



Л. М. Пасієшвілі, Т. І. В'юн

Харківський національний медичний університет

Поліморфізм гена лактази та перебіг хронічного панкреатиту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

Мета — визначити поліморфізм маркера 13910 С/Т гена лактази (*LCT*), асоційованого з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту (ХП) та гіпертонічної хвороби (ГХ).

Матеріали та методи. Обстежено 110 пацієнтів з ХП, з них у 70 він перебігав на тлі ГХ. Діагностичний пошук передбачав дослідження поліморфізму гена *LCT* з визначенням можливого впливу на перебіг захворювання та формування ускладнень. До групи контролю було залучено 78 практично здорових осіб аналогічного віку та статі.

Результати. У 57,5 % пацієнтів з ХП сформувалася лактозна недостатність (ЛН). У разі коморбідності ХП та ГХ кількість таких осіб була більшою (68,6 %), що можна розглядати як результат порушення судинної регуляції підшлункової залози. Формування ЛН відбувалося на тлі нормальних (С/С) поліморфних варіантів гена *LCT*. У 35,7 % зареєстровано остеопенічні стани, однак їх наявність не асоціювалася з поліморфізмом гена *LCT*.

Висновки. Формування ЛН у пацієнтів з ХП та при його коморбідності з ГХ відбувається при нормальних поліморфних варіантах гена *LCT*. Розвиток остеопенії може бути зумовлений порушенням всмоктування кальцію в кишечнику при ЛН, однак його асоціації з поліморфізмом гена *LCT* не виявлено.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, генетичний поліморфізм.

Формування та перебіг хронічного панкреатиту (ХП) супроводжується розвитком синдромів мальдигестії та мальабсорбції, котрі провокують всмоктування в кишечнику поживних речовин, синтез яких не відбувається в організмі. В основі цих механізмів лежить ушкодження слизової оболонки кишечника, однією з функцій якого є синтез ентероцитами лактази. Вторинна лактозна недостатність (ЛН), котра виникає, є типовим компонентом будь-якого захворювання, яке супроводжується ушкодженням ентероцитів або зменшенням їх кількості [2, 5].

Доведено, що лактазна активність пов'язана переважно із синтезом ферменту лактазо-флоризингідролази (лактаза або β -D-галактозидгідролаза), який розглядають як основний глікопротеїд мембрани мікророслин кишечника. Білок має дві ензиматичні активності: лактазну (β -D-галактозидгідролаза), яка відповідає за розщеплення лактози, і флоризингідролазну

(глікозил-N-ацетилсфінгозин глюкогідрази), тобто бере участь у розщепленні флоризину. Цей комплекс синтезується у вигляді одноланцюгового попередника з подальшим протеолізом усередині клітини. Цей фермент через послідовність на СООН-кінці проходить крізь мембрану і працює в глікокаліксі [2, 3].

Лактоза є дисахаридом, який складається з глюкози й галактози. Лактоза не має можливості безпосередньо всмоктуватися крізь стінку тонкої кишки в кров. За відсутності лактази молекули цього цукру проходять без ферментативного розщеплення крізь товстий кишечник. Лактоза — це молочний цукор, частка якого серед вуглеводів будь-якого молока становить близько 99 % [3]. Процес гліколізу молочного цукру пов'язаний з активністю фермента лактазофлоризингідролази, який кодується лише одним геном — геном лактази (*LCT*), розташованим на великому плечі 2-ї хромосоми у 21-му районі (локус 2q21) [7, 14]. Прилеглий до нього ген MСM6 містить регуляторний елемент, який

контролює зміни експресії LCT залежно від віку. Виявлено чотири мутації в регуляторному елементі гена MCM6, які забезпечують синтез лактази, а отже, здатність споживати лактозу протягом життя [12]. Доведено, що ділянка гена MCM6 є одним з важливих регуляторних елементів гена LCT, який асоціюється з ЛН для поліморфізмів -13910 T > C і -22018 T > C [12, 13].

У Швеції та Данії ЛН трапляється майже у 3% дорослих пацієнтів, у Фінляндії та Швейцарії — у 16%, у Великій Британії — у 20–30%, у Франції — у 42%, у країнах Південно-Західної Азії та серед афроамериканців США — майже у 100%. За даними У. Штерна (2014), понад 40% населення України мають ЛН [3, 4].

