

УДК 616.71-007.234-078:[616.37-002.2+616.12-008.331.1]

**В'юн Т. І., Пасієшвілі Л. М., В'юн С. В., Марченко А. С., Карая О. В.**  
**БИОМАРКЕРИ ОСТЕОДЕФИЦИТУ В РЕАЛІЗАЦІЇ ВТОРИННОГО**  
**ОСТЕОПОРОЗУ У ХВОРИХ З КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ**  
**ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**  
**Харківський національний медичний університет, Україна**

Для досягнення мети було обстежено 110 пацієнтів на хронічний панкреатит, який у 70 випадках перебігав тлі артеріальної гіпертензії та у 40 мав ізольований характер. Вік хворих коливався в межах  $33,2 \pm 2,1$  (основна) та  $32,9 \pm 3,1$  років (порівняння); переважали жінки (72,9% і 70% відповідно). Група контролю - 78 практично здорових осіб аналогічного віку та статі. Діагностичний пошук передбачав дослідження клініко-анамнестичних характеристик хворих (тривалість захворювання, особливості перебігу, частота загострень, наявність переломів) та біохімічних показників метаболізму кісткової тканини: остеокальцину, загальної кісткової фосфатази та тартратрезистентної кислої фосфатази, визначення кореляційних зв'язків між цими показниками та встановлення передумов формування ускладнень. Встановлено, що при ізольованому перебігу хронічного панкреатиту виникає висока ( $R=0,60$ ) статистично значуща ( $p<0,01$ ) кореляція між рівнями остеокальцину та панкреатичної еластази-1. Доведено від'ємну статистично значущу ( $p<0,01$ ) кореляцію середньої сили ( $R=-0,49$ ) між вмістом тартратрезистентної кислої фосфатази та віком пацієнта у хворих з коморбідністю хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії виявлено зв'язок помірної сили між тартратрезистентною кислою фосфатазою та тривалістю артеріальної гіпертензії, який є статистично значущий ( $R=0,36$ ,  $p<0,01$ ). Рівні загальної кісткової фосфатази і тартратрезистентної кислої фосфатази в осіб основної

групи перевищували показники норми в 2,5 і 1,9 рази відповідно (КМУ;  $U = 866,0$ ;  $p < 0,01$ ), а в групі порівняння в 2,0 (загальна кісткова фосфатаза) і 1,3 (тартратрезистентно кисла фосфатаза) рази відповідно (КМУ;  $U = 821,0$ ;  $p < 0,01$ ), що дозволило констатувати розвиток остеопенічних станів. Тобто, поєднаний перебіг хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії є несприятливим тандемом у розвитку вторинного остеопорозу та підставою для раннього проведення остеопоротичного скринінгу.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, артеріальна гіпертензія, показники метаболізму кісткової тканини.

Робота виконана в контексті науково-дослідної роботи кафедри загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ «Клініко-патогенетичні, біохімічні та імунні властивості захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними і дисметаболічними артропатіями та шляхи їх медикаментозної корекції», № державної реєстрації 0116U004987.

**Вступ.** В останні роки спостерігається збільшення вторинних остеопоротичних змін у хворих з хронічними захворюваннями внутрішніх органів [1, 2]. Це призвело до значного зростання витрат системи охорони здоров'я на діагностику, лікування і реабілітацію таких пацієнтів. З огляду на досвід зарубіжних країн щодо створення систем скринінгу і програм профілактики з урахуванням ступеня ризику серцево-судинних та шлунково-кишкових ускладнень, можна сподіватися на ефективність подібних заходів і до остеопоротичних станів [3, 4]. Знання загальних закономірностей патогенезу цих захворювань дозволить розробити більш дієві заходи щодо профілактики таких ускладнень і, тим самим, покращення якості життя.

У літературі наведена низка досліджень, в яких було доведено високу поширеність артеріальної гіпертензії (АГ), хронічного панкреатиту (ХП) та вторинного остеопорозу (ОП). При чому, формування останнього не пов'язують з процесами старіння, а розглядають як нашарування спільних патогенетичних ланок ХП та АГ [5, 6]. Накопичені знання дозволяють говорити про означені захворювання як про «кальційзалежні хвороби». На даний час є підстави визнати існування загальних маркерів патології кісткової тканини як при серцево-судинних захворюваннях, так і хворобах травного тракту, внесок яких можна вважати частково доведеним або опосередковано свідчить про можливий взаємозв'язок [7, 8].

