



Л. М. Пасієшвілі, Н. М. Железнякова,
Т. І. В'юн, О. В. Карая, С. В. В'юн
Харківський національний медичний університет

Метаболічна активність остеобластів кісткової тканини у хворих на хронічний панкреатит

Мета — дослідити вміст і роль остеокальцину у хворих на хронічний панкреатит, визначити залежність змін цього показника від гена рецепторів вітаміну D.

Матеріали та методи. Обстежено 70 пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП), які утворили основну групу. Серед обстежених переважали жінки (46, або 66,4%). Вік хворих — від 29 до 43 років, середній вік — $(33,2 \pm 2,1)$ року. До контрольної групи залучено 78 практично здорових осіб. Групи були порівнянні за віком та співвідношенням статей. Діагностичний пошук передбачав дослідження поліморфізму гена рецепторів вітаміну D (*VDR*) та біохімічного маркера кісткової тканини — остеокальцину. Вивчено можливий їхній вплив на перебіг захворювання та формування ускладнень.

Результати. При визначенні поліморфізму гена *VDR* виявлено статистично значущу відмінність у розподілі алелів гена ($\chi^2 = 30,08$, $df = 4$; $p < 0,01$). За результатами генетичного тестування обидві групи пацієнтів розподілили на три підгрупи: 1-ша підгрупа (носії *bb*-генотипу), 2-га підгрупа (носії *Bb*-генотипу), 3-тя підгрупа (носії *BB*-генотипу). У контрольній групі розподіл був таким: 27 (38,6%), 34 (48,6%) та 9 (12,8%) осіб, в основній групі — 13 (18,5%), 30 (42,8%) і 27 (38,7%) осіб. За наявності ХП відбулася зміна розподілу алелів у бік генотипу *BB* гена *VDR*, який асоціювався з вищим ризиком виникнення остеопорозу. Переломи кісток в анамнезі мали 35 (50,0%) пацієнтів з ХП і 3 (3,8%) особи з контрольної групи ($p < 0,01$). При ХП вміст остеокальцину в середньому становив $(22,20 \pm 2,53)$ нг/мл, нормальні значення мали 27 (38,6%) хворих, з них у 15 (55,6%) виявлено генотип *Bb*, у 7 (25,9%) — генотип *BB*, у 5 (18,5%) — генотип *bb*. Зниження рівня остеокальцину нижче за норму (до $(12,7 \pm 1,87)$ нг/мл) зареєстровано у 4 (5,7%) хворих, з них у 2 (50,0%) виявлено генотип *BB*, у 1 (25,0%) — генотип *Bb*, ще в 1 (25,0%) — генотип *bb*. Вищий за норму вміст остеокальцину ($(45,1 \pm 23,24)$ нг/мл) зафіксовано у 39 (55,7%) хворих основної групи, з них 18 (43,6%) мали генотип *BB*, 14 (35,9%) — генотип *Bb*, 7 (20,5%) — генотип *bb*.

Висновки. Перебіг ХП у більшості випадків супроводжується збільшенням вмісту остеокальцину, який можна розглядати як показник порушення мінеральної щільності кісткової тканини. У хворих на ХП реєструють зміни у співвідношенні генотипів гена *VDR*, що дає підставу припустити порушення всмоктування вітаміну D через генетичні аберації. У більшості хворих на ХП за наявності несприятливого генотипу (*BB*) гена *VDR* спостерігається збільшення вмісту остеокальцину, що можна пояснити одним зі шляхів формування остеопоротичних станів — порушенням диференціації остеобластів. Хронічний панкреатит можна розглядати як несприятливу нозологію, яка провокує втручання у кістковий метаболізм з великою ймовірністю формування остеопоротичних станів, що потребує ранньої діагностики та профілактики ускладнення.

Ключові слова: хронічний панкреатит, остеопороз, поліморфізм рецепторів гена *VDR*, остеокальцин.

© 2023 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 15/05/2023. Прийнято до друку • Accepted 20/06/2023

Контактна інформація

Пасієшвілі Людмила Михайлівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри загальної практики — сімейної медицини та внутрішніх хвороб.
E-mail: pasiyeshvili@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0001-7527-782X>

Хронічні захворювання травного тракту завжди привертали увагу більшості клініцистів, що зумовлено не лише їхньою великою поширеністю, хвилеподібним перебігом з частим виникненням загострення, економічними втратами через призначення дорогих препаратів та непрацездатність, а також формуванням непередбачених ускладнень. Часто їхній перебіг асоціюється з імовірністю розвитку іншого захворювання, що спричинить появу додаткових скарг і потребуватиме корекції терапевтичних заходів, впливатиме на якість життя та його тривалість. До таких ускладнень належать остеопоротичні стани, виникнення яких пов'язують не лише із віковими змінами в організмі, гендерними особливостями та професійними негараздами, а й з деякими захворюваннями навіть у молодому віці [3].

