

УДК: [616.37-002-036.12+616.12-008.331.1]-078: 57.088.7: 575.174.015.3

ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Пасиешвили Л.М., Вьюн Т.И.

Харьковский национальный медицинский университет, (61022, Харьков, Украина)

CHROMOSOME ABERRATION AS A POSSIBLE MECHANISM OF EARLY COMPLICATIONS IN THE COMBINED COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS AND HYPERTENSIVE DISEASE

Pasiashvili L.M., Viun T.I.

Kharkiv National Medical University (61022, Kharkiv, Ukraine)

Для цитирования: Пасиешвили Л.М., Вьюн Т.И. Хромосомные aberrации как возможный механизм ранних осложнений при сочетанном течении хронического панкреатита и гипертонической болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 64–68.

For citation: Pasiashvili L.M., Viun T.I. Chromosome aberration as a possible mechanism of early complications in the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9): 64–68.

Пасиешвили Людмила Михайловна
Pasiashvili Ludmila M.
pasiyeshvili@gmail.com

Пасиешвили Людмила Михайловна — заведующая кафедрой общей практики — семейной медицины и внутренних болезней, профессор, д.м.н.

Вьюн Татьяна Ивановна — кафедра общей практики — семейной медицины и внутренних болезней, аспирант
Pasiashvili L.M. — Head of the Department of General Practice — Family Medicine and Internal Medicine, Professor, MD
Viun T.I. — Department of General Practice — Family Medicine and Internal Medicine, Post-graduate

Вьюн Татьяна Ивановна
Viun T.I.
viun.tatiana@gmail.com

Резюме

Цель исследования: установить диагностическое и прогностическое значения хромосомных aberrаций в гене рецепторов витамина D при сочетанном течении хронического панкреатита и артериальной гипертензии.

Материалы и методы: для проведения исследования было сформировано две группы больных — основная — 70 пациентов с хроническим панкреатитом и артериальной гипертензией и группа сравнения — 40 лиц с изолированным течением хронического панкреатита.

Результаты: Установлено преобладание В-аллельного полиморфизма указанного гена. Коморбидность хронического панкреатита и артериальной гипертензии в 51,4% случаев происходит на фоне ВВ-генотипа полиморфизма гена VDR, что дает основание предполагать раннее развитие осложнений. При В-аллельном полиморфизме гена VDR создаются благоприятные условия для развития остеопенических состояний (32,9%), что обуславливает их раннюю диагностику и лечение.

Ключевые слова: хронический панкреатит, артериальная гипертензия, полиморфизм гена VDR, остеопороз

Summary

The aim of the research: to establish diagnostic and prognostic values of chromosomal aberrations in the gene of vitamin D receptors in the combined course of chronic pancreatitis and arterial hypertension.

Materials and methods: For this research, two groups of patients were created — the main one — 70 patients with chronic pancreatitis and arterial hypertension and a comparison group — 40 persons with isolated course of chronic pancreatitis.

Results: The prevalence of B-allelic polymorphism of this gene was established. The comorbidity of chronic pancreatitis and arterial hypertension in 51.4% of cases occurs against the pathological (BB-genotype) polymorphism of the VDR gene, which means early development of complications. With B-allelic polymorphism of the VDR gene, favorable conditions for the development of osteopenic conditions (32.9%) are created, which causes their early diagnosis and treatment.

Key words: chronic pancreatitis, arterial hypertension, polymorphism of VDR gene, osteoporosis

Введение

На рубеже XX-XXI веков частота встречаемости достаточно большого количества хронических неспецифических заболеваний внутренних органов позволила рассматривать их в контексте эпидемий. Постоянный прирост заболеваемости, значительная распространенность в большинстве развитых стран, влияние их на качество жизни и, порой, ее продолжительность, позволяет говорить о них, как болезнях цивилизации. Структуризация ряда заболеваний с учетом показателя DALY (2009) свидетельствует о том, что практически 50% его величины относится к восьми ведущим факторам риска, а, именно: артериальной гипертензии — АГ (12,8%), курению (8,7%), гипергликемии (5,8%), малоподвижному образу жизни (5,5%), избыточной массе тела (4,8%), гиперхолестеринемии (4,5%), злоупотреблению алкоголем (3,8%), недостаточному употреблению овощей и фруктов (3,9%) [1]. При этом, каждый из представленных факторов, объединен, как минимум, с двумя ведущими заболеваниями. В тоже время, каждое распространенное заболевание связано с двумя и больше факторами риска [2].

