокальцин в сыворотке крови) в риске развития остеопенических состояний у больных с коморбидностью хронического панкреатита и гипертонической болезни.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 110 пациентов с ХП, из них 70 (средний возраст — $(33,2 \pm 2,1)$ года) вошли в основную группу с сочетанным течением ХП и ГБ. Группа сравнения была представлена 40 пациентами (средний возраст — $(32,9 \pm 3,1)$ года) с ХП без АГ. Анамнез ХП составлял от 2 до 15 лет (межквартильный размах — 4–7 лет, медиальная тенденция — 5 лет), ГБ — от 3 до 17 лет (межквартильный размах — 4–8 лет, медиальная тенденция — 5 лет). В 27 случаях ГБ предшествовала ХП, в 19 — ХП. Остальные больные не смогли определиться, какое заболевание предшествовало.

Контрольные показатели биохимических и генетических исследований были получены при обследовании 78 практически здоровых лиц, которые соответствовали выделенным группам по возрасту и полу.

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

При постановке диагноза ГБ руководствовались рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) (2009) и рабочей группы по артериальной гипертензии 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 АД оценивали с использованием Унифицированного клинического протокола медицинской помощи при АГ. Систолическое АД составляло 159–170 мм рт. ст. (в среднем по группе — $(164,0 \pm 6,3)$ мм рт. ст.), диастолическое АД — 95–102 мм рт. ст. (в среднем — $(98,4 \pm 3,1)$ мм рт. ст.), что соответствовало ГБ II стадии, 2-й степени.

Диагноз ХП верифицировали на основании оценки жалоб пациентов, данных анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Течение ХП в обеих группах соответствовало активной стадии заболевания с нарушением экскреторной функции органа по данным фекального теста с использованием эластазы-1 (иммуноферментный метод, стандартная методика К. Freinstein и А. Janoff). Пациентов с инкреторными нарушениями ПЖ к участию в исследовании не привлекали.

Ультразвуковая диагностика как во время нахождения в стационаре, так и на предыдущих этапах лечения подтвердила развитие ХП с наличием воспалительных и/или фиброзных участков в железе. Данные результаты оценивали как диагностически позитивные при наличии соответствующей клинической картине заболевания.

Оценку направленности изменений метаболизма костной ткани проводили путем анализа состояния кальциевого обмена по содержанию кальция в сыворотке крови, определенному биохимическим методом (набор реактивов «PLIVA-Lachema», Чехия). Уровень ионизированного кальция в сыворотке крови рассчитывали по формуле Д. И. Мицурь [6], относительное со-

держание ионизированного кальция (ОСИК), которое характеризует соотношение общего и ионизированного кальция в биологических средах — по формуле

$$\text{ОСИК} = \frac{\text{Ионизированный кальций}}{\text{Общий кальций}} \cdot 100\%.$$

Содержание остеокальцина в сыворотке крови устанавливали иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем IDS (ELISA, США) на иммуноферментном анализаторе Labline-90 (Австрия).

Определение полиморфизма гена LCT C-13910T проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов фирмы «Литех» (Россия) на амплификаторе Rotor-Gene 6000 (Австралия) в режиме реального времени.

Полученные данные обрабатывали в статистической среде Statistica 6.0. Проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия Пирсона χ^2 . Для показателей непрерывной шкалы, распределенных по нормальному закону, использовали двусторонний t-тест для несвязанных выборок (ТТ), при распределениях, отличных от нормального, — непараметрический критерий Манна — Уитни. Для характеристики результатов качественные показатели представляли в виде гистограмм.

Результаты и обсуждение

С учетом этиологического фактора заболевания пациентов распределили на три группы. Так, билиарный «след» в возникновении ХП был установлен в 69 (63%) случаях. На злоупотребление алкоголем указывали 33 (30%) пациента. В 8 (7%) случаях этиология заболевания не была уточнена. Этих пациентов отнесли к группе идиопатического ХП.

При изучении анамнеза жизни обратили внимание на частые указания пациентов на перенесенные переломы костей разной локализации: в основной группе — в 35 (50%) случаях, в группе сравнения — в 3 (7,5%).