Існує велика кількість хронічних захворювань внутрішніх органів, перебіг яких супроводжується порушеннями кальцієвого обміну та характеризується зменшенням кісткової маси, змінами її мікроархітекtonіки, збільшенням її крихкості та, як наслідок, зростанням ризику переломів. Так звані кальційзалежні захворювання через різні механізми залучення в кальцієвий метаболізм (недостатнє надходження кальцію в організм та/або підвищене його споживання та/або підвищене виведення з організму) призводять до формування «додаткового» ускладнення — остеопорозу (ОП) [12]. Одним із таких захворювань є хронічний панкреатит (ХП).

Проблема ОП має важливе значення через високу поширеність, тяжкі соціальні наслідки та безсимптомний перебіг. За даними ВООЗ, ОП посідає 4-е місце серед неінфекційних захворювань (після серцево-судинних хвороб, онкологічної патології та цукрового діабету) [5]. Так, кожні 3 с у світі відбувається остеопоротичний перелом, а, починаючи з 50 років, у кожної другої жінки і кожного п'ятого чоловіка протягом решти життя виникнуть переломи [15].

У зв'язку зі збільшенням тривалості життя та пов'язаним із цим старінням населення кількість остеопоротичних переломів у світі має тенденцію до зростання. Прогнозують, що до 2025 р. поширеність інвалідності лише внаслідок переломів кісток кульшового суглоба становитиме близько 2,6 млн випадків, а кількість летальних наслідків після перелому стегна — близько 700 тис. на рік [5].

З огляду на медичну й соціальну значущість остеопорозу основними напрямками профілактики та діагностики захворювання є виявлення пацієнтів із чинниками ризику, пошук маркерів метаболізму кісткової тканини й запобігання остеопоротичним переломам [2, 10].

Активний діагностичний пошук маркерів метаболізму кісткової тканини дав змогу виділити головний неколагеновий білок кісткового матриксу — остеокальцин (ОК). Це основний вітамін К-залежний білок, який розглядають як найінформативніший маркер формування кісток. Він зв'язує кальцій і гідроксиапатити. Остеокальцин синтезується остеобластами та одонтобластами кісткової тканини на пізніх етапах їхнього дозрівання, тому його концентрацію у крові розглядають як індикатор диференціації остеобластів [6]. Основна частина синтезованого білка входить до складу позаклітинного матриксу кісткової тканини, який мінералізується з утворенням нової кістки, а частина, що залишилася, потрапляє у кровообіг [4]. При резорбції кісткової тканини під впливом остеокластів ОК вивільняється з кісткового матриксу і потрапляє у кров у вигляді неімунних фрагментів, які виводяться нирками як метаболіти γ -карбоксиглутамінової кислоти (Gla), тому рівень ОК у крові залежить від функціонального стану нирок.

Експресію ОК моделюють паратиреоїдний гормон та інші чинники, з яких особливу увагу приділяють вітамінам D і A [8, 9].

Вітамін D — це жиророзчинний прогормон, який важливий для підтримки концентрації кальцію та фосфору, необхідних для мінералізації кісток. Є дві форми вітаміну D: вітамін D₂ (ергокальциферол) і D₃ (холекальциферол). Після перебування на сонці шкіра синтезує вітамін D₃, також він може бути отриманий з тваринних джерел, тоді як вітамін D₂ — синтетична форма, яка часто міститься у рослинній їжі. Основною роллю вітаміну D вважають усмоктування з кишечника кальцію (участь у гомеостазі кальцію в організмі), який необхідний для мінералізації кісток, ремоделювання та підтримка кісткової тканини [7, 11].

Установлено, що вітамін D не лише впливає на функцію кісток, а й значною мірою — на проліферацію та диференціювання клітин усього організму. Вітамін D є регулятором експресії генів і передачі сигналу практично в усіх тканинах. В епітеліальних клітинах вітамін D, зв'язуючись з рецептором вітаміну D (VDR), сприяє захисту клітин від ендогенних і екзогенних стресів [14].

Багато клінічних спостережень показують, що генетичне тло людини відіграє важливу роль у визначенні ефективності діагностики та лікування захворювань. Попередньо нами встановлено, що формування ОП у пацієнтів з ХП залежить від певних генотипів. Одним із таких генів є ген VDR [1, 12, 13]. Можна припустити, що існує залежність між секрецією неколагенового білка кісткового матриксу ОК і абераціями гена VDR.

