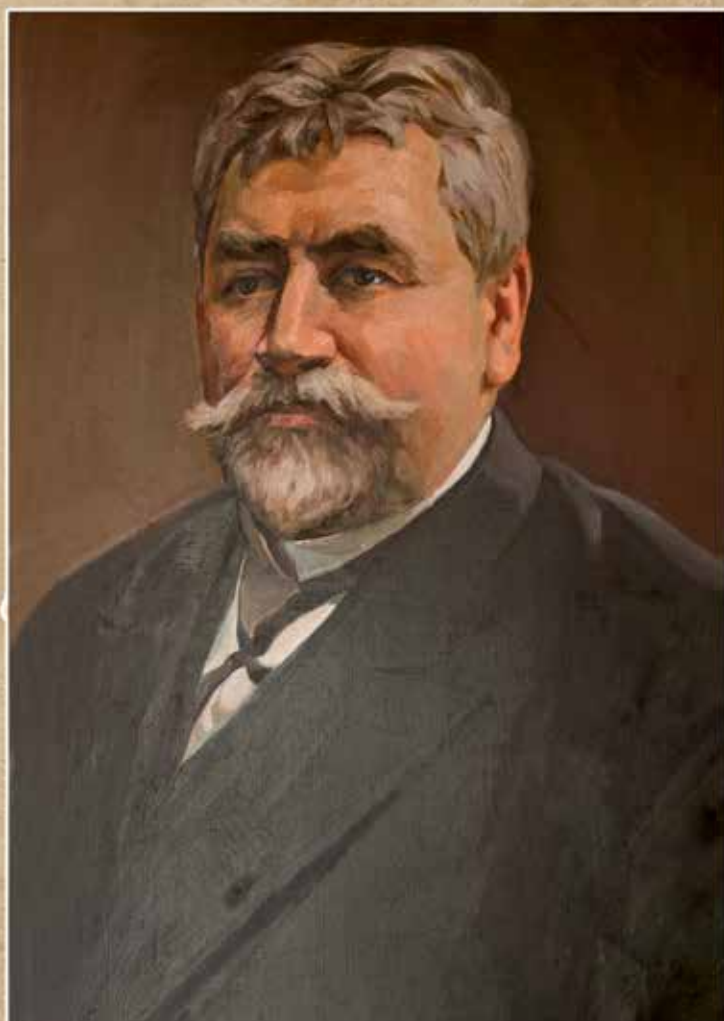


# ВЕСТНИК

№2 (43)  
МАЙ 2019

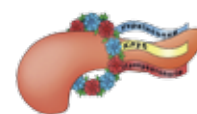
## КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ • ISSN 2077-5067 • vkp.org.ua



ОБРАЗЦОВ  
Василий Парменович  
(1849-1920)

УКРАИНСКИЙ КЛУБ  
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN  
PANCREATIC CLUB

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ  
ПАНКРЕАТОЛОГИЯ 2018  
(ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ  
ИССЛЕДОВАНИЙ  
ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ  
И ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева,  
А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич,  
П. Г. Фоменко, Э. В. Бережная,  
А. А. Супрун

ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ  
ЗА КОМОРБІДНОГО  
ПЕРЕБІГУ З МЕТАБОЛІЧНИМ  
СИНДРОМОМ: МЕХАНІЗМИ  
РОЗВИТКУ

Т. М. Христинич, Д. О. Гончарюк

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ БОЛЬНЫХ  
К СОБЛЮДЕНИЮ ВРАЧЕБНЫХ  
РЕКОМЕНДАЦИЙ (COMPLIANCE)  
КАК ВАЖНЫЙ ФАКТОР  
ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ЛЕЧЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ  
КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ)

Я. С. Циммерман,  
Л. Г. Вологжанина



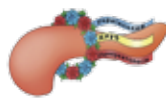
IAP  
INTERNATIONAL  
ASSOCIATION  
OF PANCREATOLOGY

# ВЕСТНИК

## КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ  
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN  
PANCREATIC CLUB