При проведении ультразвукового исследования у 34 (30,9%) обследованных выявили фиброзные изменения паренхимы с увеличением эхогенности органа, выраженной неравномерностью эхоструктуры, зазубренностью контура и уменьшением размеров ПЖ. Активная стадия заболевания (41 наблюдение) характеризовалась преобладанием воспалительного компонента, при этом регистрировали увеличение эхогенности ткани органа и размытость контура железы, увеличение размеров ПЖ или ее части, расширение вирсунгова протока. В 12 случаях в ткани же-

лезы и ее протоках визуализировали включения повышенной плотности — отложение кальция. В 35 случаях зарегистрировали сочетание перечисленных признаков. У 38 из 110 пациентов (34,5%) определялись камни в желчном пузыре.

Изменение уровня фекальной панкреатической эластазы-1 зафиксировали во всех наблюдениях. Так, легкая степень экскреторной недостаточности ПЖ была установлена у 27 (38,6%) лиц основной группы и 15 (37,5%) — группы сравнения, средняя степень — у 43 (61,4%) и 25 (62,5%) пациентов соответственно.

Клиническая симптоматика сочетанного течения ХП и АГ по сравнению с изолированной формой заболевания характеризовалась большей выраженностью болевого абдоминального синдрома с тенденцией к более длительным периодам обострения (до 3—4 нед против 10—12 дней). Также была отмечена более низкая эффективность терапии болевого синдрома: клинический эффект достигался через 9—10 дней при коморбидной патологии против 6—7 дней при изолированном ХП.

Обострение ХП в группе пациентов без АГ в большинстве случаев было вызвано погрешностями в диете и/или приемом алкоголя (28 (70%) лиц), 15 (37,5%) из них злоупотребляли алкоголем. В 11 (27,5%) случаях обострение заболевания было обусловлено билиарной патологией и только у 1 (2,5%) пациента причина не была установлена. В основной группе 18 (25,7%) пациентов употребляли алкоголь, в 45 (64,3%) случаях обострению ХП предшествовало обострение хронического холецистита, в 7 (10%) — причину установить не удалось. В структуре провоцирующих факторов преобладали психоэмоциональные перегрузки и физическое перенапряжение (61,4%).

Исследование фракций кальция в сыворотке крови пациентов с ХП позволило констатировать уменьшение их содержания, как за счет белковосвязанного, так и свободного пула, что привело к изменению кальциевого коэффициента (таблица).

Сопоставление указанных величин с возрастом, полом и длительностью анамнеза по ХП не выявило какой-либо зависимости. При сравнении содержания белковосвязанного кальция при алкогольном генезе заболевания и билиарной этиологии ХП отмечена тенденция к увеличению этой фракции при токсическом варианте ((2,36 ± 0,01) и (2,29 ± 0,01) ммоль/л соответственно).

Таким образом, наличие ХП приводит к количественным изменениям в содержании обеих форм кальция (свободной и белковосвязанной),

Таблиця. Показатели обмена кальция у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертензивной болезнью (среднее выборочное, стандартное отклонение, ТТ)

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 70)	Группа сравнения (n = 40)
Общий кальций в сыворотке крови, ммоль/л	2,62 ± 0,03	2,33 ± 0,01*	2,51 ± 0,01**
Ионизированный кальций в крови, ммоль/л	1,23 ± 0,01	1,16 ± 0,01*	1,18 ± 0,01**
ОСИК, %	46,9 ± 0,2	49,8 ± 0,2*	47,0 ± 0,3*

Примечание. * Различия относительно контрольной группы статистически значимы ($p < 0,01$).

** Различия относительно основной группы статистически значимы ($p < 0,01$).

при этом практически не изменяя соотношения их содержания между клеткой и межклеточным пространством, на что указывает показатель ОСИК. Данные изменения при ХП можно объяснить формированием синдрома мальдигестии и, как следствие, нарушения всасывания кальция и витамина D в тонком кишечнике. Присоединение ГБ, наряду с усугубляющимися количественными нарушениями данного макроэлемента, приводит к его перераспределению между биологическими жидкостями, что отражает кальциевый коэффициент. Генез заболевания позволяет говорить о дополнительной «нагрузке» на кальциевый обмен при алкогольном варианте ХП, хотя выявленные изменения в большей степени носили характер тенденции. Следовательно, коморбидность ХП и АГ можно рассматривать как неблагоприятный фактор формирования остеопоротических состояний.

