

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛАЗАРУК ТЕТЯНА ЮРІЇВНА

УДК 616.37-002.2+616.24-007.272]-036-07-08:575.113.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОСТІ ТА
ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 – «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело

Т.Ю.Лазарук

Науковий керівник:
Федів Олександр Іванович,
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2021

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 підбраній дозі з урахуванням поліморфізму гена VDR. При визначенні у пацієнтів генотипу G/G доза холекальциферолу складала 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 складала 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

служувати 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 лізісом 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 підбраної 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, поєданого 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 багатопрофільна 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 $27,37 \pm 0,21$; A/A $19,34 \pm 0,18$) 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.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Лазарук ТЮ. Корекція порушень дефіциту вітаміну D та кальцієво-фосфорного гомеостазу у пацієнтів з коморбідною патологією: хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. Вісник морської медицини. 2021; №2 (91): 31-37.

2. Lazaruk TJu, Fediv OI. Assessment of bioelectrical impedance analysis in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease considering exocrine pancreatic insufficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(1): 219-224. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.1.021>.

3. Лазарук ТЮ, Федів ОІ, Оліник ОЮ. Аналіз зв'язку BsmI поліморфізму гена VDR із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози у пацієнтів з коморбідною патологією: хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. Буковинський медичний вісник. 2021; 25 № 2 (98): 68-74. DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.11.

4. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Оцінка якості життя хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень. Art of Medicine. 2020; 4(16): 51-55. DOI: 10.21802/artm.2020.4.16.51.

5. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; 6, 1 (29): 96-100. DOI: 10.26693/jmbs06.01.096.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Lazaruk T, Fediv O, Saenko V. Features of bioelectrical impedance analysis in patients with comorbid pathology: chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. Abstr. 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors. Student's Scientific Society of the Medical University of Lublin. Lublin, 26th-28th November, 2020: 219.

7. Лазарук ТЮ. Рівень вітаміну D, паратиреоїдного гормону та кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. 2-га Міжнародна студентська наукова конференція «International Medical Students Conference in Poltava 2021» (IMEDSCOP 2021): 10-11.

8. Лазарук ТЮ. Вивчення поліморфізму Bsm1 гена рецептора вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. I International scientific and practical conference «Scientific practice: modern and classical research methods». BOSTON, USA. February 26, 2021: 65-66. DOI 10.36074/logos-26.02.2021.v3.22.

9. Лазарук ТЮ. Особливості фібринолітичної активності плазми крові у хворих на коморбідну патологію – хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень. 102 – а підсумкова науково-практична з міжнародною участю конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. 08, 10, 15 лютого 2021: 153-154.

10. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Рівень вітаміну D у сироватці крові хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень з урахуванням поліморфізму Bsm1 гену рецептора вітаміну D. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини». Чернівці. 15-16 квітня 2021: 74-75.

11. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Біоімпедансний аналіз в оцінці нутритивного статусу пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним

обструктивним захворюванням легень. Internationalen wissenschaftlich-praktischen konferenz «Multidisziplinäre forschung: perspektiven, probleme und muster». Wien, Republik Österreich. 9 April 2021: 82-83. DOI 10.36074/logos-09.04.2021.v2.25.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

12. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Особливості протеолітичної активності плазми крові у пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. II-d International Scientific and Practical Conference «The combination of theory and Practice, Experience and Perspectives». Amsterdam, Netherlands, February 12 – 13, 2021: 24-26.

13. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. 90-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації». Івано-Франківськ, 25-27 березня 2021: 88-89.

14. Лазарук ТЮ, Сиротюк ЯВ. Патогенетичне обґрунтування змін функціонального стану ендотелію у пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутнім хронічним обструктивним захворюванням. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених. ВІМСО 2021: 44.

15. Lazaruk TYu. Treatment features of calcium-phosphorus metabolism disorders and vitamin D defeciciency in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. Abstracts of XVIII International Scientific and Practical Conference. Athens, Greece 2021: 94-95.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ВІТАМІНУ D ПРИ КОМОРБІДНІЙ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	46
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	46
2.2. Методи обстеження	58
2.3. Програма лікування обстежених хворих	69
2.4. Забезпечення вимог біоетики та статистичні методи дослідження	71
РОЗДІЛ 3. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ	74
РОЗДІЛ 4. ВМІСТ ВІТАМІНУ D, ПАРАТИРЕОЇДНОГО ГОРМОНУ, КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНИЙ ОБМІН ТА ПОКАЗНИКИ БІОІМПЕДАНСОМЕТРІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА VDR	81
4.1. Показники кальцієво-фосфорного обміну, паратиреоїдного гормону та вітаміну D у хворих на хронічний панкреатит поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень залежно від алельних варіантів гена VDR	81
4.2. Результати біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень з урахуванням поліморфізму гена VDR	91
РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ПРОТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ	

КРОВІ, ФУНКЦІОНУВАННЯ ЕНДОТЕЛІЮ, ФІБРИНОЛІТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ 98

5.1. Порухення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові у хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень залежно від поліморфізму аналізованого гена 98

5.2. Ендотеліальна дисфункція та морфофункціональні властивості еритроцитів у хворих при поєднанні хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень з урахуванням поліморфізму аналізованого гена 109

РОЗДІЛ 6. ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ 115

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 128

ВИСНОВКИ 140

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 143

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 144

ДОДАТКИ 171

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВГ - відновлений глутатіон
- ВДШ - верхні дихальні шляхи
- ВРО - вільнорадикальне окиснення
- ВВЕС - відносна в'язкість еритроцитарної суспензії
- ГВ - глутатіон відновлений
- ГП - глутатіонпероксидаза
- ГТ - глутатіон-S-трансфераза
- ЕТ-1 - ендотелін-1
- ЖЄЛ - життєва ємність легень
- ЗСН - зовнішньосекреторна недостатність
- ЗФТ - замісна ферментна терапія
- ІДЕ - індекс деформабельності еритроцитів
- ІМТ – індекс маси тіла
- МА - малоновий альдегід
- НФА - неферментативна фібринолітична активність плазми крові
- СОШ - середня об'ємна швидкість форсованого видиху
- СРБ - С- реактивний білок
- СФА - сумарна фібринолітична активність плазми крові
- ОМБ - окисна модифікація білків
- ОС - оксидативний стрес
- ОФВ₁ - форсована об'ємна швидкість видиху за першу секунду
- ПАК - протеолітична активність плазми крові
- ПЗ - підшлункова залоза
- ПЗО - практично здорові особи
- ПОЛ - перекисне окиснення ліпідів
- ПОШ - пікова об'ємна швидкість
- ФАК - фібринолітична активність плазми крові
- ФЗД - функція зовнішнього дихання

ФФА - ферментативна фібринолітична активність плазми крові

ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легень

ХП - хронічний панкреатит

ЯЖ - якість життя

VsmI - поліморфізм гена рецептора вітаміну D

NO - монооксид нітрогену

VDR - ген рецептора вітаміну D

ВСТУП

Обґрунтування теми дисертаційного дослідження. Стандартизація діагностики та лікування пацієнтів в сучасній медичній науці базується на доказовій базі великомаштабних досліджень, метааналізів з ретельним вивченням окремих захворювань. Проте, актуальною та недостатньо вивченою залишається проблема поєднання нозологій. Коморбідність (з лат. со - разом, morbus - хвороба) - поєднання декількох хронічних захворювань, які пов'язані між собою єдиним патогенетичним механізмом. Як наслідок, набуває особливої уваги проблема персоніфікації пацієнта щодо коморбідності [1, 2]. Одночасний перебіг двох та більше захворювань висуває нові вимоги перед лікарем: визначення провідних патогенетичних ланок, першочергових заходів при діагностиці та лікуванні. Серед таких захворювань, що часто поєднуються між собою, є хронічний панкреатит (ХП) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Сукупність та потенціювання несприятливих ефектів, чинників ризику та дії поліетіологічних факторів ХП сприяють зростанню показників захворюваності на ХП та його перебігу, що прогресує, із порушенням зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ), розвитку мальдигестії, мальабсорбції, трофологічної недостатності хворих із порушенням різних видів обміну [3-6]. Епідеміологічні дослідження вказують, що поширеність ХП серед населення різних країн варіює від 0,2 до 0,7 %. У Європі цей показник дорівнює 25–26,4 випадки на 100 тис. населення. За повідомленнями центру медичної статистики МОЗ України, в останні роки хворобам підшлункової залози притаманний найбільший приріст: за десять років захворюваність на ХП зросла на 74 %. Захворювання ПЗ в 10,9 % випадків є причиною інвалідизації хворих з патологією органів травлення. З'ясовано, що при наявності в анамнезі ХП ризик розвитку раку ПЗ впродовж 20 років збільшується в 5 разів [7, 8]. Враховуючи вплив різних несприятливих факторів сьогодення на виникнення ХП, дана нозологія належить до хвороб цивілізації.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це мультифакторіальне захворювання, яке за прогностичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я на сьогодні упевнено займає четверте місце серед найпоширеніших причин смерті у всьому світі. Понад три мільйони людей померли від ХОЗЛ у 2012 році, а це становить 6% від усіх причин смерті [9, 10].

За статистикою, в Україні на ХОЗЛ страждає близько 1% населення, але цифра не зовсім коректна, оскільки дана статистика ведеться лише з 2009 року. Насправді українців, які страждають від цієї недуги, близько 6% від загальної кількості жителів країни [11].

Сполучення гастроентерологічної патології з бронхолегеневою, ймовірно, порушує перебіг кожного із зазначених захворювань і вважається за необхідність розуміння спільних механізмів розвитку та прогресування. На думку дослідників [12, 13], в основі розвитку ХОЗЛ при патології травної системи є: тривале куріння, ендогенна інтоксикація (як перша причина, яка зумовлює розвиток хронічної запальної реакції через залучення С-реактивного білка у механізм виведення токсинів), незворотна обструкція бронхів, ендотеліальна дисфункція. Деякі автори вважають, що ХП та ХОЗЛ є лише одним із проявів системного запального стану з мультиорганним ураженням. Потребують постійного доповнення дані про системне запалення, яке, як вважається, виконує провідну роль у запуску системних ефектів.

