

АНОТАЦІЯ

Лазарук Т.Ю. Хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень: особливості коморбідності та лікування - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 – «Медицина»). – Буковинський державний медичний університет, Міністерство охорони здоров'я України. Чернівці, 2021.

У дисертаційному дослідженні описано теоретичне узагальнення, а також нове наукове вирішення задачі - оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на хронічний панкреатит (ХП), поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), на підставі нових наукових даних про генетичні та клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідної патології.

Проблема ведення хворих із ХП та супутнім ХОЗЛ з комплексною оцінкою показників клінічного перебігу, функції психоемоційного реагування, показників лабораторних, інструментальних методів обстеження, вітамінодефіциту як незалежного фактора обтяження перебігу коморбідного захворювання, а також можливості комплексної корекції, вивчені недостатньо.

Наведений також розв'язок актуальних завдань внутрішньої медицини, а саме доповнення наукових даних про клініко-патогенетичні ознаки вище вказаної коморбідності та корекція виявлених змін шляхом диференційованого застосування холекальциферолу з урахуванням поліморфізму BsmI гена VDR.

Завдання дослідження: дослідити асоціацію поліморфного варіанта гена рецептора вітаміну D (rs1544410) із перебігом ХП, поєднаного з ХОЗЛ; вивчити особливості клінічної картини та якості життя пацієнтів з коморбідною патологією; проаналізувати показники зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, мінерального обміну та біоімпедансометрії у хворих на ХП та ХОЗЛ залежно від поліморфізму гена рецептора до вітаміну D (VDR); оцінити зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові ХП на тлі ХОЗЛ з урахуванням

поліморфізму аналізованого гена; з'ясувати зміни функціонального стану ендотелію та морфо-функціональних властивостей еритроцитів у прогресуванні ХП на тлі ХОЗЛ з урахуванням показників макроелементів крові на підставі дослідження поліморфізму гена рецептора до вітаміну D (VDR); вдосконалити алгоритм діагностики, розробити прогностичні критерії та патогенетично обґрунтувати удосконалений алгоритм лікування ХП, поєднаного з ХОЗЛ, залежно від результатів дослідження поліморфізму гена VDR.

Для виконання поставленої мети та вказаних завдань дисертаційної роботи загалом було обстежено 105 пацієнтів з діагнозом ХП у фазі загострення та коморбідним перебігом ХП в стадії загострення та ХОЗЛ на етапі нестійкої або стійкої ремісії. Згідно із анамнестичними даними, ретельного вивчення скарг та об'єктивного статусу пацієнтів, даних додаткових методів обстеження (лабораторних та інструментальних) пацієнтів було розподілено на наступні групи: I група – 41 хворий на ХП; II група – 64 хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ. А також виділили контрольну групу, що складалася з 20 практично здорових осіб, репрезентативних за статтю та віком від 40 до 64 років.

Пацієнти обох груп дотримувались раціонального дієтичного харчування та приймали базисну терапію згідно із наказом МОЗ України №638 від 10.09.2014р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» та наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». Були враховані стандарти діагностики, лікування та Європейські класифікації. Корекція дефіциту вітаміну D була проведена препаратом холекальциферолу в індивідуально підібраній дозі з урахуванням поліморфізму гена VDR. При визначенні у пацієнтів генотипу G/G доза холекальциферолу склала 6000 МО. Хворі з генотипом G/A та A/A отримували вищевказаний препарат у дозі 8000 МО. Для респондентів нашого дослідження тривалість терапевтичного прийому препарату вітаміну D склала 3 місяці, після чого було проведено повторне

дослідження сироваткового рівня 25(OH)D і призначено підтримуючу терапію у дозі 2000 МО з вересня по квітень.

Перебіг ХП, поєднаного з ХОЗЛ, асоціювався з тривалістю коморбідності понад 10 років, обтяженим анамнезом з приводу куріння 29,26% хворих з ХП та 59,38% хворих на ХП поєднаний з ХОЗЛ, переважанням диспепсичного синдрому (78,2%), пригніченням настрою (83%), болем у спині, кістках, суглобах (72%), невмотивованою слабкістю в м'язах (62%), випадінням волосся (18%) на тлі зниження якості життя хворих, що характеризується зниженням як фізичного (на 39,3%), так і психічного (на 38,3%) компонентів здоров'я порівняно з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$), за даними загального опитувальника MOS SF-36.