**Рекомендовано Ученым Советом  
Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины,  
Протокол № 3 от 29.11.2018 г.**

### ОСНОВАТЕЛИ:

Общественная организация  
«Украинский Клуб Панкреатологов»  
Донецкий национальный медицинский  
университет им. М. Горького

### Свидетельство

о государственной регистрации  
**КВ №15708 – 4180Р от 08.10.2009**  
ISSN 2077 – 5067

Журнал входит в Перечень научных периоди-  
ческих специализированных изданий  
по медицинским наукам в соответствии с  
Приложением 7 к Приказу Министерства  
образования и науки Украины № 7 от  
28.11.2014 г.

Журнал включён в электронный архив  
научных периодических изданий Украины  
«Наукова періодика України» Националь-  
ной библиотеки Украины им. В. И. Вернад-  
ского, в наукометрические базы данных  
[e-library.ru](http://e-library.ru), [Science Index](http://Science Index)

### ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «РедБиз Лаборатория Медицин-  
ского Бизнеса»  
Руководитель проекта: Труш Е. Н.  
Периодичность: 4 раза в год  
Тираж: 2000 экз.  
Подписано в печать: 24.04.2019  
№ заказа: 032704/2019  
Цена договорная

### АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

ул. Семьи Стещенко, 1, оф. 1  
03148, г. Киев, Украина.  
тел/факс +38 044 500 87 03  
e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

### ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:

тел. 044 383 68 45  
моб. 050 500 67 03  
e-mail: redmed.dm@gmail.com

Материалы рекламного характера обозначаются знаком \*. Ответственность за их содержание несет рекламодатель. Он также самостоятельно отвечает за достоверность рекламы, за соблюдение авторских прав и других прав третьих лиц, за наличие в рекламной информации необходимых ссылок, предусмотренных законодательством. Передачей материалов рекламодатель подтверждает передачу Издательству прав на их изготовление, тиражирование и распространение. Редакция не использует в статьях стандартные знаки для обозначения зарегистрированных прав на объекты любого рода собственности. Все указанные в публикации торговые марки являются собственностью их владельцев.

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

Д.мед.н., проф. Н. Б. Губергриц (N. B. Gubergrits), Лиман, Украина  
(Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины)

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Д.мед.н., проф. О. А. Бондаренко (O. A. Bondarenko), Львов, Украина  
(Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого)  
Д.мед.н., проф. И. В. Хомяк (I. V. Khomyak), Киев, Украина  
(Национальный институт хирургии и трансплантологии  
им. А. А. Шалимова НАМН Украины)

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ EXECUTIVE SECRETARY

А. Н. Агибалов (A. N. Agibalov), Запорожье, Украина  
(многопрофильная больница «VitalЦентр»)

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Д.мед.н., проф. Л. С. Бабинец (L. S. Babinets), Тернополь, Украина  
(Тернопольский государственный медицинский университет  
им. И. Я. Горбачевского)

Д.мед.н. К. В. Копчак (K. V. Korchak), Киев, Украина  
(Национальный институт рака МЗ Украины)

Д.мед.н., проф. Т. Н. Христин (T. N. Khristich), Черновцы, Украина  
(Буковинский государственный медицинский университет)

К.мед.н., доцент О. В. Швец (O. V. Shvets), Киев, Украина  
(Государственный научно-исследовательский центр по проблемам  
гигиены питания МЗ Украины)

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ EDITORIAL BOARD MEMBERS

Д.мед.н. Л. В. Винокурова (L. V. Vinokurova), Москва, Россия

(Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логанова)

Д.мед.н., проф. Е. Ю. Губская (E. Y. Gubskaya), Киев, Украина

(Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев)

Д.мед.н., проф. А. Э. Дорюфеев (A. E. Dorofeev), Киев, Украина

(Национальная медицинская академия последилового образования  
им. П. Л. Шупика, Киев)

Д.мед.н., проф. Е. А. Дядюк (E. A. Dyadyk), Киев, Украина

(Национальная медицинская академия последилового  
образования им. П. Л. Шупика, Киев)