Вивчення генетичних маркерів системного запалення є надзвичайно актуальним при коморбідній патології. Також досліджено, що функціональна активність дихальної мускулатури при ХОЗЛ пов'язана з генетичними варіантами рецепторів вітаміну D (VDR). Інші автори визнають генетичний зв'язок VDBPs і формування ХОЗЛ [14, 15], що посилюється при екзокринній недостатності підшлункової залози сприяє розвитку дефіциту вітаміну D до 50%, а вторинного гіперпаратиреозу – до 47% порівняно з хворими з ХП і збереженою функцією залози. Тому вивчення поєднання зазначених вище

хвороб внутрішніх органів та обґрунтування диференційованих підходів до лікування з урахуванням поліморфізму генів є важливою медичною та соціально-економічною проблемою сучасної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась у рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України за темою: «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» номер державної реєстрації НДР 0117U002353.

Мета та завдання дослідження. Оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень, на підставі нових наукових даних про генетичні та клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідної патології.

Завдання дослідження:

1. Дослідити асоціацію поліморфного варіанта гена рецептора вітаміну D (rs1544410) із перебігом хронічного панкреатиту, поєднаного з хронічним обструктивним захворюванням легень.

2. Вивчити особливості клінічної картини та якості життя пацієнтів з коморбідністю хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень.

3. Проаналізувати показники зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, мінерального обміну та біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень залежно від поліморфізму гена рецептора до вітаміну D (VDR).

4. Оцінити зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові при хронічному

панкреатиті на тлі хронічного обструктивного захворювання легень з урахуванням поліморфізму гена рецептора до вітаміну D.

5. З'ясувати зміни функціонального стану ендотелію та морфофункціональних властивостей еритроцитів у прогресуванні хронічного панкреатиту на тлі хронічного обструктивного захворювання легень з урахуванням показників мікро- та макроелементів крові на підставі дослідження поліморфізму гена рецептора до вітаміну D (VDR).

6. Вдосконалити алгоритм діагностики, розробити прогностичні критерії та патогенетично обґрунтувати удосконалений алгоритм лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з хронічним обструктивним захворюванням легень, залежно від результатів дослідження поліморфізму гена рецептора вітаміну D.

Об'єкт дослідження. Хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Предмет дослідження. Особливості клінічного перебігу, генотипи обраних генів, показники біоімпедансометрії, зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, функції зовнішнього дихання, мікроциркуляторне русло, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеїназо-інгібіторної системи крові, функціонального стану ендотелію, морфофункціональні властивості еритроцитів, вміст електролітів в сироватці крові.

Методи дослідження. загальноклінічні, антропометричні, молекулярно-генетичні, біохімічні, фільтраційні, спектрофотометричні, імуноферментні, інструментальні, статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше вивчено показники зовнішньо-секреторної 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, поєданого з ХОЗЛ, залежно від поліморфізму вказаного гена.

Практичне значення одержаних результатів.

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 рівень 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.

Впровадження результатів дослідження. 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 багатопрофільна 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.

Особистий внесок здобувача. Мета, завдання та методи дослідження визначені автором спільно з науковим керівником. Самостійно проведено патентний пошук та сформована база досліджень, проведено статистичне опрацювання результатів досліджень, узагальнено результати та оформлено дисертацію. Дисертант самостійно провела підбір хворих та їх клінічне обстеження, брала безпосередню участь у лікуванні хворих та диспансерному спостереженні після виписки зі стаціонару. Самостійно формувала практичні рекомендації і висновки. У наукових роботах, опублікованих у співавторстві, ідеї співавторів не використано. Здобувач самостійно провела аналіз даних клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, статистичну обробку матеріалів. Роль автора була провідною у підготовці публікацій. Персональний внесок здобувача у наукових працях, опублікованих із співавторами, становить 80–95%, з чим погодились співавтори публікацій. Спільно зі співавторами здійснювались аналіз отриманих результатів досліджень, збір додаткової інформації, статистична обробка даних. При цьому здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні результати та положення дисертації було представлено на 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors (Poland, Lublin, 2020); 2-ій Міжнародній студентській науковій конференції «International Medical Students Conference in Poltava (IMEDSCOP) 2021» (Полтава, 2021); II-nd International Scientific and Practical Conference «The combination of theory and Practice, Experience and Perspectives» (Netherlands, Amsterdam, 2021); 90-ій науково-практичній

конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (Івано-Франківськ, 2021); I-st International scientific and practical conference «Scientific practice: modern and classical research methods» (USA, BOSTON, 2021); Internationalen wissenschaftlich-praktischen konferenz «Multidisziplinäre forschung: perspektiven, probleme und muster» (Republik Österreich, Wien, 2021); 102-ій підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2021); Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених, ВІМСО (Чернівці, 2021); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 2021); XVIII Міжнародній науково-практичній конференції «Perspective directions for the development of science and practice» (Греція, Афіни, 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з яких 2 статті у науковому фаховому виданні України; 2 статей у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних; 1 стаття у науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського Союзу; 10 тез наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 183 сторінках і складається з анотацій, вступу, шести розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Основний текст містить 32 таблиці та 22 рисунки. Список цитованої літератури складається з 198 джерел (з них 139 латиницею).

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ВІТАМІНУ D ПРИ КОМОРБІДНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Досить актуальною вважається проблема розповсюдженості коморбідності неінфекційних захворювань внутрішніх органів, а саме хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. Дана синтропія можлива за рахунок активного поширення обох нозологій, а також внаслідок наявності суміжних патогенетичних чинників, факторів ризику та етіологічних особливостей. Механізми, що формують ураження шлунково-кишкового тракту та дихальної системи можуть виникати за рахунок етіологічних (генетичні фактори або ті, що пов'язані з навколишнім середовищем), патогенетичних та ятрогенних факторів (викликаних лікарськими засобами). Можуть фіксуватися у двох осовних формах перебігу – послідовні процеси («ланцюг захворювань») та тривале співіснування двох патологій [12, 16].

Відомо, що за частотою звернень населення по кваліфіковану медичну допомогу захворювання шлунково-кишкового тракту займають другу позицію, після захворювань дихальної системи [17]. За останніми даними, хворі, що звертаються по допомогу зі скаргами, що є притаманні ХП, складають 25 % від всіх пацієнтів, що потребують додаткового обстеження лікаря в поліклінічних умовах, а у стаціонарах гастроентерологічних відділень вони складають частку 9-12 % від загальної кількості ліжок [17, 18].

Актуальним залишається питання щодо офіційної статистики ХП в Україні. Згідно із останніми рекомендаціями, у формах Центру статистики Міністерства охорони здоров'я України ХП не реєструється як окрема статистична одиниця, а входить у групу хвороб підшлункової залози (ХПЗ).

Аналізуючи отримані статистичні дані, говоримо про невинний ріст кількості хворих на ХП. Адже доведено, що загальна поширеність захворювань органів травлення за опрацьовані 10 років (2006-2016 рр.) зменшилась на 0,4%, а показник ХПЗ за вказаний період виріс в три рази, що спричинило особливу увагу медичної спільноти до вивчення даного питання [18-20].

Згідно із статистикою європейських країн спостерігається наступна закономірність – рівень захворюваності на ХП складає від 4 до 8 випадків на 100 тис. населення на рік, а поширеність – 25 випадків на 100 тис. [21]. Середній вік хворих на ХП відчутно знизився із 50 до 39 років, переважають на 30 % пацієнти жіночої статі. Зафіксовано невинне зростання виникнення патології, причиною є часте зловживання алкоголю і використання сучасних методів діагностики [21-24].

Всесвітня організація охорони здоров'я вже багато десятиріч поспіль чітко розуміє проблему ХОЗЛ для людей в усьому світі. Проте, за щорічними статистичними даними ця нозологічна одиниця зберігає за собою лідерські позиції серед провідних причин смерті в усьому світі [25]. Згідно із прогнозами ВООЗ від 2018 року ХОЗЛ займатиме заключне місце у трійці захворювань-лідерів, що призводять до летальних наслідків. 11 квітня 2019 року у Києві відбулася щорічна VII Науково-практична конференція «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень», де президент Асоціації пульмонологів України, професор Юрій Фещенко заявив, що «всім нам відомо, наскільки величезну актуальність має питання своєчасної діагностики ХОЗЛ. Усі наші, сказати б, «неуспіхи» у лікуванні ХОЗЛ зумовлені насамперед запізнілим виявленням недуги та несвоєчасним наданням медичної допомоги таким хворим. Це стосується не лише нашої держави, але й інших, у тому числі високорозвинених країн світу. Тому особливого значення набуває вдосконалення методів і підходів лікування ХОЗЛ» [26].

Як ХП, так і ХОЗЛ є поліетіологічними захворюваннями. Патогенез поєданого перебігу цих захворювань не до кінця вивчений і постійно знаходиться на стадії доповнення. Вважається, що вільнорадикальне окиснення (ВРО) відіграє фундаментальну роль в патогенезі ХОЗЛ [25, 27-29] та ХП [20, 30, 31, 32]. Легені чутливі до оксидативного пошкодження, вони володіють високою здатністю реалізовувати вільнорадикальні реакції. Тканина дихальних органів завжди піддається дії кисню, а також інших оксидантів, що в собі містять полютанти [25, 29, 33]. Ці оксиданти сприяють підвищенню активності еластази, а вона, в свою чергу, пошкоджує органи дихання, руйнуючи еластин [33-35].