Мета роботи — дослідити вміст і роль остеокальцину у хворих на хронічний панкреатит, визначити залежність змін цього показника від гена рецепторів вітаміну D.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 70 пацієнтів із ХП. Серед обстежених переважали жінки (46, або 66,4%). Вік хворих — від 29 до 43 років, середній вік — $(33,2 \pm 2,1)$ року. До контрольної групи залучено 78 практично здорових осіб. Групи були порівнянні за віком та співвідношенням статей, що дало змогу зіставляти отримані результати.

Діагноз ХП установлювали на підставі скарг пацієнтів, даних анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження відповідно до наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. і наказу № 638 від 10.09.2014 р.

Визначення поліморфізму гена *VDR* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального часу з використанням набору фірми «Літех» і флуоресцентних міток за допомогою шестиканального аналізатора Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралія).

Вміст остеокальцину в сироватці крові оцінювали імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем IDS (ELISA, США) за допомогою імуноферментного аналізатора «Labline-90» (Австрія).

Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) визначали методом DEXA на апараті Hologic Explorer QDRW Series Bone Densitometer (США).

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням пакета програм Statistica. При аналізі таблиць сполученості визначали критерій Пірсона (χ^2), для порівняння незв'язаних вибірок показників безперервної шкали використовували непараметричний критерій Манна — Уїтні.

Результати та обговорення

Для вивчення залежності між рівнями біохімічних маркерів та наявністю переломів у хворих на ХП проведено оцінку вмісту ОК. Зазначені показники були трансформовані у порядкові шкали шляхом зіставлення з референтними значеннями. Референтними значеннями вважали діапазон показників у пацієнтів контрольної групи — від 14,7 до 26,0 нг/мл. Зіставляли показники, отримані в основній групі, з референтними значеннями за шкалою: норма, нижчий за

норму і вищий за норму. Визначали частоту цих градацій в основній групі.

Вміст ОК був вищим за норму (35,4 (30,6; 56,1) нг/мл) у 39 (55,7%) осіб, але в жодному випадку значного перевищення не спостерігали. У 27 (38,6%) пацієнтів цей показник був у межах норми (23,1 (20,2; 24,2) нг/мл), у 4 (5,7%) — нижчим за норму (13,3 (11,6; 13,8) нг/мл). Різниця за вмістом ОК в основній групі не була статистично значущою. Однак з анамнезу відомо, що серед хворих з показником, що перевищував норму, переломи мали місце у 20 (51,0%) випадках, серед хворих з нормальними показниками — у 14 (52,0%), серед хворих з показником нижче за норму — в 1 (25,0%).

Ми звернули увагу на той факт, що у хворих на ХП при вмісті ОК, який відповідає нормі, переломи були наявні в анамнезі у 14 випадках, тобто можна припустити, що за тривалого перебігу ХП активуються механізми, які контролюють МЩКТ. Це стало підставою для визначення поліморфізму гена *VDR*.

Нині ген *VDR* разом з 8 генами відносять до так званих генів-кандидатів остеопоротичних змін. Припускають, що одним з чинників формування змін МЩКТ є мутації у генах-кандидатах, що при поєднанні з екзогенними та ендогенними несприятливими чинниками за різних нозологічних форм може призводити до розвитку метаболічних порушень у кістковій тканині. Вивчення розподілу поліморфізму гена *VDR* та його впливу на формування остеопоротичних станів дасть змогу визначити групи ризику виникнення зазначеного ускладнення [13].

При визначенні поліморфізму гена *VDR* виявлено статистично значущу залежність у розподілі алелів гена ($\chi^2 = 30,08$, $df = 4$; $p < 0,01$). За результатами генетичного тестування обидві групи пацієнтів розділили на три підгрупи: 1-ша підгрупа (носії bb-генотипу), 2-га підгрупа (носії Bb-генотипу), 3-тя підгрупа (носії BB-генотипу). У контрольній групі розподіл був таким: 27 (38,6%), 34 (48,6%) та 9 (12,8%) осіб, в основній групі — 13 (18,5%), 30 (42,8%) і 27 (38,7%) осіб (рисунок). Таким чином, за наявності ХП відбувся кількісний та відсотковий перерозподіл алелів у бік генотипу BB гена *VDR*, який асоційований з вищим ризиком виникнення остеопорозу.