Для установления зависимости между уровнями биохимических маркеров и наличием переломов у пациентов обеих групп показатели остеокальцина (ОК) были трансформированы в порядковые шкалы путем сопоставления с референтными значениями. Пределами референтных значений считали результаты измерений у пациентов группы контроля. Так, интервалом нормы для остеокальцина считали диапазон от 14,7 до 26,0 нг/мл. Для маркера каждого из пациентов было определено соотношение маркерного показателя с референтными значениями по шкале: «Н» — норма, «НН» — ниже нормы, «ВН» — выше нормы и процентный состав этой градации в каждой группе. Так, в группе пациентов ХП показатель остеокальцина выше нормы имели 23 (57,5 %) лица, в 15 (37,5 %) случаях содержание ОК было в пределах нормы, в 2 (5 %) — ниже нормы.

С учетом референтных значений остеокальцина наличие переломов было установлено у одного пациента каждой подгруппы, что соответствовало: 4 % при содержании ОК «ВН», 7 % — при «Н» и 50 % — при «НН». Распределение

имело статистически значимый характер ($\chi^2 = 5,55$, $df = 2$, $p = 0,052$).

В основной группе показатели остеокальцина имели следующие значения: «ВН» — 39 (55,7 %), «Н» — 27 (38,6 %), «НН» — 4 (5,7 %).

В подгруппе «ВН» 20 (51 %) лиц с сочетанным течением ХП и ГБ указывали на перенесенные переломы, в подгруппе «Н» — 14 (52 %), в подгруппе «НН» — 1 (25 %).

Изучение полиморфизма гена LCT в контрольной группе выявило, что генотип ТТ встречался с частотой 36 % (у 28 лиц), генотип СТ — с частотой 51 % (у 40) и генотип СС — с частотой 10 % (у 13), в группе сравнения — соответственно в 23 % (у 9 лиц), 38 % (у 15) и 40 % (у 16) случаев, в основной группе — в 19 % (у 13 лиц), 30 % (у 21) и 51 % (у 36) случаев. Таким образом, изменения в полиморфизме гена LCT у пациентов ХП и при сочетании ХП и ГБ имели статистически значимый характер ($\chi^2 = 26,16$, $df = 4$, $p = 0,00003$).

Изменения в полиморфизме гена LCT влияли на частоту поражения костно-суставной системы. Переломы костей в анамнезе были установлены у 38 (34,5 %) пациентов, из них 35 (31,8 %) из основной группы (носителями генотипа ТТ были 8 (23 %) лиц, генотипа СТ — 12 (34 %) и генотипа СС — 15 (43 %)). В группе сравнения переломы регистрировали в 3 случаях (у 2 (67 %) пациентов с генотипом СС и у 1 (33 %) с генотипом СТ), статистически значимых результатов не выявлено.

Выводы

Течение ХП характеризуется снижением содержания свободного и белковосвязанного кальция в сыворотке крови, что обусловлено нарушением всасывания данного макроэлемента в тонком кишечнике в результате развития синдрома мальдигестии и мальабсорбции.

Сочетанное течение ХП и ГБ усугубляет гипокальциемию, что обусловлено не только нарушением всасывания кальция в кишечнике, но и его повышенным потреблением.

У больных ХП и ГБ отмечено нарушение соотношения между пулами кальция в биологических жидкостях, что можно рассматривать как патогенетическое звено хронического течения АГ.

Сочетанное течение ХП и ГБ сопровождается изменениями в показателях остеокальцина, что

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — Л. П.

сбор и обработка материала, анализ результатов — Т. В.

можно использовать в качестве маркера минеральной плотности костной ткани.

Изменение полиморфизма гена LCT у больных с ХП и ГБ влияет на частоту поражения костно-суставной системы, наиболее неблагоприятное течение наблюдается у носителей С-аллеля (77 % пациентов) гена LCT.