Є три патогенетичні механізми формування ЛН. По-перше, недостатня кількість або відсутність лактази в тонкому кишечнику перешкоджає всмоктуванню вуглеводів, які містяться у молочних та кисломолочних продуктах. За недостатності лактази більша частина лактози залишається не розчиненою і надходить до товстого кишечника. Другим механізмом є бродіння лактози в товстому кишечнику внаслідок дії ферментів анаеробних бактерій. При надходженні до товстого кишечника лактози бактерії розщеплюють її на жирні кислоти, вуглекислий газ, водень і метан. Таким чином, у порожнині кишечника накопичується велика кількість газу та жирних кислот. При надмірному газоутворенні внаслідок розтягування стінок товстий кишечник збільшується. Постійне його перерозтягування призводить до подразнення больових рецепторів м'язового шару стінок кишечника. Третім механізмом є підвищення осмотичного тиску в порожнині товстого кишечника внаслідок великої концентрації жирних кислот. Значний осмотичний тиск притягує воду із організму до просвіту кишечника. Накопичення великої кількості води призводить до діареї, тобто розгорнутої картини ЛН [2, 13]. Виникнення зазначених механізмів ЛН, які зумовлені недостатнім синтезом ферменту лактазофлоризингідролази, перешкоджає вживанню такими хворими молочних продуктів, які є важливим джерелом іонів кальцію для організму. Виникають передумови для раннього формування остеопоротичних станів [9, 15].

Актуальним є визначення патогенетичних ланок при поєднанні кількох захворювань внутрішніх органів, зокрема ХП та гіпертонічної хвороби (ГХ), найпоширеніших неінфекційних хронічних захворювань внутрішніх органів.

Гіпертонічна хвороба багатьма науковцями розглядається як кальцій-залежне захворюван-

ня. Наявність генетичного дефекту, найчастіше — гена ангіотензинперетворювального ферменту, обумовлює зміни клітинної мембрани. Клітини судинної стінки втрачають калій, накопичують натрій та кальцій. Останній збільшує тонус судин та підвищує їх чутливість до катехоламінів. Гіперреактивність судинної стінки супроводжується змінами реологічних властивостей крові, а саме спричиняє гіперліпідемію. Це призводить до вираженого тривалого підвищення артеріального тиску (АТ) [1]. Поєднання ХП та ГХ створює умови для формування ускладнення — порушення кальцієвого обміну, що спричиняє ураження кісткової системи.

За даними сучасних досліджень, є кілька генів, асоційованих з остеопорозом: ген рецептора вітаміну D (*VDR*), ген колагену (*COL1A1*), ген рецептора кальцитоніну (*CALCR-CTR*), ген LCT, гени естрогенових рецепторів *ESRα* і *ESRβ*, ген андрогенового рецептора AR, ген інтерлейкіну-6, гени паратиреоїдного гормону (*PTH*) та його рецептора (*PTHrR*). З'ясовано, що наявність поліморфізмів зазначених генів збільшує ризик розвитку остеопорозу [4, 6, 15, 16].

Робота виконана як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри загальної практики — сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ «Клініко-генетичні, біохімічні та імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями та шляхи їх медикаментозної корекції» (держреєстрація № 0116U004987). Надалі передбачається визначення стану біохімічних маркерів остеопорозу та їх залежність від клінічних особливостей поєданого перебігу ГХ та ХП та їх залежність від поліморфізму гена лактази.

Мета роботи — визначити роль поліморфізму маркера 13910 C/T гена LCT, асоційованого з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 110 пацієнтів із ХП. У 70 випадках ХП перебігав на тлі ГХ 2 стадії, II ступеня (основна група), у решті випадків ХП мав ізольований перебіг (група порівняння). Серед обстежених переважали жінки (73 особи, 66,4%). Вік хворих — від 29 до 43 років (у середньому в основній групі — $(33,2 \pm 2,1)$ року, у групі порівняння — $(32,9 \pm 3,1)$ року).

Верифікацію діагнозу ГХ, визначення стадії та ступеня захворювання проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (ESH) з ведення артеріальної гіпертензії

(2009) та робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2012).

