



**Доктор философии Т. И. Вьун, к.мед.н. С. В. Вьун,  
к.мед.н. А. Б. Андруша, ас. А. С. Марченко**

Харьковский национальный медицинский университет

Кафедра общей практики – семейной медицины и внутренних болезней

## **Проблема остеопороза в общеврачебной практике: распространенность, факторы риска, генетические предикторы. Роль хронического панкреатита и гипертонической болезни в формировании вторичного остеопороза**

**В** последние годы наблюдается увеличение вторичных остеопоротических изменений у больных с хроническими заболеваниями внутренних органов [1]. Это может привести к значительному росту расходов системы здравоохранения на диагностику, лечение и реабилитацию таких пациентов. Учитывая опыт зарубежных стран по созданию систем скрининга и программ профилактики с учетом степени риска сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений, можно надеяться на эффективность подобных мероприятий и по отношению к остеопоротическим состояниям. Знание общих закономерностей патогенеза этих групп заболеваний позволит разработать более действенные меры по профилактике их грозных осложнений и снижению заболеваемости.

В литературе приведен ряд исследований, в которых было доказано высокую распространенность таких заболеваний, как гипертоническая болезнь (ГБ), хронический панкреатит (ХП) и вторичный остеопороз (ОП). Причем формирование последнего не связывают с процессами старения, а рассматри-

вают как наслаения совместных патогенетических звеньев ХП и ГБ [2]. Накопленные знания позволяют говорить о них, как о «кальцийзависимых заболеваниях». В настоящее время есть основания признать существование общих медиаторов патологии костной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, вклад которых в формирование заболеваний сердца, сосудов, поджелудочной железы можно считать частично доказанным или косвенно свидетельствует о возможной взаимосвязи.

Остеопороз, по мнению экспертов, занимает четвертое место в структуре смертности вслед за кардиоваскулярной патологией, сахарным диабетом и онкологическими заболеваниями, что определяет его высокую социальную и экономическую значимость [3, 4]. Большое внимание к ОП объясняется высокой и постоянно растущей распространенностью этого заболевания, позволяет многим ученым говорить об эпидемии этой патологии в мире [5].

Как показали многочисленные эпидемиологические исследования, нет никакой расы, нации, этнической группы или страны, в которой бы не встре-



зе и почках, которые играют жизненно важную роль в гомеостазе кальция [24]. Надо сказать, что основная функция витамина D — это регуляция костного метаболизма. Только 10-15% кальция и около 60% фосфора абсорбируется без участия витамина D.

1,25 (ОН) 203 — гормонально-активная форма витамина D, которая взаимодействует с рецепторами витамина D (VDR), повышает всасывание кальция и фосфора в кишечнике до 30-40% и 80% соответственно. Вместе с тем, под контролем витамина D находится и процесс мобилизации кальция из костной ткани, что также необходимо для создания условий ее роста [25-27]. В то же время развитие ХП способствует нарушению всасывания витамина D и кальция в кишечнике, а наличие ГБ увеличивает потребности организма в данном макроэлементе.

Одним из генных рецепторов ОП является фарнезил-дифосфатсинтаза (FDPS). Дифосфаты являются потенциальными ингибиторами активности остеокластов — клеток, разрушающих костную ткань при перестройке. Остеокласты снижают скорость костного метаболизма, способного снижать массу костной ткани и ее минерализации. Азотсодержащие дифосфаты ингибируют фермент фарнезил-дифосфатсинтазу, что играет большую роль в синтезе холестерина. Описанный механизм ведет к замедлению синтеза стерина в остеокластах и провоцирует их апоптоз [11, 28].

Ранее проведенные исследования показали, что активность FDPS может влиять на снижение уровня жизнедеятельности животных. Генетические различия в гене FDPS, влияющие на его активность, могут способствовать уменьшению плотности костной ткани у женщин после 40 лет. Levy ME и соавт. (2007) провели изучение роли полиморфизма (A> C) гена FDPS в снижении пика костной ткани (ПКТ) у 283 женщин одинакового возраста и индекса массы тела в постменопаузальный период [29]. Было установлено, что минорный аллель связан со снижением экспрессии FDPS. В дальнейшем было установлено, что фермент FDPS играет основную роль в накоплении костной ткани, что происходит в пубертатном периоде. В то время генотип CC приводит к более высокой активности остеокластов во время наращивания костного массива и снижению значений ПКТ. Однако не исключается, что основное влияние FDPS на плотность костной ткани проявляется именно в постменопаузальный период [30].