Список литературы

1. Бур'янов О.А., Омельченко Т.М. Лікування остеоартрозу в рамках доказової медицини // Здоров'я України. — 2011. — № 2. — С. 12—14.
2. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Хронический панкреатит: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения // Евр. журн. внутренней и семейной медицины. — 2015. — № 1. — С. 10—16.
3. Искендеров Б.Г. Артериальная гипертензия и метаболизм кальция: Монография. — Пенза, 2010. — 224 с.
4. Ковальчук Л.Я., Сміян С.І. Остеопороз: сучасний стан проблеми при захворюваннях шлунково-кишкового тракту і печінки // Вісн. наук. досліджень (Вестн. науч. исследований). — 2005. — № 1. — С. 79—82.
5. Коротько Г.Ф. Секрета поджелудочной железы. — М.: Триада, 2002. — 224 с.
6. Мицуря Д.И. Взаимосвязь уровня кальция в плазме крови и выраженности клинических симптомов перфоративной гастродуоденальной язвы // Клін. хірургія (Клин. хирургия). — 1995. — № 4. — С. 46—47.
7. Охлюбистин А.В., Букилис Э.Р. Пищеварительные ферменты в гастроэнтерологии // Consilium medicum. — 2003. — № 5 (6). — С. 322—327.
8. Пасиешвили Л.М. Остеопороз — безмолвный костный // Евр. журн. внутренней и семейной медицины. — 2015. — № 1. — С. 16—24.
9. Справочник химика. Кальций как активатор фермента / Под ред. Б.П. Никольского. — СПб: Мир и семья, 2002. — 1280 с.
10. Шуба Н.М. Остеопороз — актуальная проблема XXI века: современное представление о патогенезе и терапии // Укр. ревматол. журн. — 2008. — Т. 32. — № 2. — С. 5—14.
11. Яблучанский Н.И., Лысенко Н.В. Остеопороз. В помощь практическому врачу. — Харьков, 2011. — 172 с.
12. Amann S.T., Yadav D., Barmada M.M. et al. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis: a case-control study from the North American Pancreatitis Study 2 cohort // Pancreas. — 2013. — Vol. 42. — P. 293—300.
13. Bouxsein M.L. Biomechanics of osteoporosis and osteoarthritis: similarities and differences // Osteoporosis Int. — 2013. — Vol. 24. — P. 71.
14. Brock C., Nielsen L.M., Lelic D., Drewes A.M. Pathophysiology of chronic pancreatitis // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, N 42. — P. 7231—7240.
15. Everett B.M. Markers of mineral metabolism and cardiovascular disease // Ann. Intern. Med. — 2010. — Vol. 152 (10). — P. 683—684.
16. Kloppel G., Kloppel G., Maillet B. Pathology of chronic pancreatitis // The Pancreas / Ed. by H.Y. Beger. et al. — Blackwell: Science, 2013. — P. 720—723.
17. Krawczyk M., Wolska M., Schwartz S. et al. Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre // J. Gastrointest. Liver. Dis. — 2008. — Vol. 17. P. 135—139.
18. Levy P., Dominguez-Munoz E., Imrie C. et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences // United Eur. Gastroenterol. J. — 2014. — Vol. 2. — P. 345—354.
19. Lindkvist B., Philips M.E., Dominguez-Munoz J.E. Clinical, anthropometric and nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use // Pancreatol. — 2015. — Vol. 15, N 6. — P. 589—597.
20. Peterlink M., Cross H.S. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases // Eur. J. Clin. Invest. — 2005. — 35 (5). — P. 290—304
21. Pohl D., Savarino E., Hersberger M. et al. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment // Br. J. Nutr. — 2010. — Vol. 104. — P. 900—907.
22. Smajilovic S., Tfelt-Hansen J. Novel role of the calcium-sensing receptor in blood pressure modulation // Hypertension. — 2008. — Vol. 52. — P. 994—1000.

Т. І. В'юн, Л. М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет

Пріоритети діагностичного пошуку остеопенічних станів у пацієнтів з хронічним панкреатитом і гіпертонічною хворобою

Мета — вивчити роль поліморфізму гена лактази (LCT C-13910T) і біохімічних маркерів кісткового метаболізму (загальний та іонізований кальцій, остеокальцин у сироватці крові) у ризику розвитку остеопенічних станів у хворих з коморбідністю хронічного панкреатиту (ХП) та гіпертонічної хвороби (ГХ).

Матеріали та методи. Обстежено 110 пацієнтів, з них 70 осіб із ХП та ГХ (основна група) і 40 хворих на ізольований ХП (група порівняння). Контрольні показники отримано при дослідженні 78 практично здоро-

вих осіб. Групи були репрезентативними за віком і статтю. Досліджували вміст біохімічних маркерів кістково-метаболізму (загальний та іонізований кальцій, остеокальцин у сироватці крові) і поліморфізм гена LCT.