Діагноз ХП встановлювали на підставі скарг пацієнтів, даних анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно із наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р., оновленим наказом № 638 від 10.09.2014 р.

Стан екскреторної функції підшлункової залози оцінювали за рівнем фекальної еластази-1 (імуноферментним методом) за методикою К. Freinstein і А. Janoff. Структурний стан залози визначали при проведенні ультразвукового дослідження.

Вимірювання офісного АТ здійснювали згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, затвердженим Наказом МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384. В осіб основної групи систолічний АТ становив 159–170 мм рт. ст. (у середньому — $164,0 \pm 6,3$) мм рт. ст.), діастолічний АТ — $(98,4 \pm 3,1)$ мм рт. ст.

Вивчення поліморфізму маркера 13910 С/Т гена *LCT* проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі «Rotor-Gene 6000» (Австралія) в режимі реального часу.

До контрольної групи було залучено 78 практично здорових осіб аналогічного віку та статі.

Статистичну обробку одержаних результатів виконували з використанням стандартного пакета програм Statistica 6,0.

Результати та обговорення

Ультразвукове дослідження виявило різні ехоознаки змін у підшлунковій залозі у пацієнтів із ХП. Так, при фіброзних змінах паренхіми спостерігали збільшення ехогенності органа, виражену нерівномірність ехоструктури, зазубреність контуру та зменшення розмірів залози ($n = 34$). При переважанні компонентів запалення в патологічному процесі реєстрували збільшення ехогенності тканини органа, розмитість контуру залози; збільшення розмірів залози або її частини, розширення вірсунгової протоки. У 35 випадках зафіксували поєднання зазначених ознак. Частині хворих (34,5%) на попередніх етапах спостереження проведено комп'ютерну томографію, результати якої підтвердили наявність ХП.

Усі пацієнти з ХП за рівнем фекальної еластази-1 мали порушення екскреторної функції підшлункової залози. В основній групі у 27 (38,6%) осіб установили легкий ступінь екскреторної недостатності, у решти — середньої тяжкості, в групі порівняння — відповідно у 15 (37,5%) та 25 (62,5%) пацієнтів.

Розподіл генотипів та алелей гена *LCT* за частотою у контрольній групі був таким: генотип Т/Т — 19,2% ($n = 15$), генотип С/Т — 32,1% ($n = 25$), генотип С/С — 48,7% ($n = 38$), у групі порівняння — відповідно 17,5% ($n = 7$), 27,5% ($n = 11$) та 55% ($n = 22$), в основній групі — 15,7% ($n = 11$), 28,6% ($n = 20$) і 55,7% ($n = 39$). Таким чином, зміни в поліморфізмі генотипу С/С гена *LCT* у пацієнтів із ХП та із поєднанням ХП і ГХ не мали статистично значущих відмінностей щодо контролю. Частіше виявлення ЛН у осіб з ізольованим ХП та з поєднанням ХП і ГХ, імовірно, пов'язане з «випадінням» лактазосекретуючої функції підшлункової залози.

Виявлено, що нормальний варіант в гомозиготній формі С/С поліморфізму гена *LCT* пов'язаний з ЛН у дорослих. Навпаки, при мутантному варіанті поліморфізму Т/Т гена *LCT* спостерігається добра переносність лактози. При гетерозиготній формі поліморфізму С/Т наявність чи відсутність ЛН залежить від додаткових чинників та кількості спожитої лактози [7, 11]. Однак, ці дані доведено лише в осіб білої раси, в яких еволюційно обґрунтовано вживання значної кількості молочних продуктів та генетично закладено наявність ферменту лактазофлоризингідролази. В інших випадках активність зазначеного ферменту мінімальна, тому пов'язувати поліморфізм гена *LCT* та порушення кальцієвого обміну не можна [8, 11].

При визначенні поширення ЛН серед обстежених виявлено переважання її в основній групі (48 (68,6%) випадків): 34 пацієнти з генотипом С/С, 13 з генотипом С/Т та 1 з генотипом Т/Т. У групі порівняння ЛН зареєстрували у 23 (57,5%) осіб: 16 із генотипом С/С, 5 з генотипом С/Т, 2 з генотипом Т/Т.

Показники поліморфізму гена *LCT* не асоціювалися з тривалістю ХП або ГХ, морфологічними змінами в підшлунковій залозі та станом її екскреторної функції.