Д.мед.н., проф. Н. М. Железнякова (N. M. Zheleznyakova), Харьков, Украина

(Харьковский национальный медицинский университет)

Д.мед.н., проф. М. М. Каримов (M. M. Karimov), Ташкент, Узбекистан

(Республиканский специализированный научно-практический медицинский  
центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан)

Д.мед.н., проф. А. П. Кошель (A. P. Koshel), Томск, Россия

(Сибирский государственный медицинский университет, Томск)

Д.мед.н., проф. Л. М. Пасиешвили (L. M. Pasiashvili), Харьков, Украина

(Харьковский национальный медицинский университет)

Д.мед.н., проф. Е. Ю. Плотникова (E. Y. Plotnikova), Кемерово, Россия

(Кемеровская государственная медицинская академия)

Д.мед.н. В. С. Рахметова (V. S. Rakhmetova), Астана, Казахстан

(Медицинский университет Астана, Казахстан)

К.мед.н., доцент А. В. Ротар (A. V. Rotar), Черновцы, Украина

(Буковинский государственный медицинский университет)

Д.мед.н., проф. Е. Я. Скляр (E. Y. Sklyarov), Львов, Украина

(Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого)

К. мед. н., доцент А. А. Супрун (A. A. Suprun), Лиман, Украина

(Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины)

Д.мед.н., проф. Г. С. Такташов (G. S. Taktashov), Лиман, Украина

(Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины)

Д.мед.н., проф. С. М. Ткач (S. M. Tkach), Киев, Украина

(Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,  
трансплантации эндокринных органов и тканей, Киев)



**Василий Парменович Образцов**  
(1849–1920) — выдающийся тера-  
певт. Профессор медицины,  
новатор в области методов ди-  
агностики заболеваний сердеч-  
но-сосудистой и пищеваритель-  
ной систем.

В. П. Образцов описал методи-  
ческую глубокую скользящую  
пальпацию органов брюшной  
полости.

Он описал и методику пальпации  
поджелудочной железы. Поджелу-  
дочная железа обычно прощупы-  
вается через тело желудка и рас-  
полагается на 2–3 см выше его  
большой кривизны или на 4–5 см  
выше уровня пупка.

Если прощупывание нормальной  
поджелудочной железы или ино-  
гда патологически измененной  
в результате ее воспалительного  
процесса (хронический панкре-  
атит) часто затруднительно,  
то совершенно иначе обстоит  
дело с пальпацией значительно  
увеличенной в объеме железы,  
встречающейся при ее опухолях,  
особенно при кистах.

В этих случаях поджелудочная же-  
леза ближе подходит к передней  
брюшной стенке, не говоря уже  
о том, что увеличение и уплотне-  
ние органа также увеличивает  
возможность его прощупывания.  
Нередко уже осмотр больного по-  
зволяет при наличии кисты под-  
желудочной железы выявить на-  
рушение конфигурации брюшной  
стенки и выпячивание, локализи-  
рующееся преимущественно в  
эпигастральной и околопупочной  
областях, ближе к левому подре-  
берью. При глубокой пальпации  
в этих случаях обнаруживается  
железа в виде плотноватого тела,  
причем опухоли, локализующие-  
ся в области головки и хвоста же-  
лезы, обычно легче прощупыва-  
ются, чем опухоли, исходящие из  
ее тела. Пальпацию измененной  
поджелудочной железы необходи-  
мо проводить в положении боль-  
ного и стоя, и лежа. При этом,  
чтобы иметь более веские осно-  
вания считать прощупываемое  
тело поджелудочной железой,  
нужно уточнить его отношение к  
окружающим органам — желудку,  
печени, селезенке с помощью  
отчасти перкуссии и другими до-  
полнительными методами иссле-  
дования, в частности рентгеноло-  
гическим.