Генотипування хворих з синтропією ХП та ХОЗЛ за BsmI поліморфізмом гена VDR встановило, що генотип G/G був у 34,37 % пацієнтів, носії патологічної алелі А домінували та склали 65,63 %, з них 45,31 % – G/A і 20,31 % – A/A.

Виявлено зворотний сильний зв'язок між рівнем вітаміну D та паратиреоїдного гормону ($r = -0,87$, $p < 0,05$), рівнем кальцію та вітаміну D ($r = -0,77$, $p < 0,05$) у пацієнтів з коморбідною патологією з достовірною різницею між із G/G та A/A генотипами BsmI поліморфізму гена VDR ($p < 0,05$) на тлі статистично значущого ($p < 0,05$) порушеного відсоткового співвідношення жирової маси (G/G $27,37 \pm 0,21$; A/A $19,34 \pm 0,18$) за результатами біоелектричного імпедансу, що прямо корелює з рівнем фекальної еластази-1 (виражена зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози) та може слугувати додатковим критерієм ступеня тяжкості перебігу ХП у поєднанні з ХОЗЛ.

ХП на тлі ХОЗЛ зумовлює швидке виснаження глутатіонової активності та активну стимуляцію протиоксидантного захисту, зокрема підвищення показника вмісту малонового альдегіду в плазмі та в еритроцитах у 1,3-1,4 раза ($p < 0,05$), зростанням активності глутатіонпероксидази 1,45 раза і глутатіонтрансферази у 1,19 раза на тлі зниження вмісту у крові глутатіону відновленого у 1,86 раза ($p < 0,05$), активацію системного запалення із

підвищення вмісту в крові С-реактивного білку, підвищення протеолітичної активності плазми крові за лізисом азоальбуміну зросли на 46% у пацієнтів з G/A генотипом та на 52% з A/A генотипом із максимальним відхиленням вищевказаних значень у носіїв A/A генотипу гена VDR ($p=0,02$) на тлі достовірного зниження показника сумарної фібринолітичної активності, незалежно від вивчених генотипів.

Залежно від виявленого поліморфізму гену VDR встановлено вірогідно вищий вміст у крові ET-1 і нижчий вміст нітритів/нітратів незалежно від генотипів, що супроводжувалося зниженням індексу деформабельності еритроцитів (на 11 %) та підвищення відносної в'язкості еритроцитарної суспензії на 9% у носіїв A/A-генотипу гена VDR у порівнянні з іншими генотипами, але без вірогідної різниці.

Під впливом комплексного лікування хворих на ХП на тлі ХОЗЛ з використанням холекальциферолу спостерігали зменшення проявів диспепсичного синдрому (GSRS), покращання показників якості життя, особливо психічного компоненту (MOS SF-36). Внаслідок підібраної лікувальної тактики виявлено статистично значущу різницю показника сироваткового вітаміну D та іонізованого кальцію в основній групі обстежених ($p<0,05$).

Встановлено позитивну динаміку змін результатів фекального еластазного тесту після лікування: у хворих групи з ХП рівень фекальної еластази-1 збільшився на 12,1% ($p<0,05$), у хворих групи поєднаної патології – на 8,1 % ($p<0,05$).

Вперше вивчено показники зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, біоімпедансометрії та мінерального обміну у хворих на ХП та ХОЗЛ залежно від поліморфізму BsmI гена рецептора до вітаміну D (VDR).

З'ясовано роль порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеїназо-інгібіторної системи крові, роль системного запалення при ХП, поєднаному з ХОЗЛ, з урахуванням поліморфізму гена VDR.

Доповнено знання про зміни функціонального стану ендотелію та морфо-функціональних властивостей еритроцитів у прогресуванні ХП на тлі ХОЗЛ з

урахуванням дослідження поліморфізму гена рецептора до вітаміну D. Встановлена ефективність комплексного лікування ХП, поєднаного з ХОЗЛ, залежно від поліморфізму вказаного гена.

Дослідження дозволили розробити удосконалений диференційований молекулярно-генетично та клініко-патогенетично обґрунтований алгоритм лікування ХП, асоційованого з ХОЗЛ, з урахуванням поліморфізму гена VDR.