Існує думка, що у патогенезі обох захворювань важливу роль відіграє нікотин, адже він сприяє розвитку оксидативного та нітрозитивного стресу. За рахунок накопичення активних форм кисню та інших радикалів відбувається сповільнення обміну речовин в клітинах ПЗ, руйнування різних структур (гранули лізосом, білки клітинних мембран та ін.), створюючи умови для виникнення ендотеліальної дисфункції [34, 37]. Органи дихальної системи постійно взаємодіють з екзогенними оксидантами, що містяться в повітрі, тому в респіраторних шляхах може довгий час персистувати інфекція, яка клінічно ніяк не проявляється [36, 37].

Звичним ускладненням тривалого перебігу ХП вважається зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗСН ПЗ), яка супроводжується виникненням синдромів мальабсорбції та мальдигестії [38, 39]. На фоні ЗСН ПЗ порушується абсорбція аліментарних жирів і жиророзчинних сполук, в першу чергу, вітаміни А, D, E і K. Це, натомість, спричиняє виникнення симптомів мальнутриції у хворих на ХП [39, 40]. Керуючись проведеним E. Martínez-Moneo et al. (2016) систематичним оглядом та метааналізом у пацієнтів з ХП частота виникнення дефіциту вітаміну А становить 16,8% (95% ДІ 6,9-35,7), вітаміну E - 29,2% (95% ДІ 8,6-64,5), а вітаміну D - 57,6% (95% ДІ 43,9-70,4) [41]. Останні роботи демонструють, що ризик дефіциту вітаміну D у пацієнтів з ХП вище, ніж в

загальній популяції, з ОШ 1,14 (95% ДІ 0,70-1,85) [42] і 1,17 (95% ДІ 0,77-1,78) [41]. Позаяк достеменно відомо, що дефіцит вітаміну D є предиктором розвитку численних патологічних станів, в тому числі остеопорозу [43, 44, 45], м'язової слабкості [46], депресії [47], захворювань інфекційного генезу [48-50], метаболічного синдрому [51, 52] і хвороб серцево-судинної системи [53, 54].

Останнім часом в сучасній науковій літературі з'явилося багато рандомізованих досліджень, системних оглядів та метааналізів, що підтверджують участь та невід'ємну роль вітаміну D у попередженні та профілактиці виникнення гострих інфекційних захворювань дихальної системи [55]. Низький статус вітаміна D взимку сприяє виникненню вірусних епідемій [49]. Досліджена здатність вітаміна D знижувати ризик вірусних епідемій при рівні 25 (ОН) D вище 30 нг/мл пов'язують зі зменшенням на 27% інфекційних загострень ХОЗЛ [56]. Зниження ризику розвитку захворювання відбувається за рахунок індукції кателіцидинів і дефенсинів, які впливають на зниження швидкості реплікації вірусу і концентрацію прозапальних цитокінів, які активують розвиток запалення, а також викликають загибель мікроорганізмів в автофагосомах [55, 57]. Численні клінічні дослідження виявили зв'язок між дефіцитом вітаміну D та підвищеним ризиком інфекцій, особливо верхніх дихальних шляхів(ВДШ) [50, 58, 59]. Зв'язок між дефіцитом вітаміну D та схильністю до загострення туберкульозу були встановлені у 1980-х [60, 61], як і спостереження, що 1,25 (ОН) 2D пригнічує ріст мікобактерій туберкульозу в культивованих макрофагах людини [60-62]. З тих пір і до сьогодні багато доклінічних і клінічних досліджень досліджували потенціал препаратів вітаміну D для профілактики або лікування туберкульозу [63, 64]. Цікаво, що Martineau et al. [65] спостерігав у подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні (РКД), що разова доза 100 000 МО вітаміну D₃ посилювала антимікобактеріальний імунітет у здорових пацієнтів з позитивною туберкуліновою пробою.

Однак результати таких випробувань не є одностайними. Наприклад, одне із досліджень, що проводилось зі здоровою популяцією людей не показало жодної користі від вживання препаратів холекальферолу щодо частоти виникнення інфекцій ВДШ [66]. Натомість, Martineau et al. опублікували огляд та мета-аналіз даних окремих учасників з 25 РКД і дійшли висновку, що препарати вітаміну D є необхідними та забезпечують помірний захист (OR=0,88) від гострих інфекцій дихальних шляхів [67]. Однак більш ретельний аналіз підгруп показав, що позитивні ефекти спостерігались у пацієнтів, які отримували добові або тижневі дози холекальциферолу (OR=0,81), але не у тих, хто отримував болюсні дози. Більше того, у групах пацієнтів, що отримували добові або тижневі дози вітаміну D, ефективність прийому була найвища у пацієнтів із вітамінодефіцитом (<10 нг/мл; OR=0,30). А згідно із даними Adrian R. Martineau та його однодумців, застосування вітаміну D зменшує ймовірність розвитку інфекцій ВДШ серед усіх обстежених від новонароджених до пацієнтів поважного віку (0-95 років) [67].

Дуже неоднозначні результати досліджень отримуємо з різних джерел. Так, Уакооб і співавтори [68] провели огляд чотирьох досліджень за участю 3198 дітей, проведених в Афганістані, Іспанії та США. Група дітей, що отримували препарати вітаміну D, та контрольна група вказували на ідентичну кількість епізодів пневмонії (за результатами двох досліджень) (Rate Ratio: 1.06, 95% confidence interval (CI) 0.89 to 1.26). В жодному з досліджень не повідомлялося про тривалість пневмонії або тяжкість перебігу.

За даними інших РКД, прийом вітаміну D в нормальній популяції та популяції з дефіцитом вітаміну D значно покращує функцію легенів [69], а також, відповідно до метааналізу [70] зменшує втрату кісткової тканини з віком [71]. В іншому метааналізі даних окремих учасників 15 РКД вказано, що введення холекальциферолу щодня або болюсною дозою раз на тиждень особам з дефіцитом вітаміну D, що визначається як рівень 25(OH)D у сироватці крові <10 нг / мл, знижує ризик виникнення гострої респіраторної

інфекції на 30% (коефіцієнт шансів 0,30; 95% ДІ, 0,17–0,53) незалежно від таких факторів, як сезонність, стаж куріння, маса тіла [72].

Цікаві дані дослідження представили Magnus M.C. зі співавторами, які запевняють, що частота виникнення інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей перших трьох років (кількість обстежених 1248) обернено пропорційна до рівня сироваткового вітаміну D у мам в період вагітності [73]. Як відомо, нестача вітаміну D в крові під час вагітності може спричиняти хиби розвитку легеневої тканини та погіршення її функцій [74].

Дефіцит вітаміну D негативно впливає на метаболізм кісткової тканини, що посилюється при тривалому зловживанні алкоголю та недостатності ЗСН ПЗ. Зниження сироваткового рівня 25(OH)D₃ сприяє розвитку вторинного гіперпаратиреозу. Згідно з оприлюдненими даними деяких досліджень після обстеження чоловіків із ХП зафіксували наступні особливості: екзокринна недостатність у 76% пацієнтів, остеопенія – у 48,9%; вторинний гіперпаратиреоз мав місце в 74% хворих з остеопенією, з них у 88% – на тлі вітамінодефіциту D, лише у 12% виявлений вторинний гіперпаратиреоз не був пов'язаний із дефіцитом вітаміну D [75]. Основна форма вітаміну D, 1,25-дигідроксіхолекальциферол, стимулює різні сигнальні шляхи і транспорт кальцію через клітинні мембрани. Пацієнти з тривалим перебігом дефіциту вітаміну D в групі ризику виникнення остеопорозу [76].

Основними клінічними проявами недостатності або дефіциту вітаміну D в організмі можуть бути біль і ламкість кісток, випадіння волосся, депресивні стани, судомні скорочення м'язів [77]. Важливими наслідками дефіциту вітаміну D також вважаються зміни лабораторних показників – зниження абсорбції кальцію, підвищення рівня паратиреоїдного гормону та порушення мінералізації кісткової тканини. Так звані метаболічні захворювання кісток (МЗК) характеризуються неспецифічними симптомами, наприклад, міалгією та слабкістю. Зазвичай, такі захворювання мають латентний перебіг і маніфестують на пізніх стадіях остеопоротичними переломами [78].

За даними дослідження С.Е. Bolton et al. (2004), у пацієнтів з ХОЗЛ маса тіла знижується прямо пропорційно зниженню щільності кісткової тканини. Даний факт також вказує на зворотний корелятивний зв'язок з тяжкістю перебігу захворювання. Автори експерименту свідчать про особливу роль прозапальних цитокінів (IL-6, 8, 1 β , ФНП- α) в процесі резорбції кісткової тканини [79]. Розвиток остеопенічного синдрому, який спричиняє виникнення остеопорозу веде до незворотних змін, зокрема патологічних переломів, частота виникнення яких коливається, за різними даними, від 22,5 до 61,9% [80]. Переломи остеопоротичного генезу суттєво впливають на загальний рівень захворюваності та смертності, знижуючи ймовірну середню тривалість життя на 12-15% [78, 80].

У пацієнтів з ХП часто зустрічається проблема зловживання алкоголем, що може спричинити розвиток остеопенії. Поглиблення синдрому панкреатичної та інших видів зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози і/або розвиток панкреатогенного цукрового діабету також сприяють розвитку супутнього остеодефіциту [81].

Проведене мультицентрове дослідження (The Study of Osteoporotic Fractures - SOF) вказує, що у жінок, які мали один перелом в анамнезі, рівень смертності збільшується на 23% порівняно з ідентичним показником у пацієнтів з остеопорозом у менопаузальному періоді, відповідно і ризик виникнення смерті на 60% збільшується [82-83].