Отже, одним з чинників формування ЛН у хворих на ХП, окрім розвитку синдромів мальдигестії та мальабсорбції, є наявність поліморфних варіантів гена *LCT*, а саме, переважання генотипу С/С. У осіб з ЛН можна очікувати зміни показників кальцієвого обміну, тобто формування остеопенічних станів.

Денситометричне дослідження виявило остеопоротичні зміни у 26 (35,7%) пацієнтів основної групи (в 11 (15,7%) — остеопороз, у 15 (21,4%) — остеопенію), в групі порівняння — в 11 (27,5%) осіб (у 4 (10%) — остеопороз, в 11 (17,5%) — остеопенію). Отже, в основній групі вияви остеопенічного синдрому траплялися в 1,3 разу частіше, ніж у групі порівняння.

При зіставленні виявлених остеопоротичних станів з поліморфізмом гена *LCT* статистично значущих змін не виявлено, але мала місце невиразна тенденція до частішого визначення остеоденфіциту у пацієнтів із С/С-генотипом гена *LCT*.

Висновки

У пацієнтів із хронічним панкреатитом досить часто (57,5% випадків) формується лактозна недостатність, що призводить до погіршення клінічної симптоматики.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція, дизайн дослідження, редагування — Л. П.; набір хворих, дослідження, обробка матеріалу, аналіз результатів — Т. В.

При поєднанні хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби кількість осіб з лактозною недостатністю дещо збільшується (68,6%), що можна розглядати як результат судинної дисрегуляції підшлункової залози.

Формування лактозної недостатності відбувається на тлі нормальних поліморфних варіантів гена *LCT*.

Наявність лактозної недостатності може обмежувати всмоктування кальцію в кишечнику, проте самостійного значення в патогенезі остеоденфіциту не має.

Список літератури

1. Белан П. В., Войтенко Н. В., Гордиенко Д. В. и др. Кальций-зависимые формы эссенциальной гипертензии // Кальций-зависимые клеточные механизмы и их роль в патологических состояниях: Цикл науч. тр. Ин-та физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины. — К., 2014. — 324 с.
2. Бельмер С. В., Мухина Ю. Г., Чубарова А. И. и др. Непереносимость лактозы у детей и взрослых // Лечащий врач. — 2005. — № 1. — С. 8—11.
3. Мухина Ю. Г., Чубарова А. И., Кушниренко И. А. и др. Вторичная лактазная недостаточность // Педиатрия. — 2012. — № 4. — С. 43—48.
4. Хусаинова Р. И., Селезнева Л. И., Хуснутдинова Э. К. Исследование ряда полиморфных ДНК-локусов генов кандидатов остеопороза в трех этнических группах Республики Башкортостан // Мед. генетика. — 2008. — № 6. — С. 36—42.
5. Di Stefano M., Miceli E., Mazzocchi S. et al. Gypersensitivity and intolerance symptoms in lactose malabsorption // Neurogastroenterol and Motility. — 2007. — Vol. 19, N 11. — P. 887—895.
6. Emma L. D., Matthew A. B. Genetic studies in osteoporosis — the end of the beginning // Arthritis Res. Ther. — 2008. — Vol. 10, N 5. — P. 1—8.
7. Enattah N. S., Sahi T., Savilahti E. et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia // Nat. Genet. — 2002. — Vol. 30, N 2. — P. 233—237.
8. Graeme R., Clark E. L., Duncan A. The genetics of osteoporosis // Br. Med. Bull. — 2015. — Vol. 113, N 1. — P. 73—81.
9. Hendy G. N., Canaff L., Cole D. The CASR gene: Alternative splicing and transcriptional control, and calcium-sensing receptor (CaSR) protein: Structure and ligand binding sites // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2013. — Vol. 27, N 3. — P. 285—301.
10. Marozik P., Mosse I., Alekna V. et al. Association Between polymorphisms of VDR, COL1A1 and LCT genes and Bone Mineral Density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis // Medicina (Kaunas). — 2013. — P. 177—183.
11. Mattar R., Ferraz de Campos Mazo D., Carrilho F. J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors // Clin. Exp. Gastroenterol. — 2012. — N 5. — P. 113—121.
12. MCM6 minichromosome maintenance complex component 6 // Genetics Home Reference, NIH. — 2010. — N 6. — P. 43—47.
13. Obermayer-Pietsch B., Bonelli C. M., Walter D. E. et al. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures // J. Bone Miner. Res. — 2004. — Vol. 19(1). — P. 42—47.
14. Olds L. C., Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cyst regulatory element // Hum. Mol. Genet. — 2013. — Vol. 12, N 18. — P. 2333—2340.
15. Richards B. J. Genetics of osteoporosis from genome-wide association studies: advances and challenges. — Macmillan Publishers Limited, 2012. — P. 576—588.
16. Xiong D.-H., Shen H., Zhao L.-J. et al. Robust and comprehensive analysis of 20 osteoporosis candidate genes by very high-density single-nucleotide polymorphism screen among 405 white nuclear families identified significant association and gene-gene interaction // J. Bone Miner. Res. — 2006. — P. 1678—1695.