Marini F. et al. анализировали взаимосвязь полиморфизма A> C гена FDPS с остеопорозом у 234 женщин, находившихся в периоде менопаузы в ответ на лечение амино-бисфосфонатами в течение двух лет [30, 32]. Было установлено, что полиморфизм гена непосредственно не связан с плотностью костной ткани. Однако некоторые маркеры костного обмена при наличии генотипа CC достигают достоверно меньших значений в ответ на терапию амино-бисфосфонатами по сравнению с таковыми при AC или AA генотипе [31]. В то же время в литературе практически отсутствуют данные о частоте полиморфизма гена FDPS у пациентов с ХП и ГБ, а также

его взаимосвязь с развитием остеопоротических состояний.

Формирование и течение ХП сопровождается развитием синдромов мальдигестии и мальабсорбции, наличие которых провоцирует нарушения всасывания в кишечнике питательных веществ, синтез которых происходит в организме. В основе этих механизмов лежит повреждение слизистой оболочки кишечника, одной из функций которого является синтез энтероцитами лактазы. Возникновение вторичной лактазной недостаточности является типичным компонентом любого заболевания, которое сопровождается повреждением энтероцитов или уменьшением их количества [11, 33].

Доказано, что лактазная активность связана в основном с синтезом фермента лактазы-флоризингидролазы (лактаза или β-D галактозидгидролаза), который рассматривают как основной гликопротеид мембраны микроворсинок кишечника. Белок имеет две энзиматические активности: лактазную (b-D-галактозид гидролаза), которая отвечает за расщепление лактозы, и флоризингидролазную (гликозил N-ацетилфингозин глюкогидразы), которая принимает участие в расщеплении флоризина. Этот комплекс синтезируется в виде одноцепочечного предшественника с последующим протеолизом в середине клетки. В дальнейшем указанный фермент через последовательность на COOH-конце проходит через мембрану и работает в гликокаликсе [34].

Лактоза — это дисахарид, состоящий из глюкозы и галактозы. Лактоза как дисахарид не имеет возможности непосредственно всасываться через стенку тонкой кишки в кровь. При отсутствии лактазы молекулы этого сахара проходят без ферментативного расщепления в толстом кишечнике. Лактоза — это молочный сахар, который составляет около 99% всех углеводов любого молока [35]. Процесс гликолиза молочного сахара связан с активностью фермента лактазофлоры-зингидролазы, кодируемый только одним геном — геном лактазы (LCT), который находится на большом плече хромосомы 2 в 21-м районе (локус 2q21) [34]. Прилегающий к нему ген MCM6 содержит регуляторный элемент, контролирующий изменения экспрессии LCT в зависимости от возраста. Установлены четыре различные мутации в регуляторном элементе MCM6, которые обеспечивают синтез лактазы, и таким образом, способность потреблять лактозу на протяжении всей жизни [35, 36]. Доказано, что область гена MCM6 является одной из важных регуляторных элементов гена лактазы, которая ассоциируется с лактозной непереносимостью (ЛН) для полиморфизмов -13910 T> C и -22 018 T> C [34].

Лактозная непереносимость является распространенной проблемой. Так, в Швеции и Дании ЛН встречается почти у 3% взрослых пациентов; в Финляндии и Швейцарии — у 16%, в Великобритании — у 20-30%, Франции — у 42%, а в странах Юго-Западной Азии и у афроамериканцев США — почти в 100% случаев. По данным Уриеля Штерна более 40% населения Украины имеют ЛН [11, 33, 36].

Патогенетически рассматривается три момента в формировании ЛН. Во-первых, недостаточное количество или отсутствие фермента лактазы в тонком кишечнике препятствует всасыванию углеводов, которые содержатся в молочных и кисломолочных продуктах. При недостаточности лактазы большая часть лактозы остается нерастворенной и поступает в толстый кишечник. Вторым звеном механизма становится брожение лактозы в толстом кишечнике в результате действия ферментов анаэробных бактерий. При поступлении в толстый кишечник лактозы бактерии расщепляют ее на жирные кислоты, углекислый газ, водород и метан. Таким образом, в полости кишечника скапливается большое количество газа и жирных кислот [32-36]. При чрезмерном газообразовании вследствие растяжения стенок увеличивается толстый кишечник. Постоянное его перерастяжение приводит к раздражению болевых рецепторов мышечного слоя стенок кишечника. Третьим звеном патогенеза является повышение осмотического давления в полости толстого кишечника вследствие большой концентрации жирных кислот. Значительное осмотическое давление притягивает воду из организма в просвет кишечника. Накопле-

ние большого количества воды приводит к диарее, то есть развернутой картине лактазной недостаточности [36-39]. Возникновение указанных механизмов ЛН, которые обусловлены недостаточным синтезом фермента лактазы-флоризингидролазы, мешает таким больным употреблять молочные продукты, которые являются одними из основных поставщиков ионов кальция в организм. Поэтому возникают предпосылки к раннему формированию остеопоротических состояний [22, 34-39].