На сьогоднішній день підтверджено, що ризик падіння та мінеральна щільність кісткової тканини є одним із передвісників виникнення переломів. Дефіцит вітаміну D сприяє розвитку м'язевої слабкості, саркопенії і, за рахунок цього збільшується ризик падінь. Неабияка роль у генезі цих взаємозв'язків належить VDR (гену рецептора вітаміну D), які локалізуються в скелетних м'язах, міобластах [84].

Впродовж останніх років активно вивчається роль гена, що кодує рецептор вітаміну D (VDR). VDR належить до ядерних внутрішньоклітинних рецепторів підтипу PPR. До них також відносять гормони щитоподібної

залози, стероїдні гормони. Саме ця група рецепторів тримає під контролем експресію генів, що відповідають за трансмембранний транспорт іонів, регулюють функції проліферації, апоптозу, метаболізму [85]. VDR володіють високою спорідненістю з гормонально-активною формою вітаміна D – 1,25 (OH)₂D₃, секреція якого залежить від концентрації кальцію та фосфору в організмі [86]. При гіпокальціємії рівень паратиреоїдного гормону (ПТГ) підвищується, а він, в свою чергу, стимулює активність ниркової 1α-гідроксилази та фктивує синтез 1,25 (OH)₂D₃. Кальцитріол зв'язується з VDR та пришвидшує абсорбцію кальцію в тонкій кишці [87].

Також VDR вважають одним із генів-кандидатів генетичного контролю потрібної кісткової маси [87]. 1,25 (OH)₂D₃ взаємодіє з VDR в остеобластах, внаслідок цього відбувається стимуляція експресії ліганда рецептора-активатора ядерного фактора NF-κB, який сприяє трансформації незрілих моноцитів у зрілі остеокласти, що лізують матрикс і мобілізують кальцій та інші мінерали з кісткової тканини [86-88].

Проведені дослідження вказують, що вітамін D належить до групи жиророзчинних вітамінів, проте на відміну від інших вітамінів, він є справжнім гормоном. Він є біологічно неактивним, надає неспецифічні біологічні ефекти за рахунок взаємодії зі специфічними рецепторами, що розташовуються в ядрах клітин різних органів та систем. Вітамін D проходить двоступеневу метаболізацію (спочатку в печінці, а згодом у нирках) і перетворюється на активну гормональну форму (кальцитріол). Саме така форма поводить себе як істинний гормон, тому і називають його D-гормоном. Він має здатність генерувати і модулювати біологічні реакції в тканинах-мішенях за рахунок регуляції транскрипції генів. D-гормон регулює експресію близько 3% всього геному людини. У дослідженні Lin R. та співавт. вказано, що від 500 до 1000 генів, локалізованих в різних хромосомах, можуть активуватися безпосередньо під впливом VDR-лігандів [89, 90].

Ген VDR розміщений на хромосомі 12q і має численні загальні алельні варіанти. Він включає 15 екзонів (кодує білок екзони: 2–9 і неперекладені екзони: 1a – 1f) та дві альтернативні промоторні області [91]. Ген VDR містить безліч алельних варіантів, і деякі з них можуть призвести до змін у функції VDR. Більшість поліморфізмів у гені VDR локалізуються в регуляторних областях, таких як 5'-промоторна область та 3'-UTR, а не в кодуєчих екзонах [91]. Варіація регуляторної області гена може змінити послідовність білка і може призвести до різких функціональних ефектів, таких як зміна спорідненості до ліганду або зв'язування з ДНК. На сьогоднішній день відомо п'ять поліморфізмів в локусі гена VDR: екзон 2 індукуючого поліморфізм кодона, який досліджується шляхом рестрикції ферменту FokI; кластер поліморфізму в 3'-кінці гена VDR, що досліджується методом рестрикції ферментів BsmI, ApaI, TaqI; а також поліаденілазуючого поліморфізму 4, який локалізується в кінці VDR3'-ділянки, що не транскрибується [91, 92].

Одним з найбільш часто досліджуваних поліморфізмів є BsmI, який присутній на інтроні 8, зв'язаному з 3'-UTR гена VDR, пов'язаний з регуляцією стабільності мРНК та періоду напіввиведення [91]. Цей поліморфізм у 3'-UTR-зоні гена перебуває у сильній нерівновазі зв'язків (LD), і частоти гаплотипів пов'язані із підвищеним рівнем VDR [92]. Показано, що поліморфізм BsmI пов'язаний з активністю або експресією VDR [91, 93]. Дослідження показали, що алельні відмінності у гені VDR, включаючи поліморфізм 283 A> G BsmI, можуть впливати на експресію генів шляхом регулювання стабільності мРНК [93]. Змінена експресія мРНК VDR корелювала з варіантами генотипів гена VDR [91].

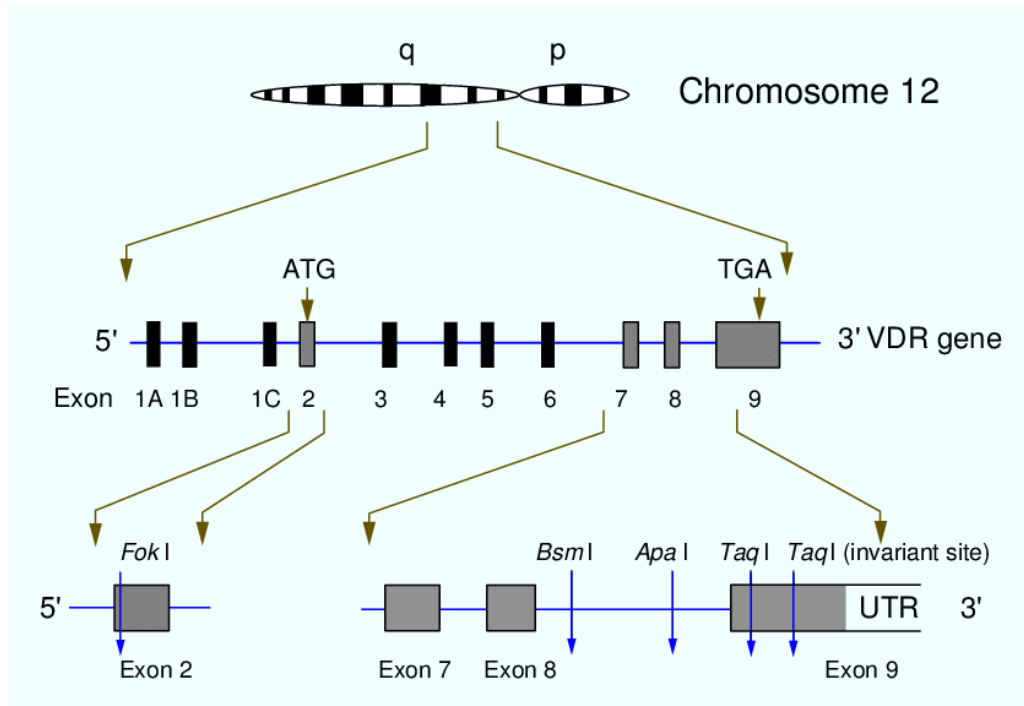


Рис.1.1 - Геномна організація та карта рестрикції гена рецептора вітаміну D (VDR) [93]

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ та VDR контролюють експресію більш, ніж 10 генів (SPP1, RANKL, TRPV6, OPG, CYP24A1, ПТГ, Klotho та ін.), які контролюють мінеральний обмін і стан кісткової системи [94]. Абсорбція кальцію в кишківнику відбувається при взаємодії TRPV6 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, що доведено на колоніях клітин Caco-2 [95]. Так, Meyer M та співавт. вказують, що TRPV6 є основним геном каналів кальцію у кишківнику. Саме він регулює абсорбцію кальцію та процеси мінералізації кісткової тканини. За результатами дослідження, у мишей видаляли TRPV6, внаслідок чого фіксували сповільнення всмоктування кальцію на 60% та зниження мінеральної щільності кісткової тканини [96].

Згідно із даними останніх досліджень сьогодні немає єдиної думки щодо взаємозв'язку поліморфізму гена VDR та мінерального обміну, адже деякі науковці такий зв'язок знаходять, а інші – ні [Richards J et al., 2010; Arabi A. et al., 2017]. Чому ж немає спільного твердження? Пояснюється це різницею будови самого геному, різним типом харчової поведінки

(насамперед, залежить від вживання продуктів, багатих на вітамін D та кальцій) та різноманітних чинників навколишнього середовища в різних куточках світу.

У мишей, яким видалили VDR, фіксували затримку росту, остеомаліцію, різноманітні метаболічні порушення у вигляді гіпокальціємії та вторинного гіперпаратиреозу [97]. За допомогою генетичних досліджень [Bouillon R, 2018] узагальнили роль VDR у підтримці кісткового гомеостазу, що свідчить про причини скелетних ускладнень, а саме порушення всмоктування кальцію в кишківнику та/або викликаний ним вторинний гіперпаратиреоз та гіпофосфатемія. В ентероцитах відбувається активація VDR, що супроводжується анаболічними процесами – активація синтезу кальцій-зв'язуючого білка, який виходить в просвіт тонкої кишки, зв'язує іони кальцію і виконує транспортування через стінку кишківника в кров [96, 98-100]. Про вірогідність даного твердження свідчить особливість, що лише 10-15% кальцію та 60% фосфору всмоктується в кишківнику без присутності вітаміну D. Злагоджена робота між VDR та вітаміном D збільшує кишкову абсорбцію кальцію до 30-40%, а фосфору – до 80% [101-103]. Також поруч із вищевказаними механізмами відбувається негеномний механізм абсорбції кальцію, що відбувається без залучення транскрипції генів TRPV6 і кальбіндину D9k [104].