Впровадження результатів дослідження у клінічну практику дозволило покращити ефективність лікування пацієнтів, зменшило термін перебування хворого на лікарняному ліжку, покращило якість життя хворих. Результати роботи використовують у роботі терапевтичних, гастроентерологічних та пульмонологічних відділень лікувальних закладів різного рівня.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у лікувальну роботу комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №18» Київської міської державної адміністрації; комунального некомерційного підприємства «Хмельницький обласний госпіталь ветеранів війни» Хмельницької обласної ради; комунального некомерційного підприємства «Сторожинецька багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування»; комунального некомерційного підприємства «Новоселицька лікарня» Новоселицької міської ради Чернівецького району Чернівецької області; комунального некомерційного підприємства "Сокирянська лікарня" Сокирянської міської ради; комунального некомерційного підприємства "Кельменецька багатoproфільна лікарня" Кельменецької селищної ради Дністровського району Чернівецької області, а також у навчальний процес Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; Тернопільського національного медичного університету імені І.Горбачевського; Буковинського державного медичного університету.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, ген рецептора вітаміну D, поліморфізм BsmI, зовнішньосекреторна недостатність.

ANNOTATION

Lazaruk T.Yu. Chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease: features of comorbidity and treatment - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

A thesis submitted for a degree of Doctor of Philosophy in specialty 14.01.02 «Internal diseases» (222 – «Medicine»). Bukovynian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine. Chernivtsi, 2021.

The dissertation research describes a theoretical generalization, as well as a new scientific solution - optimizing the diagnosis and improving the effectiveness of treatment of patients with chronic pancreatitis (CP), combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), based on new scientific data on genetic and clinical pathogenes of comorbid pathology.

The problem of managing patients with CP and concomitant COPD with a comprehensive assessment of clinical course, psycho-emotional function response, data of laboratory, instrumental methods of examination, vitamin deficiency as an independent factor in aggravating comorbid disease, as well as the possibility of comprehensive correction, insufficiently studied.

The solution of current problem of internal medicine was given. The addition of scientific data on clinical and pathogenetic signs of the CP and COPD comorbidity and correction of the detected changes by differentiated use of cholecalciferol taking into account the BsmI polymorphism of the VDR gene was done.

Objectives of the study: to investigate the association of a polymorphic variant of the vitamin D receptor gene (rs1544410) with the course of CP combined with COPD; to study the features of the clinical picture and quality of life of patients with comorbid pathology; to analyze the indicators of exocrine function of the pancreas, mineral metabolism and bioimpedancemetry in patients with CP and COPD depending on the polymorphism of the receptor gene to vitamin D (VDR); to evaluate changes in oxidative-antioxidant homeostasis, proteolytic and fibrinolytic activities of CP blood plasma on the background of COPD, taking into account the polymorphism of the analyzed gene; to find out the changes in the functional state of the endothelium and morpho-functional properties of erythrocytes in the progression of

CP on the background of COPD, taking into account the indicators of blood macronutrients based on the study of receptor gene for vitamin D (VDR); to improve the diagnostic algorithm, to develop prognostic criteria and to substantiate pathogenetically the improved algorithm of treatment of CP combined with COPD, depending on the results of the study of VDR gene polymorphism.

In order to fulfill the set goal and the indicated tasks of the dissertation, 105 patients with a diagnosis of CP in the acute stage and a comorbid course of CP in the acute stage and COPD in the stage of unstable or stable remission were examined. According to the anamnestic data, careful study of complaints and objective status of patients, data of additional methods of examination (laboratory and instrumental) patients were divided into the following groups: Group I - 41 patients with CP; Group II - 64 patients with CP with concomitant COPD. Also, a control group consisting of 20 healthy individuals, representative by sex and age from 40 to 64 years were examined.

The course of CP combined with COPD was associated with a duration of comorbidity of more than 10 years, a long history of smoking 29,26% of patients with CP and 59,38% of patients with CP and COPD, the predominance of dyspeptic syndrome (78,2%), depression mood (83%), pain in the back, bones, joints (72%), unmotivated muscle weakness (62%), hair loss (18%) on the background of reduced quality of life of patients, characterized by a decrease as physical (by 39,3%) and mental (38,3%) components of health compared with a group of almost healthy individuals ($p < 0,05$) according to the general questionnaire MOS SF-36.

Genotyping of patients with CP and COPD by BsmI polymorphism of the VDR gene revealed that the G/G genotype was in 34,37% of patients, carriers of pathological allele A dominated and amounted 65,63%, of which 45,31% - G/A and 20,31% - A/A genotype.