# Содержание

## 3 ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### ОБЗОРЫ

- 4 **Доказательная панкреатология 2018 (обзор результатов исследований по заболеваниям и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы)**  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, Э. В. Бережная, А. А. Супрун*

- 15 **Хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з метаболічним синдромом: механізми розвитку**

*Т. М. Христич, Д. О. Гонцарюк*

- 20 **Новые аспекты формирования и прогрессирования фиброза поджелудочной железы при панкреатите**  
*В. А. Ахмедов, О. В. Гаус*

### ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

- 25 **Хирургическое лечение хронического панкреатита: уровень развития**  
*М. Kemper, J. R. Izbicki, K. Bachmann*

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 32 **Функціональний стан підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит**  
*О. О. Крылова*

- 39 **Эндоскопическая и радиохирургическая диагностика и лечение панкреатобилиодигестивных кровотечений**  
*В. И. Мамчич, С. В. Верещагин, М. А. Чайка*

- 47 **Статистическая характеристика объемов и структуры госпитализаций и лечения больных с острым и хроническим панкреатитом в хирургических отделениях Кемеровской области**  
*В. И. Подолужный, В. А. Пельц, И. А. Радионов*

- 52 **Дигностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью**  
*Т. И. Вьун, Л. М. Пасиешвили*

### НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

- 60 **Приверженность больных к соблюдению врачебных рекомендаций (compliance) как важный фактор повышения эффективности лечения (на примере кислотозависимых заболеваний)**  
*Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина*

- 70 **Энгилен: от разносторонних терапевтических возможностей к эффективному клиническому применению**  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко, Г. М. Лукашевич*

- 82 **Условия публикации**

# Contents

## PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

### REVIEWS

- Evidence-based pancreatology 2018 (review of research results on diseases and exocrine pancreatic insufficiency)**  
*N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko, E. V. Berezhnaya, O. O. Suprun*

- Comorbidity of chronic pancreatitis and metabolic syndrome: mechanisms of development**

*T. N. Hristich, D. O. Hontsariuk*

- New aspects of formation and progression of pancreatic fibrosis in pancreatitis**  
*V. A. Akhmedov, O. V. Gaus*

### LECTURES

- Surgical treatment of chronic pancreatitis: the state of the art**  
*M. Kemper, J. R. Izbicki, K. Bachmann*

### ORIGINAL RESEARCH

- Functional state of pancreas in patients with chronic pancreatitis**  
*O. O. Krylova*

- Endoscopic and radiosurgical diagnostics and treatment of biliodigestive bleeding**  
*V. I. Mamchich, S. V. Vereshchagin, M. A. Chaika*

- Statistical characteristics of number and structure of hospitalizations and treatment of patients with acute and chronic pancreatitis in the surgical departments in Kemerovo region**  
*V. I. Podoluzhniy, V. A. Pelts, I. A. Radionov*

- 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*

### NOT ONLY PANCREATOLOGY

- Adherence of patients to medical recommendations (compliance) as an important factor in increasing the effectiveness of treatment (by example of acid-dependent diseases)**  
*Y. S. Tsimmerman, L. G. Vologzhanina*

- Engilen: from different therapeutic possibilities to effective clinical use**  
*N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, P. G. Fomenko, G. M. Lukashevich*

- Terms of publication**

# 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 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 изолированным ХП. Группы не отличались по возрасту — (33,2±2,1) года (основная)

и (32,9±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 обследуемого 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 натощак (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 TT 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 Вb и СТ составило 37,88% (66/188), по гомозиготам ВВ и СС — 45,57% (36/188). Совпадение Вb и СС составило 21,21% (14/188), ВВ 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 Вb и СТ составило 25% (4/40), по гомозиготам ВВ и СС — 60% (9/40). Распределение Вb и СС соответствовало 31,25% (5/40), ВВ 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 эпигастральной 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 Вb и СТ составило 36,36% (4/70), по гомозиготе ВВ и СС — 49,09% (27/70). Распределение Вb и СС соответствовало 54,55% (6/70), ВВ 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 расходу 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.