Результатом дефіциту вітаміну D є порушення кальцієво-фосфорного гомеостазу за рахунок порушення всмоктування мікроелементів в кишківнику, внаслідок чого зростає рівень сироваткового ПТГ, виникає вторинний гіперпаратиреоз, для якого характерна мобілізація кальцію з кісткової тканини та пришвидшення виведення фосфору нирками [105-108]. Згодом виникає опосередковане підвищення активності остеокластів, що зумовлює зниження мінеральної щільності кісткової тканини та розвиток остепенії [109-110]. Внаслідок вторинного гіперпаратиреозу та фосфатурії розвивається зниження рівня фосфору до нижньої межі норми або виникає гіпофосфатемія. Holick M. та співавт. вказують на виникнення патологічних

змін співвідношення кальцію та фосфору, що сприяє розвитку дефекту мінералізації скелета, що рідко діагностується (у дорослих відомий, як остеомаліяція) [105, 111-112].

Зупинимось детальніше на основах метаболізму та пріоритетних завданнях кальцію у підтримці життєдіяльності та функціонуванні ПЗ. В обміні кальцію лежать важливі процеси, які регулюються за допомогою паратгормону, кальцитріолу та кальцитоніну в організмі людини. Секреція паратгормону регулюється рівнем іонізованого кальцію у плазмі крові: гормон виробляється у відповідь на зниження концентрації кальцію у крові. Для ПТГ органами-мішенями є кістки, нирки (пряма дія) та кишечник (опосередкована дія) [113-114]. ПТГ активує аденілатциклазу, яка стимулює метаболічну активність остеокластів, як наслідок, відбувається мобілізація Ca^{2+} із кісткової тканини та вихід фосфатів у кров (пряма дія на кісткову систему), стимулює реабсорбцію іонів кальцію дистальними каналцями нирок. ПТГ також зменшує реабсорбцію фосфатів у нирках. Опосередковану свою дію ПТГ проявляє через вплив на слизову оболонку кишечника і допомагає пришвидшити метаболізм кальцію в ньому [113, 115]. Кальцитріол, як відомо, синтезується із холестерину. Безпосереднім попередником кальцитріолу є холекальциферол (вітамін D3). Невеликий відсоток вітаміну D3 потрапляє в кров з продуктів харчування, але більша частина вітаміну, за допомогою якого синтезується кальцитріол, утворюється у шкірі із 7-дегідрохолестеролу під дією ультрафіолету без використання ферментів [108, 113, 116-117]. Синтез кальцитріолу починається в печінці і закінчується в нирках. Кальцитріол сприяє засвоєнню кальцію і фосфатів в кишечнику та мобілізації кальцію з кісток [118-119].

Уміст кальцію в організмі становить найбільшу питому вагу 1,2 – 1,6 загальної ваги людини. У функціонуванні ПЗ іони Ca^{2+} приймають неабияку участь у регуляції трансмембранного потенціалу, надсиланні позаклітинного імпульсу до клітини та її відповіді на нейротрансмітери [113, 116]. Як відомо, з панкреатичним секретом виділяється велика кількість кальцію, що

засвідчує важливу роль останнього у регуляції активації ферментів клітинами [120]. За даними досліджень встановлено, що видалення позаклітинного кальцію веде до зменшення рівня секреції амілази ацинарними клітинами. Разом з тим, кальцій бере активну участь у продукуванні ферментів ПЗ, секретину та панкреозиміну, має безпосередній вплив на скорочення сфінктера Одді [117, 120-121]. Кальцій потенціює екболічну функцію ПЗ, активує трипсиноген всередині органа, що спричиняє виникнення часткового аутолізу в тканині ПЗ при ХП [122]. Однак надлишок кальцію в секреті ПЗ сприяє розвитку кальцифікатів органа [122-124]. Активність клітин гладеньких м'язів травного тракту забезпечує моторну функцію і залежить від концентрації кальцію, адже він активує внутрішньоклітинні процеси, які забезпечують скорочення гладеньких м'язів [113, 122].

Проте, аналізуючи дані оглядів та метааналізів, розуміємо, що роль вітаміну D виходить далеко за межі кісткового метаболізму. Вітамін D вважається одним із головних факторів розвитку життя на планеті та еволюції людства (The Scientific Advisory Committee on Nutrition — SACN, 2016). Сьогодні активно вивчається роль вітаміну D в різних патогенетичних схемах численних захворювань. З активним вивченням особливостей вітаміну D та його участі у профілактиці різних хронічних неінфекційних захворювань — від онкологічних до неврологічних, від серцево-судинних до автоімунних і метаболічних розладів [125]. Паньків І.В. вважає, що препарати вітаміну D в найближчий час можуть стати необхідною складовою для корекції інсулінорезистентності, хронічного запалення, а також профілактики порушень вуглеводного обміну і серцево-судинних захворювань [125-127]. Аналіз результатів епідеміологічних досліджень встановив, що значна частина населення багатьох країн на різних континентах страждає від недостатності або дефіциту вітаміну D, але через стертість клінічних симптомів і неухважність деяких лікарів велика частина таких випадків залишаються без необхідної уваги. Варто звернути увагу, що D-гіповітаміноз, який не має клінічних симптоматики може дати початок

розвитку вищезгаданих імунологічних розладів, передчасному розвитку загострень і підвищенню чутливості до багатьох захворювань, а також пухлинного переродження клітин різних органів і тканин [125, 128-130]. Знаючи, що територія України знаходиться в різних географічних широтах та враховуючи її розташування відносно екватора, поширеність D-гіповітамінозу є високою, його діагностика, профілактика й лікування мають важливе значення для здоров'я нашого населення. Поворознюк В.В. та співробітники відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф.Чеботарьова» НАМН України провели одномоментне дослідження [131], в яке було включено 1575 жителів різних регіонів України з метою аналізу частоти недостатності та дефіциту вітаміну D серед населення України різних вікових груп (20–89 років), а також визначення основних факторів, які мають вплив на їх розвиток. Виявлено, що дефіцит вітаміну D зафіксовано у 81,8 % обстежених, недостатність — у 13,6 % і тільки 4,6 % населення мають оптимальний сироватковий рівень 25(OH)D. Водночас, як підсумок, вказується, що на рівень 25(OH)D у сироватці крові впливає місце проживання, сезонність, стать, вік та індекс маси тіла (ІМТ). До прикладу, у жінок рівень 25(OH)D нижчий, ніж у чоловіків; рівень 25(OH)D знижується з віком; найвищий рівень 25(OH)D ($41,16 \pm 2,53$ нмоль/л) було зафіксовано в молодих людей, які мешкають на півдні нашої держави, найнижчий ($30,97 \pm 1,74$ нмоль/л) — у групі людей 35-44 роки, мешканців західних областей країни. Під час проведення аналізу середнього рівня 25(OH)D і частоти виникнення дефіциту вітаміну D залежно від показника ІМТ виявлено, що в людей з нормальним ІМТ середній рівень 25(OH)D найвищий ($35,6 \pm 1,4$ нмоль/л), а найнижчим середній рівень 25(OH)D вважається в осіб із тяжким ожирінням (ІМТ понад 35 кг/м^2) та з дефіцитом маси тіла (ІМТ менше $18,5 \text{ кг/м}^2$) — $29,8 \pm 1,4$ нмоль/л і $25,5 \pm 4,2$ нмоль/л відповідно. Вторинний гіперпаратиреоз, пов'язаний з дефіцитом вітаміну D, зафіксовано в 11,9 % обстежених, його частота зростає з віком і досягає найвищих рівнів в осіб віком 80–89 років (22,4 %). Під час

проведення даного епідеміологічного дослідження також виявлено, що клінічний перебіг захворювань кістково-м'язової системи залежить від рівня 25(OH)D у сироватці крові. Яскраво виражений вертебральний больовий синдром у пацієнтів із системним остеопорозом і виражений біль в колінних суглобах за візуально-аналоговою шкалою у хворих на остеоартроз є вірогідно вищими ($p < 0,05$) на фоні дефіциту вітаміну D, а якість життя (за опитувальником EuroQoL-5D) — нижчою. Отже, проблема недостатності та дефіциту вітаміну D в Україні є надзвичайно актуальною і з року в рік набуває все більшого клінічного значення [131-133].

Науковці світу отримали схожі результати після проведення подібних досліджень. Гендерну різницю вони пояснюють збільшенням індексу маси тіла, зменшенням частоти вживання молока (в США воно збагачене вітаміном D) та активнішим використанням кремів з високим фактором сонцезахисту жінками порівняно з чоловіками [134-136]. Також літературні дані підтверджують те, що ожиріння є предиктором виникнення дефіциту вітаміну D, адже сам належить до жиророзчинних вітамінів і швидко акумулюється в жирових депо організму [137-139]. Проведені раніше наукові дослідження свідчать, що географічне розташування є важливим фактором розвитку вітамінодефіциту серед жителів Європи [140, 141].

Єдиної думки з приводу рівня вітаміну D, що свідчить про його дефіцит, на сьогодні немає. Різні авторитетні організації пропонують значення, які дещо відрізняються від одне від одного (табл.1.1), згідно рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів/Американського коледжу ендокринології (2019), із доповненнями та сучасними рекомендаціями.