Распространенность АГ в Европе составляет около 30% в общей популяции. В Украине такие пациенты перешагнули черту в 12 млн. и отмечается их прогрессивное увеличение. В рекомендациях Европейского общества кардиологов отмечено, что АГ является высоко гетерогенным заболеванием с мультифакторной этиологией и полигенными изменениями [3,4]. Т.е. ее течение и прогрессирование можно рассматривать как наличие большого числа мутаций в генах, которые кодируют основные системы контроля артериального давления [5,6]. В таком случае, наличие артериальной гипертензии и как самостоятельного заболевания, определяющего не только структуру сердечно-сосудистого риска, но и раннее формирование осложнений, в сочетании с другими заболеваниями внутренних органов может усугублять их течение.

Среди таких заболеваний рассматривают хронический панкреатит (ХП), который, также с учетом представленных факторов риска, может «претендовать» на место в тандеме с АГ. Его распространенность в странах Европы достигла величины в 25 случаев на 100 тыс. населения, в то время как в Украине этот показатель значительно превышает приведенный [7,8]. По-видимому, разговор идет о гипердиагностике данного заболевания, хотя отмечено увеличение пациентов с высоким уровнем употребления алкоголя, несбалансированным питанием, низким социально — экономическим уровнем жизни [9,10]. Темпы роста частоты заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) являются наибольшими в ряду показателей всех заболеваний

пищеварительного тракта. Так, за последние 7 лет распространенность их увеличилась на 118,6%, а заболеваемость — на 91,5%. Т.е. В Украине за последние 10 лет уровень заболеваемости ХП в популяции лиц молодого возраста увеличился почти в 4 раза [11,12].

Системный сосудистый спазм, который характерен для АГ, повышение активности провоспалительных цитокинов, как маркеров воспаления в органе (поджелудочной железе) и сосудистой стенке (АГ), курение, повышенный индекс массы тела, злоупотребление алкоголем и ряд других факторов, этиологически и патогенетически могут стать причиной объединения двух заболеваний [13]. А с учетом распространения ХП и АГ можно считать их коморбидность обусловленной.

Немаловажное значение в таком соединении и возможности развития ранних осложнений отводится нарушением макроэлементного состава организма, а, именно, кальциевому обмену. И хронический панкреатит, и АГ, рассматривают как кальций-зависимые заболевания [14,15]. Предполагается, что в основе нарушений кальциевого обмена у пациентов с АГ лежит генетический дефект на уровне гена ангиотензин-превращающего фермента. Развивающиеся изменения в клеточной мембране сопровождаются потерей калия и накоплением натрия и кальция внутри клетки. Избыток кальция приводит к повышению тонуса сосудов и их чувствительности к катехоламинам. Гиперреактивность сосудистой стенки приводит к изменению реологических свойств крови и обуславливает развитие гиперлипидемии. Этот механизм обеспечивает длительное повышение артериального давления [16].

В случае формирования хронического панкреатита нарушения в обмене кальция приводят к нарушению синтеза ферментов поджелудочной железы, а при изменениях в кровоснабжении органа (системный спазм при АГ) способствуют ишемии органа и повышенному выделению провоспалительных цитокинов [17]. Можно предположить, что при сочетании ХП и АГ создается порочный круг, «представителями» которого являются сосудистые нарушения, активность воспалительного звена иммунитета, разворачивающиеся на фоне факторов риска (алкоголь, курение, нарушения диеты и др. Т.е. не только распространенность данных заболеваний обуславливает их сочетание, но и ряд однонаправленных механизмов формирования. В тоже время разноплановость патогенеза с включением одинаковых механизмов на фоне предрасполагающих факторов, может привести к раннему развитию осложнений.

Цель работы

Установить диагностическое и прогностическое значения хромосомных aberrаций в гене рецепторов

витамина D при сочетанном течении хронического панкреатита и артериальной гипертензии.