Результати. Дослідження фракцій кальцію в сироватці крові пацієнтів на ХП виявило його зменшення як за рахунок білковозв'язаного, так і вільного пулу, при цьому практично не змінюючи співвідношення їх рівнів між клітиною і міжклітинним простором, про що свідчила величина кальцієвого коефіцієнта. Встановлено залежність вмісту кальцію від етіологічного чинника ХП: при алкогольному генезі захворювання виявлено суттєвіше збільшення білковозв'язаної фракції кальцію в сироватці крові ($(2,36 \pm 0,01)$ ммоль/л) на відміну від ХП біліарної етіології ($(2,29 \pm 0,01)$ ммоль/л). Приєднання ГХ призвело до гіпокальціємії та супроводжувалося перерозподілом цього макроелемента між біологічними рідинами. Відзначено зміну вмісту в сироватці крові остеокальцину — показника синтезу кісткової тканини. Встановлено зміни поліморфізму гена LCT і доведено їх вплив на частоту ураження кістково-суглобової системи: у носіїв С-алеля частіше мають місце предиктори остеопенічних станів.

Висновки. У пацієнтів із рецидивним ХП виявлено зменшення вмісту фракцій кальцію в сироватці крові, більш значуще при приєднанні ГХ. Порушення співвідношення між пулами кальцію у таких пацієнтів можна розглядати як патогенетичну ланку розвитку артеріальної гіпертензії. Поєднання ХП і ГХ супроводжується змінами вмісту остеокальцину, що можна використати як маркер мінеральної щільності кісткової тканини. Поліморфні зміни гена LCT у пацієнтів із ХП і ГХ впливають на частоту ураження кістково-суглобової системи, при цьому найбільш несприятливий перебіг спостерігається у носіїв С-алеля (77% пацієнтів) гена LCT.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, ген рецепторів LCT, маркери кісткового метаболізму, остеопороз.

T. I. Viun, L. M. Pasiyeshvili

Kharkiv National Medical University

Priorities of the diagnostic search for osteopenic conditions in patients with chronic pancreatitis and hypertensive disease

Objective — to study of the relationship between lactase gene polymorphism (LCT C-13910T) and the determination of the state of biochemical markers of bone metabolism (total and ionized serum calcium, osteocalcin) in the risk of osteopenic conditions in patients with comorbidity of chronic pancreatitis (CP) and hypertensive disease (HD).

Materials and methods. The examinations involved 110 patients, from them 70 subjects with CP and HD (main group) and 40 patients with isolated CP (comparison group). The control group consisted of 78 practically healthy persons. All patients were representative by age and sex. Levels of biochemical markers of bone metabolism (total and ionized serum calcium, osteocalcin) and polymorphism of the LCT gene were studied.

Results. The study of calcium fractions in the blood serum of patients with CP revealed its decrease, both due to the protein-bound and free pool that became apparent by the value of calcium index. When comparing the content of protein-bound calcium in the alcoholic genesis of the disease and the biliary etiology of CP, a tendency toward an increase in this fraction was noted in the toxic variant ($2,36 \pm 0,01$ mmol/L versus $2,29 \pm 0,01$ mmol/L). The presence of CP resulted in the quantitative changes in the level of both forms of calcium (free and protein-bound), while practically not changing their relationship between the cell and the intercellular space, as indicated by the POCIC index. The addition of HD leads to a redistribution of this macroelement between biological fluids, which reflects the calcium index. Consequently, the comorbidity of CP and HD can be considered as an unfavorable factor in the formation of osteoporotic conditions. The changes in the blood serum levels of osteocalcin, indicator of bone tissue synthesis, have been established. Changes in the polymorphism of the LCT gene affected the incidence of lesion of the osteoarticular system: in carriers of the C-allele (77% of patients) the predictors of osteopenic conditions were formed more frequently.

Conclusions. The blood serum levels of calcium fraction are decreased in patients with recurrent CP, and it is more significant in case of comorbidity with HD. Violation in the ratio calcium pools in blood serum, which can be considered as one of the pathogenetic links of chronic arterial hypertension. The combined course of CP and HD is accompanied by changes in osteocalcin levels that can be used as a marker of the bone mineral density. The change in the polymorphism of the lactase gene in patients with CP and HD affects the incidence of lesion of the osteoarticular system, with the most unfavorable course observed in carriers of the C allele (77% of patients) of the LCT gene.

Key words: chronic pancreatitis, hypertensive disease, LCT receptor gene, markers of bone metabolism, osteoporosis.

Контактна інформація

Пасієшвілі Людмила Михайлівна, д. мед. н., проф.,
зав. кафедри загальної практики — сімейної медицини і внутрішніх хвороб
61157, м. Харків, вул. Текстильна, 4, Університетська клініка. E-mail: pasiyeshvili@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 28 квітня 2018 р.