Зіставлення генотипів гена *VDR* із клінічною симптоматикою захворювання виявило, що за наявності генотипу BB у пацієнтів із ХП спостерігали виразніший диспепсичний синдром: нудота натще (у 27,1% осіб), здуття живота у другій половині дня (у 54,3%), збільшення частоти

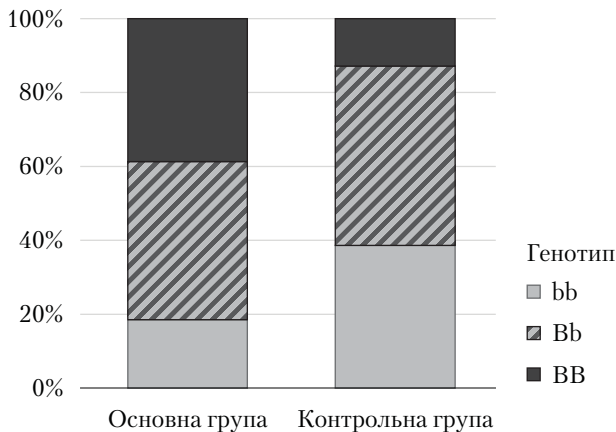


Рисунок. Розподіл поліморфних варіантів гену рецептора вітаміну D у групах пацієнтів

випорожнення до 2–3 разів на добу (у 38,6%), бурчання в животі (у 41,4%). Більше половини осіб мали середній ступінь тяжкості екскреторної недостатності (37 (52,9%)). Таким чином, прогресування тяжкості процесу супроводжувалося зміною розподілу алелів у бік BB-генотипу.

Наявність переломів кісток в анамнезі виявлено у 35 (50%) пацієнтів із ХП та 3 (3,8%) осіб з контрольної групи ($\chi^2 = 20,81$; $p < 0,01$).

З огляду на несприятливий клінічний перебіг ХП у хворих за наявності генотипу BB вивчено залежність між рівнем ОК і цим генотипом гену *VDR*.

При ХП вміст ОК у середньому у групі становив $(22,20 \pm 2,53)$ нг/мл. Його нормальні значення мали 27 (38,6%) хворих, з них 15 (55,6%) мали генотип Bb, 7 (25,9%) – генотип BB, 5 (18,5%) – генотип bb. Зниження рівня ОК нижче за норму

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – Л. М. П., Н. М. Ж.; збір та опрацювання матеріалу – Т. І. В., С. В. В.; написання тексту – Л. М. П., Т. І. В., О. В. К.; редактування – Т. І. В., О. В. К.

Список літератури

1. В'юн ТП, Пасієшвілі ЛМ, В'юн СВ, Марченко АС, Карая ОВ. Біомаркери остеопорозу в реалізації вторинного остеопорозу у хворих з коморбідним перебігом хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(4):16–20. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.4.16>.
2. Abouzid M, Karazniewicz-Lada M, Glowka F. Genetic Determinants of Vitamin D-Related Disorders; Focus on Vitamin D Receptor. *Curr Drug Metab*. 2018;19(12):1042-1052. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180723143552>.
3. Babinets LS, Halabitska IM, Borovyk IO, Redkva OV, Sasyk HM. The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis. *Wiad Lek*. 2020;73(10):2238-2240. <https://doi.org/10.36740/wiek202010125> PMID: 33310955.
4. Bang D, Xu J, Keenan R, et al. Cardiovascular Disease Prevalence in Patients with Osteoarthritis, Gout, or Both. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2016 Jun;74(2):113-8. PMID: 27281314.
5. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):364-376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3) PMID: 30696576.
6. Halabitska I, Babinets L, Kotsaba Y. Pathogenetic features of comorbidity of primary osteoarthritis and diseases with exocrine pancreatic insufficiency. *Georgian Med News*. 2021 Dec;(321):57-62. PMID: 35000909.
7. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*. 2013 Feb;92(2):77-98. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9619-0>.
8. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Ross AC, Taylor CL,

- Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828.
9. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013 Feb;24(2):567-80. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2224-2> Epub 2012 Dec 4.
 10. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, et al. Rang & Dale's Pharmacology. 10th Edition - April 17, 2023. P. 872. eBook ISBN: 9780323873987.
 11. Van der Burgh AC, de Keyser CE, Zillikens MC, Stricker BH. The Effects of Osteoporotic and Non-osteoporotic Medications on Fracture Risk and Bone Mineral Density. *Drugs.* 2021 Nov;81(16):1831-1858. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01625-8> Epub 2021 Nov 1.
 12. Viun T, Pasiyeshvili L. Pathogenetic links of the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease and their role in the formation of complications. *Georgian Med News.* 2018 Oct;(283):81-84. PMID: 30516499.
 13. Viun T. Genetic determinants of osteoporotic risk in calcium-dependent diseases – chronic pancreatitis and hypertensive disease. *Inter Collegas.* 2019 Apr;23;6(1):43-9. <https://doi.org/10.35339/ic.6.1.43-49>.
 14. Voronina S, Sherwood M, Barrow S, Dolman N, Conant A, Tepikin A. Downstream from calcium signalling: mitochondria, vacuoles and pancreatic acinar cell damage. *Acta Physiol (Oxf).* 2009 Jan;195(1):161-9. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2008.01931.x> PMID: 18983443.
 15. Zhang L, Yin X, Wang J, et al. Retraction Note: Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2021 Apr 21;11(1):9030. doi: 10.1038/s41598-021-88654-1. PMID: 33883680; PMCID: PMC8060401.