Материалы и методы исследования

Для проведения настоящего исследования было сформировано две группы больных — основная — 70 пациентов с хроническим панкреатитом и артериальной гипертензией и группа сравнения — 40 лиц с изолированным течением хронического панкреатита. Состав групп не отличался по возрасту $33,2 \pm 2,1$ (основная) и $32,9 \pm 3,1$ лет (сравнения) и полу (женщины составили 72,9% и 70% соответственно). Длительность анамнеза по ХП находилась в диапазоне 2-15 лет, по АГ — 3-18 лет. В 27 случаях АГ предшествовала ХП, у 19 пациентов — дебютировал ХП. Остальные 24 пациента не смогли определиться с предшествующим заболеванием.

С учетом рекомендаций Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) (2009), а также классификации степени и стадии АГ и стратификации риска для оценки прогноза АГ, все пациенты основной группы имели АГ II стадии, 2 степени.

Хронический панкреатит в группах обследованных соответствовал активной стадии заболевания с нарушением экскреторной функции органа по данным фекального теста с использованием

эластазы-1. Пациенты с инкреторными нарушениями в ПЖ к работе не привлекались.

Проведенная УЗ 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.

Полиморфизм гена рецепторов витамина D (VDR с.IVS7 +283 G>A) изучали при проведении полимеразной цепной реакции с использованием наборов фирмы «Литех» (Россия) в режиме реального времени на шестиканальном анализаторе Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia).

Для получения контрольных результатов генетических исследований была сформирована группа из 70 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола.

Результаты исследования обрабатывали методом анализа таблиц связи с использованием пакета программ Statistica. Статистическую значимость результатов оценивали с помощью критерия Пирсона χ -квадрат (X²).

Результаты и их обсуждение

Все пациенты с ХП имели нарушения экскреторной функции ПЖ, соответствующее легкой (27 — 38,6% в основной группе и 15 — 37,5% — группе сравнения) или средней степени тяжести (43 — 61,4% и 25 — 62,5% соответственно).

Учитывая роль витамина D в организме — в его присутствии происходит всасывание кальция в кишечнике, — повсеместный его недостаток в пищевом рационе, а также наличие кальций-зависимых заболеваний (АГ и ХП), одним из этапов обследования таких больных было проведение скрининга на формирование остеопенических состояний. Так, проведенное денситометрическое исследование показало, что из 110 пациентов с ХП изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) регистрировалось в 33 случаях (30%). При этом в основной группе признаки остеопороза (ОП) 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 тоже время анализ данных анамнеза показал, что как в основной группе лиц, так и в группе сравнения, пациенты указывали на перенесенные переломы конечностей (29—41,4%) и 4 (10%) соответственно. Однако данная статистика не всегда сочеталась с показателями МПКТ, а именно, изменения в основной группе лиц при денситометрическом исследовании встречались реже — 23 против 29. По-видимому, данное расхождение явилось результатом особенности обследуемого контингента — молодые люди с подвижным образом жизни и, следовательно, возможными травматическими ситуациями.

В качестве гена-маркера ОП нами были проанализированы хромосомные aberrации в гене

рецепторов витамина D — VDR типа B/b. Выбор данного гена был обусловлен рядом причин. Во-первых, данный ген рассматривают в контексте 9 генов, ассоциированных с остеопорозом, т.к. установлено, что полиморфизм этих генов превышает риск развития данного заболевания [18]. Во-вторых, как и ионы кальция, витамин D не синтезируется в организме, а его недостаток может нарушать всасывание данного макроэлемента в кишечнике и, тем самым, приводить к выходу кальция из депо (костная ткань). В-третьих, витамин D участвует не только в синтезе костной ткани через кальций, но и определяет всасывание фосфора [15,19].

Установлено, что при наличии аллели B в гене VDR увеличивается уровень продукции рецепторов витамина D, т.е. происходит снижение содержания гормона паращитовидной железы в крови и повышение рисков переломов независимо от плотности костной ткани [20,21].