Таблиця 1.1 - Показники сироваткового рівня 25 (ОН)D

Ендокринологічне товариство США	Інститут медицини (відділення здоров'я та медицини Національної академії)	Клініка Мейо	Американська асоціація клінічних ендокринологів
Дефіцит: ≤ 20 нг/мл	Дефіцит: < 12 нг/мл	Виражений дефіцит: < 10 нг/мл	Дефіцит: < 30 нг/мл
Недостатність: 21-29 нг/мл	Недостатність: 12-20 нг/мл	Незначний / помірний дефіцит: 10-24 нг/мл	
Оптимальний рівень: ≥ 30 нг/мл	Оптимальний рівень: ≥ 20 нг/мл	Оптимальний рівень: 25-80 нг/мл	Оптимальний рівень: 30-50 нг/мл

Аналізуючи дані отримані з приводу загальної забезпеченості вітаміном D у дітей Чернівецької області (Сорокман Т.В., Попелюк Н.О., 2018) виявлено, що медіана вмісту 25(ОН)D сироватки становить 20,42 (13,41–29,90) нг/мл. Середній рівень вітаміну D корелював із віком пацієнтів ($r = -0,23$, $p = 0,01$). Найнижчі показники були зафіксовані у групі дітей 15 років. Медіана 25(ОН)D контрольної групи склала 21,67 нг/мл (довірчий інтервал (ДІ): 16,06–28,85). Нормальні показники 25(ОН)D виявлено в 16 осіб, що складає 80 %, у трьох (15 %) дітей рівень вітаміну D відповідав вітамінінедостатності, і в одній (5 %) особі зафіксовано його дефіцит. Аналізуючи результати основної групи отримали наступні показники: 25(ОН)D у групі підлітків із надмірною масою тіла показав його дефіцит у 6 осіб (26,1 %), недостатність — у 14 (60,8 %) і нормальний рівень — у трьох осіб (13 %) при медіані 18,29 нг/мл (ДІ: 16,6–20,1). Медіана 25(ОН)D у групі підлітків з ожирінням склала 16,15 нг/мл (ДІ: 12,7–23,8). Нормальний вміст показник 25(ОН)D зафіксовано лише у двох осіб, що склало 6,2 % від загальної кількості, дефіцит спостерігався в 17 (53,1 %), недостатність — у 13

дітей (40,6 %). Статистичної відмінності у статусі вітаміну D залежно від гендерного розподілу в осіб з ожирінням не встановлено: медіана 25(OH)D у дівчаток становила 18,91 нг/мл, у хлопчиків — 17,19 нг/мл. Не спостерігалась вірогідна різниця вмісту 25(OH)D залежно від тяжкості ожиріння [142].

Паньків І.В. та Паньків В.І. (2018) вивчали статус вітаміну D у жителів Чернівецької області, що проживають на радіоактивно забруднених територіях. Як виявлено, рівень вітаміну D був достовірно нижчим у населення, яке мешкає на радіаційно забрудненій території, порівняно з жителями Чернівців і Вижниці. Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові населення радіаційно забрудненої зони склав $(16,2 \pm 0,8)$ нг/мл, частота дефіциту вітаміну D — 46,2 %, недостатності — 53,8 % [143, 144].

Надзвичайно важливим моментом у призначенні корекції або профілактики дефіциту й недостатності вітаміну D вважається моніторинг рівня 25(OH)D у сироватці крові. Призначаючи препарати вітаміну D контроль рівня 25(OH)D у сироватці крові варто здійснювати через 3–4 місяці після розпочатого лікування, а згодом — один раз на 6 місяців [145–148].

Для призначення лікувальної корекції або профілактичної дози вітамін D існує в двох формах: ергокальциферол (вітамін D₂) та холекальциферол (вітамін D₃). Перший з них потрапляє до організму людини зазвичай з продуктів рослинного походження та біодобавок, інший – з допомогою ультрафіолетових сонячних променів утворюється в шкірі людини [149]. Згідно із проведенням чималої кількості досліджень, доведена вища ефективність холекальциферолу порівняно з ергокальциферолом приблизно у 10 разів, адже сприяє тривалішій підтримці рівня 25 (OH) D у сироватці крові людини [150–153].

Дослідження, проведені Holick M. та його колегами, неодноразово заявляли, що цілий день перебування на сонці може стимулювати вироблення від 10 000 до 25 000 МО вітаміну D в шкірі людини [154–156]. Дослідження інших науковців теж піднімають питання про вплив сонця на

шкірний покрив і вироблення вітаміну D. Молоді датські жінки, які перебувають під інтенсивним сонцем на Канарських островах, продемонстрували приріст 25(OH)D, що еквівалентно лише 600-1000 МО на день. Подібне збільшення вмісту 25(OH)D у сироватці крові було спричинене порівнянням впливу ультрафіолетового випромінювання у всьому організмі тричі на тиждень із пероральним добовим споживанням лише 800 МО вітаміну D [157]. Ще одне дослідження з Канарських островів, де молоді польські добровольці із майже загальним опроміненням тіла на сонці впродовж дня вказує, що зміни 25(OH)D були на 28 нмоль/л або приблизно на 12 нг/мл, що еквівалентно 600-1200 МО (~ 15-30 мкг) перорального вітаміну D на день [158]. Нарешті, вплив сонячного випромінювання на спину тричі на тиждень при половині мінімальної еритематозної дози у мешканців будинків для престарілих збільшило медіану 25(OH)D у сироватці крові за 3 місяці з 7,2 до 24 нг/мл (18 нмоль/л до 60 нмоль/л), що є еквівалентом вживання препарату вітаміну D у дозі 400 МО/день [159-160].

У 2013 році експертна група науковців та лікарів з різних країн Центральної Європи об'єдналась з метою формування методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи, де висвітлила основні джерела вітаміну D та рекомендовані дози препаратів для здорової популяції та груп ризику [161]. Згідно із вказаними порадами експертної групи люди з діагностованим дефіцитом вітаміну D повинні отримувати більші дози холекальциферолу порівняно з рекомендованими для решти популяції. Терапевтичні дози при вираженому вітамінодефіциті складають від 1000 до 10 000 МО/добу (~50 000 МО/тиждень), залежно від віку пацієнта та маси тіла. Тривалість прийому препаратів, як правило, становить від 1 до 3 місяців залежно від вираженості дефіциту вітаміну D. Після того, як рівень 25(OH)D у сироватці крові становитиме 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) пацієнту призначається підтримуюча доза. Доцільно перевірити рівень 25(OH)D у сироватці крові через 3–4 місяці терапії, а потім тримати під контролем даний показник і

визначати його 1 раз на 6 місяців, особливо у випадках загострень чи прогресування захворювань. У випадках діагностованого важкого дефіциту необхідно проводити моніторинг рівня кальцію, фосфору та паратиреоїдного гормону у сироватці крові та рівня кальціурії в сечі [161].

Згідно із вищевказаних вказівок сформовані рекомендовані терапевтичні дози вітаміну D (тривалість лікування 1–3 місяці): для новонароджених (до одного місяця) з рівнем 25(OH)D у сироватці крові нижчим за 20 нг/мл (50 нмоль/л) — 1000 МО/д (25 мкг/д); для дітей віком 1–12 місяців з рівнем 25(OH)D у сироватці крові нижчим за 20 нг/мл (50 нмоль/л) — 1000–3000 МО/д (25–75 мкг/д) залежно від маси тіла; для дітей і підлітків віком 1–18 років з 25(OH)D у сироватці крові нижчим за 20 нг/мл (50 нмоль/л) — 3000–5000 МО/д (75–125 мкг/д) залежно від маси тіла; для дорослих і людей старечого віку із рівнем 25(OH)D у сироватці крові, нижчим за 20 нг/мл (50 нмоль/л) — 7000–10000 МО/д (175–250 мкг/д), залежно від маси тіла, або 50000 МО/тиждень (1250 мкг/тиждень). Алгоритм підсумовує сучасні рекомендації [161].

Роль дефіциту та недостатності вітаміну D у порушеннях функціонування різних органів та систем доводить доцільне застосування терапевтичної корекції статусу вітаміну D в сироватці крові. З метою лікування та профілактики обґрунтованим є застосування методичних рекомендацій щодо дози вітаміну D для населення Центральної Європи. Профілактика дефіциту вітаміну D мусить зайняти основні позиції і стати пріоритетним напрямком роботи лікарів та закладів охорони здоров'я. Звичайно, для удосконалення схем прийому препаратів та поповнення знань про вітамін D необхідно проводити широкомасштабні рандомізовані контрольовані клінічні випробування, проте і зараз, без сумніву, зрозуміло, що стабілізація рівня 25(OH)D у сироватці крові необхідна на всіх етапах онтогенезу. Особливо важливим залишається той факт, що концентрація 25(OH)D у сироватці крові знаходиться під генетичним контролем. Саме за допомогою генетичних досліджень поліморфізму гена VDR можливо

визначити, чи пов'язані низькі концентрації 25(OH)D у сироватці крові з негативним впливом на здоров'я респондентів. Такі дані дозволяють ідентифікувати суб'єктів із генетично чутливою сироваткою 25(OH)D та підібрати адекватне лікування.

Після проведення ретельного огляду новітніх літературних джерел та оцінки рандомізованих досліджень виявлено недостатню кількість друкованих праць, які б висвітлили проблему асоціації гідроксिवітаміну D, фосфорно-кальцієвого обміну та поліморфного варіанту гена VDR у хворих на поєднану патологію – хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень.

Перспективним напрямком досліджень визначили вивчення поліморфних варіантів гена VDR для призначення шляхів корекції та тривалості лікування пацієнтів з дефіцитом та недостатністю вітаміну D з урахуванням генотипу.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Для вирішення поставлених у роботі завдань дисертаційна робота виконувалась з 2017 по 2021 роки на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету (БДМУ). Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (№ державної реєстрації 0117U002353).

При виконанні роботи використовували загальноприйняті світові та вітчизняні нормативно-правові директивні документи: стандарти GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996); Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997); Гельсінська декларація світової медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004 рр.); Міжнародне керівництво щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS); Накази МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., № 66 від 13.02.2006 р. та №690 від 23.09.2009р.

Формуляр інформованої згоди та карта досліджень затверджені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м.Чернівці), яка запропоноване дослідження рекомендувала до планування (Протокол №2 від 19.10.2017 року) та захисту (Протокол №9 від 17.06.2021 року).

Діагноз хронічного панкреатиту встановили згідно із Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 638 від 10.09.2014 року [162]. При встановленні діагнозу хронічного обструктивного захворювання легень керувалися Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 555 від 27.06.2013 року [163] та оновленими рекомендаціями GOLD-2020 [25]. Були також взяті до уваги європейські та американські стандарти класифікації, діагностики та лікування.