Усе це зумовлює необхідність більш детального вивчення наявності кореляційних зв'язків клінічного перебігу, біохімічних показників метаболізму кісткової тканини з характером абсорбціометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на сукупний перебіг ХП і АГ.

**Мета дослідження.** Метою роботи було визначення зв'язків між клінічною характеристикою хворих, даними анамнезу щодо наявності переломів кісток та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини при поєднаному перебігу хронічного панкреатиту (ХП) та артеріальної гіпертензії (АГ).

**Матеріали та методи дослідження.** До роботи було залучено дві групи хворих: основна - 70 пацієнтів з сукупним перебігом ХП і АГ та група порівняння - 40 осіб на ізольований ХП. Всі обстежувані пацієнти знаходились на диспансерному спостереженні в ННМК «Університетська клініка» ХНМУ та на стаціонарному лікуванні у відділенні соматичної патології. Склад груп не відрізнявся за віком  $33,2 \pm 2,1$  (основна) та  $32,9 \pm 3,1$  років (порівняння), статтю (жінки склали 72,9% і 70% відповідно) та тривалістю анамнезу на ХП, який коливався в межах 2 - 15 років з

інтерквартирним розмахом 4-7 (ІР) років та медіальною тенденцією 5 років. Артеріальну гіпертензію реєстрували від 3 до 17 років з ІК (4-8 років) та медіальною тенденцією 5 років.

Контрольні показники біохімічних досліджень були отримані при дослідженні 78 практично здорових осіб, репрезентативних основній групі за віком та статтю.

Діагноз АГ встановлювали з урахуванням рекомендацій Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESH) (2019); рекомендацій робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ (2018), з урахуванням класифікації ступеня та стадії АГ, ризику АГ.

Хронічний панкреатит верифікували за оцінкою скарг пацієнтів, даних анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, посилаючись на наказ МОЗ України №638 від 10.09.2014р.

Стан екскреторної функції ПЗ оцінювали за рівнем панкреатичної еластази-1 в сироватці крові пацієнтів. Визначення активності еластази-1 проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем фірми «ScheVo» (Німеччина), відповідно до доданої до набору інструкції на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Australia). Структурний стан ПЗ визначали при проведенні УЗ-дослідження. Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) надавали при визначенні рівню остеокальцину – імуноферментний метод з використанням комерційних тест-систем «IDS» виробництва фірми «ELISA» (США). Загальну (ЗКФ) й тартратрезистентну кислоту фосфатази (ТРКФ) визначали біохімічним методом за допомогою комерційних наборів фірми DAC – СпектроМед (Молдова) на біохімічному аналізаторі «ЛабЛайн-80» (Австрія).

Інструментальну діагностику остеопорозу здійснювали на ультразвуковому денситометрі або при рентгенологічному дослідженні - метод двухенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Для участі у дослідженні пацієнти підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні».

Статистична обробка результатів проводилася з використанням пакету програм STATISTICA. При аналізі таблиць спряженості визначали критерій Пірсона  $\chi$ -квадрат (КХП); для порівняння незв'язаних вибірок показників безперервної шкали використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні (КМУ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Усі пацієнти з підвищеним артеріальним тиском належали до II стадії та 2-го ступеню артеріальної гіпертензії з відносно м'яким перебігом захворювання. Середній систолічний АТ по групі дорівнював  $164 \pm 6,3$  мм рт.ст. та діастолічний –  $98,4 \pm 3,1$  мм рт.ст.

За рівнем панкреатичної еластази-1 ступінь тяжкості екскреторної недостатності ПЗ у хворих основної групи у 27 випадках (38,6%) відповідала легкої та у 43 (61,4%) середньої тяжкості. В групі порівняння цей розподіл дорівнював 15 (37,5%) та 25 (62,5%) відповідно.

Визначення зв'язків між клініко-анамнестичними характеристиками хворих та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини дало змогу довести, що в групі на ізольований ХП виявлено високу ( $R=0,60$ ) статистично значущу ( $p<0,01$ ) кореляцію між рівнями остеокальцину та

панкреатичної еластази-1. Тобто, зі збільшенням рівня остекальцину збільшується рівень еластази-1. В цій групі виявлено також від'ємну статистично значущу ( $p < 0,01$ ) кореляцію середньої сили ( $R = -0,49$ ) між вмістом ТРКФ та віком пацієнта. Тобто просліджується тенденція до зменшення рівня ТРКФ у пацієнтів більш старших вікових груп. У хворих з коморбідністю ХП та АГ усі виявлені зв'язки втрачаються, але з'являється статистично значущий помірної сили ( $R = 0,36$ ,  $p < 0,01$ ) зв'язок між ТРКФ та тривалістю АГ. Залежності від статі та біохімічних параметрів обох груп виявлено не було.