Генетическое тестирование по гену VDR показало, что в группе лиц с изолированным течением ХП распределение генотипов соответствовало следующим результатам: генотип bb был установлен у 9 пациентов (22,5%); генотип Bb — у 17 (42,5%) и генотип BB — у 14 (35%). При коморбидности ХП и АГ полиморфизм гена соответствовал: 15,7% (11 лиц), 32,9% (23) и 51,4% (36) случаев. Таким образом, неблагоприятная аллель B регистрировалась в 77,5% случаев у пациентов с изолированным ХП, а при присоединении АГ количество таких больных увеличивалось до 84,3%. При сравнении распространения указанного полиморфизма с величинами контрольной группы было установлено: носителей bb-генотипа было 17, что составило 24,3%; Bb-генотипа — 34 (48,6%) и BB-генотипа 19 (27,1%). Т.е.

частота регистрации аллели В у лиц контрольной группы соответствовала 75,7%. Данный показатель практически соответствовал группе лиц с изолированным ХП, однако пациентов с патологическим генотипом ВВ среди больных было в 1,3 раза больше. В тоже время в основной группе обследованных преобладало не только суммарное выражение лиц с патологической аллелью В (84,3%), но и вклад гомозиготного генотипа ВВ — 51,4% против 27,1% в контроле.

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 остеопорозом и 3 с остеопенией и ВВ-генотип — 7 и 7 соответственно. В тоже 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 — ВВ-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.

В тоже время генетические aberrации гена рецепторов витамина D, указывающие на предполагающие моменты в развитии остеопенических состояний при сочетанном течении АГ и ХП, дают основание к раннему проведению скрининга указанного осложнения.

Выводы

Развитие и течение хронического панкреатита в 35% случаев происходит при изменении полиморфизма гена рецепторов витамина D (VDR с.IVS7 +283 G>A) на фоне патологического ВВ-генотипа.

Присоединение артериальной гипертензии у лиц с хроническим панкреатитом увеличивает частоту (51,4%) случаев гомозиготного полиморфизма (ВВ) гена VDR, что дает основание предполагать, учитывая роль витамина D в организме, раннее развитие осложнений.

В-аллель полиморфного гена рецепторов витамина D повышает риск формирования

osteopенических состояний у больных с хроническим панкреатитом, протекающем на фоне артериальной гипертензии (32,9%).

Коморбидность хронического панкреатита и артериальной гипертензии является основанием для проведения скрининга минеральной плотности костной ткани с целью раннего выявления остеопоротических состояний.

Сочетанное течение хронического панкреатита и артериальной гипертензии, при котором возможно раннее формирование остеопороза, является основанием к коррекции диеты и по показаниям — использованию заместительной терапии.

Литература

- Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Электронный ресурс]: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.- 2009. — 62 p.
- Регіональні особливості рівня здоров'я України. Аналітично-статистичний посібник — рекомендований для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторам ОЗ та лікарів загальної практики // *За ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М.* — Київ. — 2011. — 168 с.
Kovalenko V.M., Kornats'ki V.M. Regional'ni osoblyvosti rivnyia zdorov'ya Ukrainy. Analitychno-statystychnyi posibnyk — rekomendovanyi dlya kardiologiv, revmatologiv, terapevtiv, organizatoram OZ ta likariv zagal'noy praktyky. Kyiv, 2011, 168 p.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for them anagement of arterial hypertension / The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Journal of Hypertension.* — P.1281 — 1357.
- Журавлева Л.В.* Современная стратегия лечения артериальной гипертензии. Методические указания для врачей / сост. Л.В. Журавлева. — Харьков: ХНМУ, 2013. — 3–4 с.
Zhuravleva L.V. Sovremennaya strategiya lecheniya arteryal'noy gypertenzii. Metodicheskie ukazaniya dlya vrachev. Har'kov, HNMU Publ., 2013, pp. 3–4.
- Сидорчук Л.П.* Клініко-демографічна характеристика хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму генів // *Серце і судини.* — 2008. — № 4(24) — с. 54–66.
Sydorchuk L.P. Kliniko-demografichna harakterystyka hvoryh z essentsial'noy arterial'noy gipertenziey zalezho vid polimorfizmu geniv. Serce i sudyny. 2008, no. 4 (24), pp. 54–66.
- Целуйко В.О., Пелецкая О.В.* Влияние типа I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни // *Укр. кардиолог. журнал.* — 2008. — № 1. — С.33–36.
Tseluyko V.O., Peletskaya O.V. Vliyanie tyra I/D polimorfizma gena angiotenzinprevrashhayushhego fermenta na klynycheskoe techenie gypertonicheskoy bolezni. Ukr. kardyolog. Zhurnal. 2008, no. 1, pp. 33–36.
- Conwell D.L.* Chronic Pancreatitis: Making the Diagnosis / D.L. Conwell, U. Bechien // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. — № 10. — P. 1088–1095.
- The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis). *Pancreatology.* 2013 Jan-Feb;13(1):8-17. doi: 10.1016. — j.pan.2012.11.309. Epub 2012 Nov 27.
- Коваленко В.М.* Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Аналітично-статистичний посібник. — К. 2014. — 279 с.