**Выводы.** Возрастной период после 50 лет, наличие хронических заболеваний внутренних органов, использующих в своем становлении и течении ионы кальция, а также коморбидность нозологий можно рассматривать в качестве факторов, способствующих развитию остеопороза.

При сочетанном течении ХП и ГБ возникают условия как к нарушению кальциевого обмена, так и его прогрессированию. То есть, оба «кальцийзависимые заболевания» при их коморбидности способствуют формированию остеопоротических состояний.

Развитие остеопоротических состояний у больных с ГБ и ХП может быть результатом генетических aberrаций генов витамина Д и лактазы.

#### Список использованной литературы

1. В'юн ТІ, Лазуткіна ОА. Спосіб діагностики остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит поєданого з гіпертонічною хворобою. В: Пасієшвілі ЛМ, ред. Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2019 берез. 14; Харків, Україна. Харків: Стиль-Іздат; 2019. с. 28-30.
2. Johnell O, Kanis JA, Oden A, De Laet C, Jönsson B. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int.* 2018;15:38-42.
3. Беневоленская ЛИ, ред. Руководство по остеопорозу. Москва: Бином; 2013. с. 91;261-88;320-46.
4. Luz Villa M, Nelson L. Race, ethnicity, and osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 2016. p. 435-48.
5. Melton LJ III. Differing patterns of osteoporosis across the world. In: Chesnut CH III, ed. *New dimensions in osteoporosis in the 1990s*. Hong Kong: Excerpta Medica Asia; 2019. p. 13-18.
6. Синяченко О.В, Ермолаева М.В, Гейко И.А, Такташов Г.С, Ютовец Т.С. Роль костного метаболизма в патогенезе гонартроза // Оригінальні дослідження, 2016;17(1):67-70.
7. Viun TI. Diagnosis of osteoporotic conditions in patients with combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease by determination of tartrate-resistant acid phosphatase // Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю від дня народж. акад. ЛТ. Малої; 11-12 квітня 2019. Харків.- 2019. - с. 301.
8. Маличенко С.Б, Колосова И.Р. Профилактика и лечение первичного остеопороза у лиц старшего возраста / Справочник поликлинического врача. 2015;3(2):44-7.
9. Беневоленская Л.И, Михайлов Е.Е, Торопцова Н.В. Проблема остеопороза в современном мире // Русс. мед. журнал.- 2015;24:1582-5.
10. Пасієшвілі Л.М, Терешкін К.І. Роль визначення генетичних маркерів та рівня апеліна у хворих на остеоартроз на тлі ожиріння в клінічній практиці // Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2015 листопаду. 5; Харків, 2015.- с. 210.
11. Терешкін К.І. Прогностично-діагностичне значення апеліну-13 та поліморфізму генів VDR, LCT та FDPS в розвитку остеоартрозу на тлі ожиріння у осіб молодого віку [дисертація] Харків: нац. мед. ун-т; 2017.
12. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
13. Povoroznyuk V, Grygorieva N, Kanis J, McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC et al. Epidemiology of hip fracture and the development of FRAX in Ukraine. *Arch Osteoporos.* 2017;12:53. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0343-2>.
14. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet* 2019;393:364-76. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
15. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
16. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25:1439-43. doi: 10.1007/s00198-014-2655-z.
17. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in

- collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2011;6:59-155. doi: 10.1007/s11657-011-0060-1.
18. Fujita T. Osteoporosis: past, present and future. *Osteoporos Int*. 2017;7:6-9. doi: 10.1007/BF03194335.
  19. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
  20. Jeremiah MP, Unwin BK, Greenawald MH, Casiano VE. Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2015;92:261-8.
  21. Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, O'Keane M, McKenna M, Gaffney P et al. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study // *Am J Gastroenterol*. 2015;110:336-45. doi: 10.1038/ajg.2014.430.
  22. Pasieshvili 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.
  23. Olmos JM, Zarrabeitia MT, Hernandez JL, Sañudo C, González-Macías J, Riancho JA. Common allelic variants of the farnesyl diphosphate synthase gene influence the response of osteoporotic women to bisphosphonates. *Pharmacogenom J*. 2012;12(3):227-32. doi: 10.1038/tpj.2010.88.
  24. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):77-98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.
  25. Терешкін КІ. Остеоартроз у пацієнтів з варіантами поліморфізму гена рецептора вітаміну D // *Світ медицини та біології*. 2016;3(1):74-80.
  26. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Вплив поліморфізму гена рецепторів вітаміну D на виразність остеопенічного синдрому у пацієнтів на хронічний панкреатит з супутньою гіпертонічною хворобою. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2018;3(2):114-9. doi: 10.26693/jmbs03.02.114.
  27. Поворознюк ВВ, Плудовські П, ред. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: Заславський АЮ; 2014.
  28. Liu Y, Liu H, Li M, Zhou P, Xing X, Xia W et al. Association of farnesyl diphosphate synthase polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(4):662-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132382.
  29. Levy ME, Parker RA, Ferrell RE, Zmuda JM, Greenspan SL. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women. *Maturitas*. 2007;57(3):247-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.01.005.
  30. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ. Діагностическая роль биохимических маркеров костного метаболизма и гена FDPS в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. *Наука и здравоохранение (Казахстан)*. 2018;4(20):5-21.
  31. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest. Pharmacol. Ther*. 2017;8(1):10-25. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10.
  32. Olmos JM, Zarrabeitia MT, Hernandez JL, Sañudo C, González-Macías J, Riancho JA. Common allelic variants of the farnesyl diphosphate synthase gene influence the response of osteoporotic women to bisphosphonates. *Pharmacogenom J*. 2012;12(3):227-32. doi: 10.1038/tpj.2010.88.
  33. Olds LC, Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cyst regulatory element. *Hum Mol Genet*. 2003;12(18):2333-40.
  34. Viun T, Pasieshvili LM. Genetic determinants of osteoporotic risk in calcium-dependent diseases — chronic pancreatitis and hypertensive disease. *Inter collegas*. 2019;6(1):43-9. doi: 10.35339/ic.6.1.
  35. Clark GR, Duncan EL. The genetics of osteoporosis *Br Med Bul*. 2015;113(1):73-81. doi: 10.1093/bmb/ldu042.
  36. Viun T, Pasieshvili 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):81-4.
  37. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:113-21. doi: 10.2147/CEG.S32368.
  38. Еремина ЕА, Кучер АН. Генетические факторы, предрасполагающие к развитию многофакторных заболеваний у представителей двух этнических групп Республики Бурятия. *Сиб. мед. журн*. 2017;107(8):8-12.
  39. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Взаємозв'язок поліморфізму гена лактази з перебігом хронічного панкреатиту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Сучасна гастроентерологія*. 2018;1(99):20-6.

## **Проблема остеопорозу в загальнолікарській практиці: поширеність, чинники ризику, генетичні предиктори. Роль хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби у формуванні вторинного остеопорозу**

Доктор філософії Т. І. В'юн, к.мед.н. С. В. В'юн, к.мед.н. А. Б. Андруша, ас. А. С. Марченко  
Харківський Національний Медичний Університет

Поєднання соціально-значущих поширених хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів, взаємодія їх патогенетичних ланок досить часто призводить до розвитку ускладнень, що посилюють перебіг основної нозології. Серед таких тандемів розглядають хронічний панкреатит і гіпертонічну хворобу – кальційзалежні захворювання, коморбідність яких може погіршити порушення в кальцієвому обміні, тим самим сприяючи формуванню остеопенічних станів. Роботами ряду дослідників встановлено, що розвиток таких захворювань як хронічний панкреатит і гіпертонічна хвороба, і їх ускладнення (а саме остеопороз) може бути результатом наявності генів-кандидатів, несприятливий поліморфізм яких може провокувати зміни в патогенетичних напрямках перебігу хвороб.

## **The problem of osteoporosis in general medical practice: prevalence, risk factors, genetic predictors. Role of chronic pancreatitis and hypertensive disease in the formation of secondary osteoporosis**

PHD T. Viun, PHD S. Viun, PHD A. Andrusha, as. A. Marchenko  
Kharkiv National Medical University

The combination of socially significant common chronic non-infectious diseases of internal organs, the interaction of their pathogenetic links quite often leads to the development of complications that affect the course of the main nosology. Among these tandems, chronic pancreatitis and hypertension are considered – calcium-dependent diseases, the comorbidity of which can affect the disturbances in calcium metabolism, thereby contributing to the formation of osteopenic conditions. A number of researchers have established that the development of diseases such as chronic pancreatitis and hypertension, and their complications (namely, osteoporosis) can be the result of the presence of candidate genes, the unfavorable polymorphism of which can provoke changes in the pathogenetic directions of the diseases course.

Контактна інформація: В'юн Тетяна Іванівна — асистент кафедри загальної практики — сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ, доктор філософії.  
м Харків, вул. Олександра Шпейера, 4, +380669159081, viun.tatiana@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 10.12.2020 р.