При аналізі частоти та характеру абсорбціометрично верифікованих порушень СФСКТ за даними DEXA було встановлено, що зміна мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) в основній групі хворих реєструвалася у 23 осіб: ознаки ОП були притаманні 11 хворим (15,7%), та остеопенії - 12 (17,1%). У групі порівняння ці показники були декілька меншими (**табл. 1**).

**Таблиця 1**

Частота та характер абсорбціометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ХП та при його поєднанні з АГ

Хворі, що були обстежені			Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA					
			Остеопенія		остеопороз		не порушений	
Кількість хворих	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група	70	100,0	12	17,1	11	15,7	47	67,2
Група порівняння	40	100,0	6	15	4	10	30	75

Для вивчення залежності між рівнями біохімічних маркерів і наявністю переломів у обстежених хворих, перш за все, визначали вміст показників остеокальцину, ЗКФ і ТРКФ, які були трансформовані в порядкові шкали шляхом зіставлення з референтними значеннями. Межами референтних значень вважали інтервали вимірювань у пацієнтів групи контролю (78 осіб). Так, інтервалом норми для остеокальцину вважали проміжок від 14,7 до 26,0 нг/мл, для ЗКФ 2,2-4,8 Од/л та ТРКФ 1,6-3,9 Од/л.

Надалі для кожного з пацієнтів було визначено співвідношення маркерного показника з референтними значеннями за шкалою «Н» - норма, «НН» - нижче за норму, «ВН» - вище за норму і визначено відсотковий склад цієї градації в кожній групі (табл. 2).

**Таблиця 2**

Розподіл хворих на ХП та при його поєднанні з АГ в залежності від вмісту остеокальцину

Шкала значення	Основна група (n=70)		Група порівняння (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
«ВН»	39	55,7	23	57,5
«Н»	27	38,6	15	37,5
«НН»	4	5,7	2	5

При цьому в кожній з підгруп переломи мали по одному пацієнту, що склало 7%, 4% та при «НН» шкалі - 50%. Такий розподіл мав статистично значимий характер (критерій «Хі» - квадрат Пірсона,  $p = 0,052$ ).

У хворих з коморбідністю ХП і АГ з урахуванням підгруп значення остеокальцину переломи були у 20 (51%), 14 (52%) та одного пацієнта (25%) відповідно. Однак такий розподіл не мав статистично значимого характеру. Показники загальної кислої фосфатази в групі хворих на ХП за шкалою вище норми (ВН) реєстрували у 95% випадків (38 осіб) та у 5% пацієнтів (2

особи) показник лежав в межах норми. При цьому переломи були в 3-х хворих (8%) з підгрупи «ВН». При поєднанні ХП і АГ показник ЗКФ був вище за норму в усіх випадках (70 осіб) та переломи в анамнезі були визначені у 35 хворих (50%). Однак, такий розподіл шкал ЗКФ в жодному випадку не мав статистично значимий характер.

Визначення вмісту ТРКФ в сироватці крові означених хворих дозволив встановити такий розподіл (табл. 3).

**Таблиця 3**

Показники тартратрезистентної кислої фосфатази у хворих з ізольованим ХП та при поєднанні з АГ

Шкала значення	Основна група (n=70)		Група порівняння (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
«ВН»	47	67,1	12	30
«Н»	18	25,7	20	50
«НН»	5	7,2	8	20

При цьому в кожній із зазначених підгруп пацієнтів на ізольований ХП переломи реєстрували тільки в одному випадку, що склало 8% при «ВН», 5% в підгрупі «Н» та 13% в підгрупі «НН», що не дозволило визначити статистично значимий характер.

При коморбідності ХП та АГ переломи в анамнезі реєстрували тільки у підгрупі «ВН» - 35 пацієнтів (74%); такий розподіл мав статистично значимий характер (критерій «Хі» - квадрат Пірсона,  $p = 0,0001$ ).

Таким чином, визначені рівні ЗКФ і ТРКФ перевищували показники норми в осіб основної групи в 2,5 і 1,9 рази (КМУ;  $U = 866,0$ ;  $p < 0,01$ ) та групі порівняння в 2,0 (ЗКФ) і 1,3 (ТРКФ) рази відповідно (КМУ;  $U = 821,0$ ;  $p < 0,01$ ), що дозволило констатувати розвиток остеопенічних станів. Тобто,



формування та перебіг хронічного панкреатиту як ізольовано, так і при поєднанні з артеріальною гіпертензією сприяє порушенню СФСКТ [9].