A strong correlation was found between the level of vitamin D and parathyroid hormone ($r = -0,87$; $p < 0,05$), the level of calcium and vitamin D ($r = -0,77$; $p < 0,05$) in patients with comorbid pathology with a significant difference between G/G and A/A genotypes of BsmI polymorphism of the VDR gene ($p < 0,05$) on the background of statistically significant ($p < 0,05$) violated percentage of fat mass (G/G

27,37±0,21; A/A 19,34±0,18) according to the results of bioelectric impedance, which directly correlates with the level of fecal elastase-1 (pronounced exocrine insufficiency of the pancreas) and can serve as an additional criteria for the severity of CP combined with COPD.

CP on the background of COPD causes rapid depletion of glutathione activity and active stimulation of antioxidant protection, in particular an increase in malonic dialdehyde in plasma and erythrocytes by 1,3-1,4 times ($p<0,05$), an increase in glutathione peroxidase 1,45 times and glutathione transferase 1,19 times on the background of a decrease in reduced glutathione by 1,86 times ($p<0,05$), activation of systemic inflammation with increased C-reactive protein, increased proteolytic activity of blood plasma by azoalbumin lysis increased by 46% in patients with G/A genotype and 52% with A/A genotype with the maximum deviation of the above values in carriers of A/A genotype of the VDR gene ($p=0,02$) on the background of a significant decrease in total fibrinolytic activity, regardless of the studied genotypes.

Depending on the detected polymorphism of the VDR gene, a significantly higher level of ET-1 and a lower content of nitrites/nitrates regardless of genotypes was found, which was accompanied by a decrease in erythrocyte deformability index (by 11%) and an increase in relative viscosity of erythrocyte suspension by 9% in the carriers of A/A-genotype of the VDR gene, compared to other genotypes, but without a significant difference.

Under the influence of complex treatment of patients with CP on the background of COPD with the use of cholecalciferol, a decrease in the manifestations of dyspeptic syndrome according to GSRS questionnaire, improvement in quality of life, especially the mental component according to MOS SF-36 was observed. As a result of the selected treatment tactics, a statistically significant difference between serum vitamin D and ionized calcium was found in the main group of subjects ($p<0,05$).

For the first time, the indicators of exocrine function of the pancreas, bioimpedancemetry and mineral metabolism in patients with CP and COPD depending on the polymorphism of the BsmI receptor gene to vitamin D (VDR) were studied.

The role of disorders of oxidative-antioxidant homeostasis, proteinase-inhibitory system of blood, the role of systemic inflammation in CP combined with COPD, taking into account the polymorphism of the VDR gene.

The changes in the functional state of the endothelium and morpho-functional properties of erythrocytes in the progression of CP on the background of COPD has been described, taking into account the study of receptor gene polymorphism to vitamin D. The effectiveness of complex treatment of CP combined with COPD depending on the polymorphism of the specified gene has been established.

Studies have allowed us to develop an improved differentiated molecularly genetically and clinically pathogenetically based algorithm for the treatment of COPD associated with COPD, taking into account the polymorphism of the VDR gene.

The introduction of the results of the study into clinical practice has improved the level of treatment of patients, reduced the duration of stay of the patient in the hospital bed, improved the quality of life of patients. The results are used in the work of therapeutic, gastroenterological and pulmonological departments of medical institutions of different levels.

The results of the dissertation research are introduced into the medical work of the municipal non-profit enterprise "Kyiv City Clinical Hospital №18" of the Kyiv City State Administration; communal non-profit enterprise "Khmelnysky regional hospital of war veterans" of Khmelnytsky regional council; Storozhynets Multidisciplinary Intensive Care Hospital, a non-profit municipal enterprise; municipal non-profit enterprise "Novoselytska Hospital" of Novoselytsia City Council of Chernivtsi district of Chernivtsi region; communal non-profit enterprise "Sokyryanska Hospital" of Sokyryanska City Council; communal non-profit enterprise "Kelmenets multidisciplinary hospital" of Kelmenets village council of Dniester district of Chernivtsi region, as well as in the educational process of the National Medical University named after O.O.Bogomolets of the Ministry of Health of Ukraine; Ternopil National Medical University named after I.Gorbachevsky; Bukovynian State Medical University.

Key words: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, vitamin D receptor gene, BsmI polymorphism, exocrine insufficiency.