Загалом було обстежено 105 пацієнтів з діагнозом ХП у фазі загострення та коморбідним перебігом хронічного панкреатиту у фазі загострення та хронічного обструктивного захворювання легень на етапі нестійкої або стійкої ремісії. Всі обстежувані пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні КНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у 2017-2019 рр. Згідно із Міжнародною класифікацією хвороб 10-ого перегляду (МКХ-10) ХП відповідає шифрам K86.0 (алкогольний ХП) та K86.1 (інші ХП), а ХОЗЛ - J44.0.

При формуванні критеріїв включення ми користувалися наступними вимогами: наявність анамнестичних, клінічних та інструментальних ознак ХП та ХОЗЛ В, С клінічних груп з обмеженням бронхіальної прохідності 1-2 ступеня тяжкості згідно із GOLD; здатність пацієнта дати згоду на проведення дослідження; підтверджений дефіцит вітаміну D.

Критерії виключення: невідповідність хворого вимогам включення до протоколу; хворі з алергічними захворюваннями органів дихання; хворі із ХОЗЛ А та D клінічних груп з обмеженням бронхіальної прохідності 4 ступеня тяжкості згідно із GOLD; цукровий діабет; гепатити і цирози; хворі з ознаками декомпенсації легеневого серця; хворі на туберкульоз, бронхоектатичну хворобу; хворі з онкологічними захворюваннями; хворі, які перенесли гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 місяців або нещодавно госпіталізовані з приводу застійної серцевої недостатності; особи, що перенесли гостре захворювання, загострення/декомпенсацію хронічного

захворювання або оперативне втручання впродовж останніх 4-х тижнів; особи, що зловживали наркотиками в анамнезі; ВІЛ-інфіковані пацієнти; вагітність та лактація; відмова пацієнта брати участь у дослідженні.

Протокол дослідження складався з таких періодів: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення та виключення), проведення клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження, розподіл пацієнтів на групи залежно від запропонованого способу лікування, лікування пацієнтів тривалістю 3 місяці, повторний аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних показників, оцінка якості життя пацієнтів до лікування та через 3 місяці після закінчення лікування.

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 контрольна група, що складалася з 20 практично здорових осіб, репрезентативних за статтю та віком від 40 до 64 років. У контрольній групі було 11 (55,0%) жінок та 9 (45,0%) чоловіків.

Розподіл за статтю серед пацієнтів кожної групи наступний: у I групі жінок було 23, чоловіків - 18; співвідношення жінки:чоловіки – 1,3:1,0; у II групі жінок було 30, чоловіків - 34; співвідношення жінки:чоловіки склало 1,0:1,1.

Вік обстежених пацієнтів коливався від 40 до 69 років (табл.2.1). Проте, загалом, переважали особи працездатного віку (47-59 років) (рис.2.1). Вік пацієнтів можна пояснити тим, що саме у осіб середнього віку частіше розвиваються захворювання ПЗ, що потребує нагляду спеціалістів в умовах стаціонару та тривалого динамічного спостереження.

Таблиця 2.1 - Розподіл обстежених пацієнтів за віком

Група пацієнтів	Вік			
	40-49 р. абс.(%)	49-59 р. абс.(%)	59-69 р. абс.(%)	>70р. абс.(%)
ХП (n=41)	5 (12,2%)	20 (48,7%)	13 (31,7%)	3 (7,3%)
ХП+ХОЗЛ (n=64)	11 (17,2%)	33 (51,6%)	18 (28,1%)	2 (3,1%)

Дана тенденція пов'язана із початком захворювання ПЗ, як біліарного генезу, так і алкогольного. Загальновідомо, що маніфестація ХП алкогольного генезу, як правило, відбувається у віці після 40 років, за виключенням початку зловживання алкоголю у молодому віці. Аналогічно, утворення жовчних каменів зазвичай починається у цьому віці [164, 165].

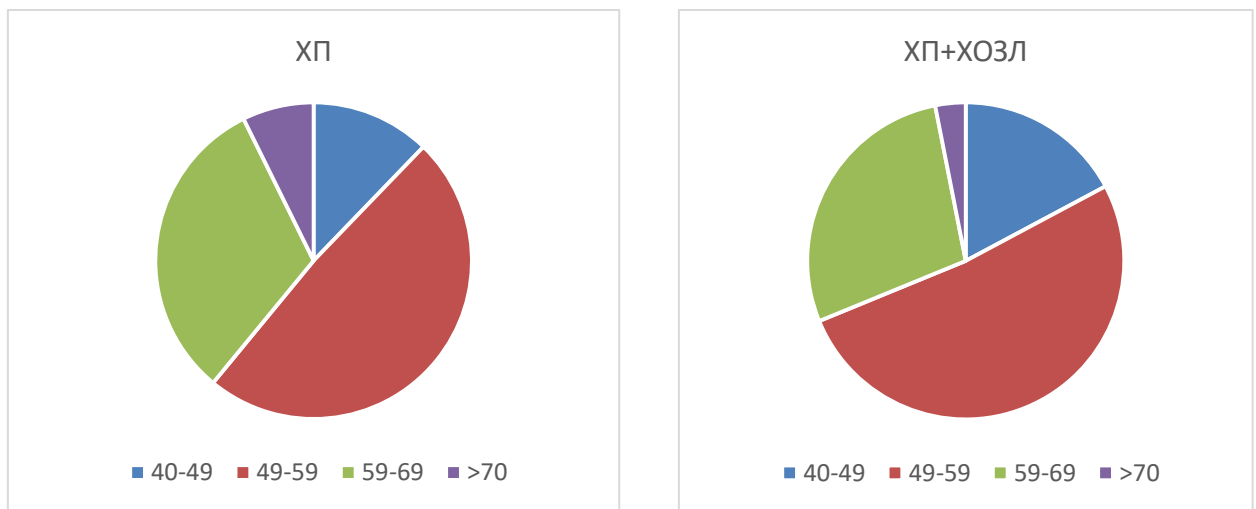


Рис. 2.1 - Розподіл обстежених пацієнтів за віком

Серед обстежених нами пацієнтів переважали хворі з алкогольним ХП, їх було 27 у групі ізольованого ХП та 35 у групі пацієнтів з коморбідною патологією. Пацієнтів з біліарним ХП у I групі було 14, а в групі II – 29 хворих (рис. 2.2).

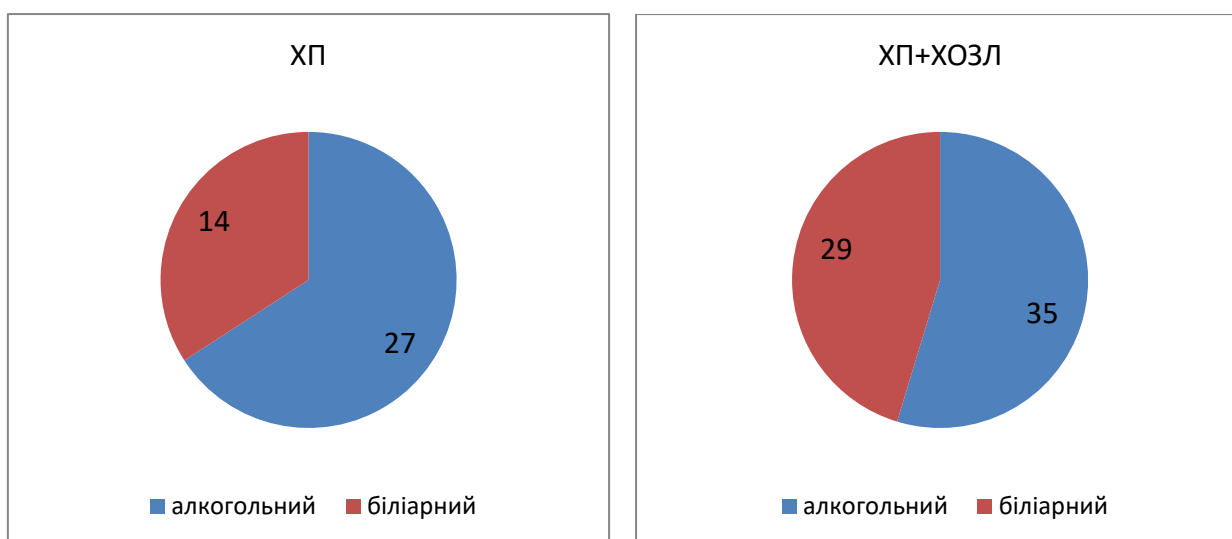


Рис. 2.2 – Розподіл обстежених хворих за етіологією ХП

Щодо тривалості захворювання, то найбільшу частку становили пацієнти із тривалістю ХП понад 10 років (48,8% в I та 56,3% у II групі), від 5 до 10 років (26,8% та 35,9% відповідно), дещо менше 24,4%, та 7,8% припадало на осіб з тривалістю захворювання до 5 років (табл.2.2).

Таблиця 2.2 - Розподіл пацієнтів за тривалістю хронічного панкреатиту

Тривалість ХП, роки	Група спостереження	
	ХП	ХП+ХОЗЛ
	Абс. (%)	Абс. (%)
< 5 р.	10 (24,4%)	5 (7,8%)
5-10 р.	11 (26,8%)	23 (35,9%)
> 10 р.	20 (48,8%)	36 (56,3%)

Отже, у хворих на ХП з тривалістю захворювання більше 10 років частота ушкодження органів дихальної системи значно зростає.

Проводячи об'єктивне обстеження, було встановили наступні особливості обстежених пацієнтів. У 92 хворих (87,6%) спостерігалась обкладеність язика нальотом білого або сірого кольору. У 81 хворого (77,1%) на ньому по краях відзначались відбитки зубів.

Згідно з даними, що отримали після опитування обстежених хворих, виокремили основні синдроми, які притаманні пацієнтам із загостренням ХП, а саме: больовий, диспепсичний та астеничний (табл.2.3).