Поєднаний перебіг ХП та АГ є несприятливим тандемом у розвитку вторинного остеопорозу та їх коморбідність - підставою для раннього проведення остеопоротичного скринінгу [10].

**Висновки.** При коморбідності ХП та АГ спостерігається часте виникнення переломів кінцівок через ранні порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини.

У хворих на хронічний панкреатит відмічається позитивна кореляція між рівнями остеокальцину та панкреатичної еластази-1, що свідчить про зв'язок порушень зовнішньосекреторної функції підшлункової залози з розладами кісткового метаболізму.

При ізольованому перебігу хронічного панкреатиту, та при його поєднанні з артеріальною гіпертензією відбувається збільшення активності загальної кісткової фосфатази та тартратрезистентної кісткової фосфатази, що може бути використано в якості маркера формування синдрому остеопенії.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з розробкою методів діагностики, тактики ведення та прогнозування остеодефіциту у пацієнтів із сукупним перебігом хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії.

## References

1. Kendir C, van den Akker M, Vos R, Metsemakers J. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. Eur J Gen Pract. 2018; 24(1): 45-50. doi: 10.1080/13814788.2017.1398318
2. Pasiashvili LM, Viun TI, Viun S. Biochemical and genetic characteristics of secondary osteoporosis in patients with combined course of chronic

- pancreatitis and hypertensive disease. The scientific heritage. 2019; 40(2): 35-41.
3. Rodrigues-Pinto E, Caldeira A, Soares JB, Antunes T, Carvalho JR, Costa-Maia J, et al. Clube Portugues do Pancreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Etiology, Natural History, and Diagnosis (Part 1) GE Port. J Gastroenterol. 2019;26(5):346-55. doi: 10.1159/000497388
  4. Patent Ukrayiny UA 127204. Sposib likuvannya khvorykh na osteoartroz iz suputnim khronichnym pankreatytom [A method of treating patients with osteoarthritis with concomitant chronic pancreatitis] / Babinets LS, Mayevska TG, Galabitska IM, vynakhidnyky; patentovlasnyk DVNZ «Ternopil derzh med un-t im IYa Gorbachevskogo». 2018 Lyp 25.
  5. V'yun TI, Lazutkina OA. Sposib diagnostyky osteoporotychnykh staniv u khvorykh na khronichnyy pankreatyt poyednanogo z gipertonichnoyu khvoroboyu [Method for diagnosing osteoporotic conditions in patients with chronic pancreatitis combined with hypertension]. V: Pasiyeshvili LM, red. Universytetska klinika. Multymorbidnist i komorbidnist u poliprofilniy likarni. Materialy nauk-prakt konf z mizhnar uchastyu; 2019 berez 14; Kharkiv, Ukrayina. Kharkiv: Styl-Izdat; 2019. s. 28-30.
  6. Johnell O, Kanis JA, Oden A, De Laet C, Jönsson B. Mortality after osteoporotic fractures. Osteoporosis Int. 2018; 15: 38-42.
  7. Viun T, Pasiyeshvili LM. Pathogenetic links of the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease and their role in the formation of complications. Georgian Medical News. 2018; 10(283): 81-84.
  8. International Society for Clinical Densitometry. Indications for Bone Mineral Density (BMD) Testing. 2015 Official Positions – Adult [Internet]. Middletown: ISCD; 2015 [cited 2020 march 4]. Available from: <https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult>.

9. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet 2019; 393: 364-76. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
10. Bang D, Xu J, Keenan R, Pike V, Lehmann R, Tenner C, et al. Cardiovascular Disease Prevalence in Patients with Osteoarthritis, Gout, or Both. Bull Hosp Jt Dis. 2016; 74: 113-8.