Л. М. Пасиешвили, Т. И. Вьон

Харьковский национальный медицинский университет

Полиморфизм гена лактазы и течение хронического панкреатита у пациентов с гипертонической болезнью

Цель — определить полиморфизм маркера 13910 С/Т гена лактазы (*LCT*), ассоциированного с сочетанным течением хронического панкреатита (ХП) и гипертонической болезни (ГБ).

Материалы и методы. Обследованы 110 пациентов с ХП, из них у 70 он протекал на фоне ГБ. Диагностический поиск предусматривал изучение полиморфизма гена *LCT* с установлением возможного

влияния на течение и осложнения заболевания. Контрольную группу составили 78 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола.

Результаты. У 57,5% больных с ХП сформировалась лактозная недостаточность (ЛН). При коморбидности ХП и ГБ количество таких пациентов было большим (68,6%), что можно рассматривать как результат нарушения сосудистой регуляции поджелудочной железы. Формирование ЛН происходило на фоне нормальных (С/С) полиморфных вариантов гена *LCT*. У 35,7% зарегистрированы остеопенические состояния, однако их наличие не ассоциировалось с полиморфизмом гена *LCT*.

Выводы. Формирование ЛН у пациентов с ХП и при его коморбидности с ГБ происходит при нормальных полиморфных вариантах гена *LCT*. Развивающийся остеопенический дефицит может быть обусловлен нарушением всасывания кальция в кишечнике при ЛН, однако его ассоциация с полиморфизмом гена *LCT* не выявлена.

Ключевые слова: хронический панкреатит, гипертоническая болезнь, генетический полиморфизм.

L. M. Pasiyeshvili, T. I. Vyun
Kharkiv National Medical University

The lactase gene polymorphism and the course of chronic pancreatitis in patients with essential hypertension

Objective — to determine the polymorphism of the 13910 C/T marker of the *LCT* gene associated with the combined course of chronic pancreatitis (ChP) and hypertensive disease (HD).

Materials and methods. The examinations involved 110 patients with ChP, among them 70 patients with pancreatitis against the HD background and 40 subjects with isolated ChP course. The diagnostic search included investigation of the *LCT* gene polymorphism with the determining of possible effects on the course and complications of the disease. The control group consisted of 78 age- and sex-matched practically healthy persons.

Results. It has been established that lactose deficiency developed in more than a half of the ChP patients (57.5%). In the case of ChP and HD combination, the number of such patients increased (68.6%), which can be considered as a result of impaired vascular regulation of the pancreas. In this case, the formation of lactose deficiency occurred against the background of normal (C/C) polymorphic variants of the *LCT* gene. The osteopenic conditions were registered in 35.7% of patients, but their presence was not associated with the *LCT* gene polymorphism.

Conclusions. The formation of lactose deficiency in patients with comorbidity of chronic pancreatitis and hypertensive disease occurred with the normal polymorphic variants of the *LCT* gene. The progressing osteopenia at the lactose deficiency can be partly caused by violation of calcium absorption in the intestine, but its association with the *LCT* gene polymorphism was not revealed.

Key words: chronic pancreatitis, hypertensive disease, genetic polymorphism, pathogenesis.

Контактна інформація

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

Стаття надійшла до редакції 3 січня 2018 р.