L. M. Pasiyeshvili, N. M. Zhelezniakova, T. I. Viun, O. V. Karaya, S. V. Viun
Kharkiv National Medical University

Metabolic activity of bone tissue osteoblasts in patients with chronic pancreatitis

Objective — to investigate the level and role of osteocalcin in patients with chronic pancreatitis, to determine the dependence of changes in this indicator on the vitamin D receptor gene.

Materials and methods. Examinations involved 70 patients with chronic pancreatitis (CP), who formed the main group. Women (46 or 66.4%) prevailed in this group. The age of the patients was from 29 to 43 years, the mean age 33.2 ± 2.1 years. Control group consisted of 78 practically healthy subjects. The groups were comparable in terms of age and gender ratio. The diagnostic search included the study of the polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene and the biochemical marker of bone tissue, osteocalcin. Their possible effects on the course of the disease and the formation of complications have been investigated.

Results. In the process of determining the VDR gene polymorphism, the significant difference was found in the distribution of gene alleles ($\chi^2 = 30.08$, $df = 4$; $p < 0.01$). According to the results of genetic testing, both groups of patients were divided into three subgroups: 1st subgroup (bb-genotype carriers), 2nd subgroup (Bb-genotype carriers), 3rd subgroup (BB-genotype carriers). In the control group, the distribution was as follows: 27 (38.6%), 34 (48.6%) and 9 (12.8%) patients, in the main group — 13 (18.5%), 30 (42.8%) and 27 (38.7%) patients. With the presence of CP, there was a change in the distribution of alleles towards the BB genotype of the VDR gene, which was associated with a higher risk of osteoporosis. 35 (50.0%) patients with CP and 3 (3.8%) individuals from the control group had a history of bone fractures ($p < 0.01$). In CP, the average osteocalcin level was 22.20 ± 2.53 ng/ml, 27 (38.6%) patients had normal levels, 15 (55.6%) of them had the Bb genotype, 7 (25.9%) — genotype BB, in 5 (18.5%) — genotype bb. A decrease in the level of osteocalcin below the norm (to 12.7 ± 1.87 ng/ml) was registered in 4 (5.7%) patients, of which 2 (50.0%) had the BB genotype, 1 (25.0%) — Bb genotype, another 1 (25.0%) — bb genotype. A higher than normal level of osteocalcin (45.1 ± 23.24 ng/ml) was recorded in 39 (55.7%) patients of the main group, of which 18 (43.6%) had the BB genotype, 14 (35.9%) — Bb genotype, 7 (20.5%) — bb genotype.

Conclusions. The course of CP in most cases is accompanied by an increase in osteocalcin levels, which can be considered as an indicator of a violation of the mineral density of bone tissue. Changes in the ratio of genotypes of the VDR gene are registered in patients with CP, which gives reason to assume a violation of the absorption of vitamin D due to genetic aberrations. In the majority of patients with CP, in the presence of an unfavorable genotype (BB) of the VDR gene, an increase in the content of osteocalcin is observed, which can be explained by one of the ways of the formation of osteoporotic conditions — a violation of the differentiation of osteoblasts. Chronic pancreatitis can be considered as an unfavorable nosology that provokes interference in bone metabolism with a high probability of formation of osteoporotic conditions, which requires early diagnosis and prevention of complications.

Keywords: chronic pancreatitis, osteoporosis, VDR gene receptor polymorphism, osteocalcin.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Пасієшвілі ЛМ, Железнякова НМ, Віун ТІ, Карая ОВ, Віун ВС. Метаболічна активність остеобластів кісткової тканини у хворих на хронічний панкреатит. *Сучасна гастроентерологія.* 2023;4:34-38. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-34>.

Pasiyeshvili LM, Zhelezniakova NM, Viun TI, Karaya OV, Viun SV. Metabolic activity of bone tissue osteoblasts in patients with chronic pancreatitis. *Modern Gastroenterology (Ukraine).* 2023;4:34-38. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-34>. Ukrainian.