УДК 616.71-007.234-078:[616.37-002.2+616.12-008.331.1]

**БИОМАРКЕРЫ ОСТЕОДЕФИЦИТА В РЕАЛИЗАЦИИ  
ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНЫМ  
ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

**Вьюн Т. И., Пасиешвили Л. М., Вьюн С. В., Марченко А. С., Карая А. В.**

**Резюме.** Для достижения цели было обследовано 110 пациентов с хроническим панкреатитом, который в 70 случаях был на фоне артериальной гипертензии и в 40 имел изолированный характер. Возраст больных колебался в пределах  $33,2 \pm 2,1$  (основная) и  $32,9 \pm 3,1$  лет (сравнение) преобладали женщины (72,9% и 70% соответственно). Группа контроля - 78 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола. Диагностический поиск предусматривал исследования клинико-анамнестических характеристик больных (длительность заболевания, особенности течения, частота обострений, наличие переломов) и биохимических показателей метаболизма костной ткани: остеокальцина, общей костной фосфатазы и тартратрезистентной кислой фосфатазы, определение корреляционных связей между этими показателями и установление предпосылок на формирование осложнений. Установлено, что при изолированном течении хронического панкреатита возникает высокая ( $R = 0,60$ ) статистически значимая ( $p < 0,01$ ) корреляция между

уровнями остеокальцина и панкреатической эластазы-1. Доказано отрицательную статистически значимую ( $p < 0,01$ ) корреляцию средней силы ( $R = -0,49$ ) между содержанием тартратрезистентной кислой фосфатазы и возрастом пациента у больных с коморбидностью хронического панкреатита и артериальной гипертензии, выявлена связь умеренной силы между тартратрезистентной кислой фосфатазой и продолжительностью артериальной гипертензии, которая является статистически значимой ( $R = 0,36$ ,  $p < 0,01$ ). Уровни общей костной фосфатазы и тартратрезистентной кислой фосфатазы у лиц основной группы превышали показатели нормы в 2,5 и 1,9 раза соответственно (КМУ;  $U = 866,0$ ;  $p < 0,01$ ), а в группе сравнения в 2,0 (общая костная фосфатаза) и 1,3 (тартратрезистентная кислая фосфатаза) раза соответственно (КМУ;  $U = 821,0$ ;  $p < 0,01$ ), что позволило констатировать развитие остеопенических состояний. То есть, коморбидное течение хронического панкреатита и артериальной гипертензии является неблагоприятным тандемом в развитии вторичного остеопороза и основанием для раннего проведения остеопоротического скрининга.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, артериальная гипертензия, показатели метаболизма костной ткани.

UDC 616.71-007.234-078:[616.37-002.2+616.12-008.331.1]

**BIOMARKERS OF OSTEO-DEFFICIENCY IN THE  
IMPLEMENTATION OF SECONDARY OSTEOPOROSIS IN  
PATIENTS WITH COMORBID COURSE OF CHRONIC  
PANCREATITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION**

**Viun T.I., Pasiashvili L.M., Viun S.V., Marchenko A.S., Karaya O.V.**

**Summary.** To achieve this goal, 110 patients were examined for chronic pancreatitis, which in 70 cases was on the background of hypertension and in 40

was isolated. The age of patients ranged from  $33.2 \pm 2.1$  (main group) and  $32.9 \pm 3.1$  years (comparison group); women predominated (72.9% and 70%, respectively). The control group includes 78 healthy people of the same age and sex. Diagnostic search involved the study of clinical and anamnestic characteristics of patients (duration of the disease, features of the course, frequency of recrudescence, fractures) and biochemical parameters of bone metabolism: osteocalcin, total bone phosphatase and tartrate-resistant acid phosphatase and the establishment of correlations formation of complications. It was found that in the isolated course of chronic pancreatitis there is a high ( $R = 0.60$ ) statistically significant ( $p < 0.01$ ) correlation between the levels of osteocalcin and pancreatic elastase-1. A negative statistically significant ( $p < 0.01$ ) correlation of the mean strength ( $R = -0.49$ ) between the content of tartrate-resistant acid phosphatase and the age of the patient in patients with comorbidity of chronic pancreatitis and hypertension revealed a relationship of moderate strength between tartrate-resistant phosphatase and duration of hypertension, which is statistically significant ( $R = 0.36$ ,  $p < 0.01$ ). The levels of total bone phosphatase and tartrate-resistant acid phosphatase in the main group exceeded the norm by 2.5 and 1.9 times, respectively (CMU;  $U = 866.0$ ;  $p < 0.01$ ), and in the comparison group by 2.0 (total bone phosphatase) and 1.3 (tartrate-resistant acid phosphatase) times, respectively (CMU;  $U = 821.0$ ;  $p < 0.01$ ), which allowed to state the development of osteopenic conditions. That is, the combined course of chronic pancreatitis and hypertension is an unfavorable tandem in the development of secondary osteoporosis and the basis for early osteoporotic screening.

**Keywords:** chronic pancreatitis, hypertension, bone metabolism.