- Kovalenko V.M.* Hvoroby systemy krovoobigu yak medyko-sotsial'na i suspil'no-politychna problema. Analitychno-statystychni posibnyk. Kyiv, 2014, 279 p.
10. *Kocher H. M.* Chronic pancreatitis / H. M. Kocher // *Am. Fam. Physician.* — 2008. — Vol. 77, № 5. — P. 661–662.
 11. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / Под ред. А.Н. Беловола, Г.Д. Фадеевко, О.Я. Бабака // Справочник врача «Семейный врач, терапевт». — К.: ООО «Библиотека «Здоровье Украины», 2013. — 438 с.
Ratsional'naya diagnostika i farmakoterapiya zabolevaniy vnutrennih organov / Pod red. A.N. Belovola, G.D. Fadeenko, O.Ya. Babaka // Spravochnik vracha «Semeynyy vrach, terapevt». Kiev, ООО «Byblyoteka «Zdorov'e Ukrainy» Publ., 2013, 438 p.
 12. *Ткач С. М.* Практические подходы к диагностике хронического панкреатита / С.М. Ткач // *Сучасна гастроентерологія.* — № 1 (69). — 2013. — с. 136–46.
Tkach S.M. Prakticheskie podhody k diagnostike hronicheskogo pankreatita. *Suchasna gastroenterologiya.* 2013, no. 1 (69), pp. 136–146.
 13. *Бабінець Л.С., Галабіцька І.М.* Патогенетичні аспекти клінічного перебігу хронічного панкреатиту: роль про — і антиоксидантного статусу // *Здоров'я України.* — 2016. — № 1 (39). — С.49–51.
Babinets' L.S., Galabits'ka I.M. Patogenetychni aspekty klinichnogo perebigu hronichnogo pankreatytu: rol' pro — i antioksidantnogo status. *Zdorov'ya Ukrainy,* 2016, no. 1 (39), pp. 49–51.
 14. *Hills C.E., Younis M.Y., Bennett J. et al.* Calcium — Sensing Receptor Activation Increases Cell-Cell Adhesion and b-Cell Function // *Cell Physiol. Biochem.* — 2012. — Vol. 30(3). — P. 575–586.
 15. *Ross A. C.* Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium / A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine [et al.] // *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* — 2011. — Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070>.
 16. *Kunes J., Zicha J.* The interaction of genetic and environmental factors in the etiology of hypertension. // *Physiol Res.* 2009;58 Suppl 2:S33–41.
 17. *Bang D.* Cardiovascular Disease Prevalence in Patients with Osteoarthritis, Gout, or Both / D.Bang, J.Xu, R.Keenan, V.Pike, R.Lehmann, C.Tenner, D.Crittenden, M.Pillinger, S. Krasnokutsky // *Bulletin of the Hospital Joint Disease* (2013). 2016 Vol. 74. — S. 2. P.113–118.
 18. *Prentice R. L.* Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study / R. L. Prentice, M. B. Pettinger, R. D. Jackson [et al.] // *Osteoporos Int.* — 2013. — Vol. 24 (2). — P. 567–580.
 19. *Bernstein C.N., Leslie W.D.* The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 15(8). — P. 857–864.
 20. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В. В. Поворознюка, П. Плудовські. — Донецьк: Заславський О. Ю., 2014. — 262 с.
Povoroznyuka V.V., Pludovs'ki P. Defitsit ta nedostatnist' vitaminu D: epidemiologiya, diagnostyka, profilaktyka ta likuvannya. *Donets'k,* 2014, 262 p.
 21. *Duggan S.N., O'Sullivan M., Hamilton S. et al.* Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41(7). — P. 1119–1124.