Таблиця 2.3 - Частота виникнення клінічних синдромів у пацієнтів із ізольованим ХП та ХП із супутнім ХОЗЛ

Синдром ХП	Кількість пацієнтів на ХП (%)	Кількість пацієнтів на ХП із супутнім ХОЗЛ (%)
Больовий	39 (95,1 %)	59 (92,2 %)
Диспепсичний	33 (80,49 %)	60 (93,75 %)
Астеничний	30 (73,17 %)	58 (90,63%)

Скаржилися на біль у животі практично всі пацієнти. Зазвичай, біль виникав в епігастральній ділянці, лівому та правому підребер'ях, часто поширювався до спини, був тупим, зменшувався при нахилі тулуба вперед, у колінно-ліктьовому положенні, а також погіршувався постпрандіально (після вживання жирної, копченої, смаженої, зі спеціями їжі) орієнтовно за 30-45 хвилин.

При поверхневій пальпації на чутливість або болючість у проекції ПЗ вказували 68 хворих (64,8%), а при глибокій пальпації – 98 хворих (93,3%). Болючість в зоні Шофара спостерігалася у 54,2% пацієнтів I-ї групи, у 46,7% хворих II-ї групи. Рідше виявлялася болючість в зоні Губергріца-Скульського: у 27,5% осіб I-ї групи, у 38,5 % хворих II-ї групи. Крім того, в обстежених пацієнтів були виявлені додаткові об'єктивні симптоми: болючість в точці Дежардена домінувала у хворих I-ї групи – 20 (48,8%) та в точці Мейо-Робсона у хворих II-ї групи – 22 (34,4 %) обстежених, у проекції всієї ПЗ - 34 (32,4%).

У 98 (93,33 %) пацієнтів біль посилювався після вживання навіть незначних доз алкоголю, шоколаду, кави. Багато хворих (59 пацієнтів) скаржилися на виникнення больового синдрому після переживань та

емоційного навантаження (56,2%). У переважної більшості пацієнтів - 79 (75,2%) спостерігався тривалий, помірний біль. У інших 19 (18,1%) пацієнтів біль був неінтенсивним, непостійним, минав без медикаментозної корекції. Для деяких хворих - 7 (6,7%) характерними були ознаки „еквіваленту” болю - дискомфорт, тяжкість, розпирання в епігастральній ділянці та/або в правому підребер'ї.

Також актуальною була присутність диспепсичного синдрому (табл. 2.4), який проявлявся наявністю відрижки у 26 (24,8%) пацієнтів, на нудоту скаржилися 9 (8,6%) хворих, яка у 3 (2,9%) пацієнтів закінчувалась блюванням. Також були скарги на сухість у роті у 17 (16,2 %) обстежених. Часто пацієнти відмічали порушення випорожнення (послаблення - у 21 (20,0%), закріпів - у 12 (11,4%), нестійкого випорожнення, тобто чергування закріпів і послаблення - у 7 (6,7%) хворих). 29 (27,6%) хворих спостерігали неприємні відчуття у вигляді здуття живота (метеоризм). Знижений апетит було зареєстровано у 12 (11,4%) хворих.

Таблиця 2.4 - Клінічні прояви диспепсичного синдрому у хворих з ХП та супутнім ХОЗЛ

Скарга пацієнтів	Кількість обстежених, n (%)
Відрижка	26 (24,8%)
Сухість у роті	17 (16,2%)
Нудота	9 (8,6%)
Блювання	3 (2,9%)
Метеоризм	29 (27,6 %)
Діарея	21 (20,0%)
Закрепи	12 (11,4%)
Нестійкість випорожнення	7 (6,7%)
Зниження апетиту	12 (11,4 %)

Пацієнти обох груп скаржилися на відчуття астеничних явищ (І група 30 (73,17 %), ІІ група - 58 (90,63 %)), а саме: загальну слабкість, дратівливість, підвищену втомлюваність. Ці ознаки характерні для інтоксикаційного синдрому, який притаманний пацієнтам з даними захворюваннями. Проте, достовірно вищий показник у групі ІІ ($p < 0,05$), тобто у пацієнтів із коморбідною патологією. У 10 осіб ІІ групи (15,6%) виявлено порушення сну (безсоння), головний біль. Припускаємо, що це пов'язано з наявністю у них хронічної гіперкапнії, гіпоксії та гіпоксемії, які є характерними ознаками, як для ХП, так і для ХОЗЛ.

Пацієнти також вказували на пригнічення настрою (83%), біль у спині, кістках, суглобах (72%), невмотивовану слабкість в м'язах (62%), стоншення та випадіння волосся, ламкість нігтів (18%). Ймовірно, дані ознаки свідчать про нестачу або дефіцит вітаміну D. Існує зв'язок між хронічним болем та низьким рівнем вітаміну D у крові, що може бути пов'язано з взаємодією між вітамінними та больовими чутливими нервовими клітинами [166].

Аналізуючи інформацію щодо супутніх захворювань, отримали такі дані. Звертали особливу увагу на захворювання жовчних шляхів, як першопричину виникнення біліарного ХП. Хронічний некам'яний холецистит діагностовано у 32 (30,4%) пацієнтів, діагноз ЖКХ встановили у 14 (13,3%) хворих (9 з них були прооперовані з приводу холецистектомії за 1-2 роки до поступлення в стаціонар), дисфункція жовчного міхура та/або сфінктера Одді – у 7 (6,7%) хворих. Крім вищевказаних захворювань в обстежених пацієнтів діагностовані наступні патологічні стани: неалкогольний стеатогепатит – у 21 (20%) хворого, пептична виразка шлунка/дванадцятипалої кишки, неактивна фаза – у 16 (15,2%) хворих, хронічний гастродуоденіт – у 47 (44,8%) пацієнтів, ожиріння І-ІІ ступеня – у 11 (10,5%) хворих. Всі вказані супутні захворювання знаходилися в стані ремісії.

Для дослідження екзокринної спроможності ПЗ визначали концентрацію фекальної еластази-1 в калі. Аналізуючи отримані результати

дослідження фекальної панкреатичної еластази-1 (рис. 2.3), слід зазначити, що з усіх включених у дослідження пацієнтів з коморбідною патологією 38% мали легку форму ЗСН ПЗ, 32% - помірну ЗСН ПЗ і 30 % страждали від важкої ЗСН ПЗ. У пацієнтів з ізольованим хронічним панкреатитом показники ФЕ-1 фіксувалися в межах норми у 8 (19,5%) хворих. У інших пацієнтів легка панкреатична недостатність (показники фекальної еластази-1 в межах 150-200 мкг/г) фіксувалася у 10 хворих (24,5%), помірна панкреатична недостатність (показники фекальної еластази – 100-150 мкг/г) – у 16 (39,02%) пацієнтів, важка панкреатична недостатність (показники фекальної еластази-1 менше 100 мкг/г) – у 7 (17,07%) хворих.

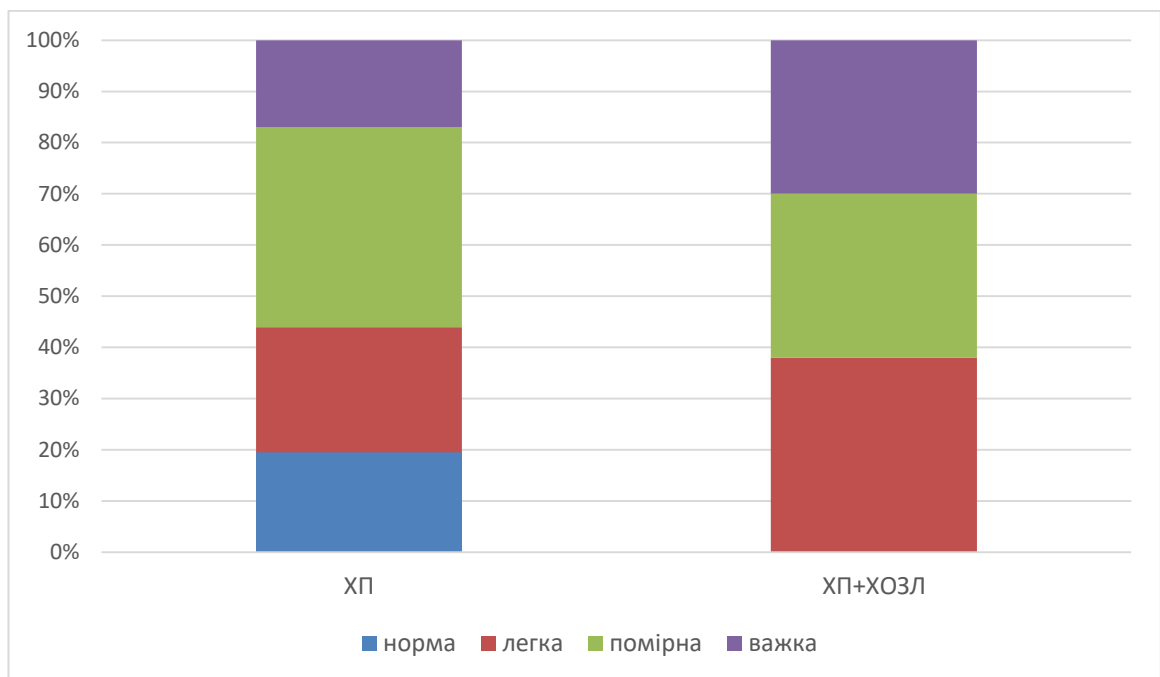


Рис. 2.3 - Результати дослідження різного ступеня панкреатичної недостатності за даними фекальної еластази-1 у хворих з ХП та коморбідним перебігом ХП та ХОЗЛ

Для доповнення уявлення про функціональну спроможність ПЗ було проведено дослідження калу (копроскопія) на предмет виявлення стеатореї, креатореї та амилореї у пацієнтів з ХП та синтропією ХП з ХОЗЛ (рис.2.4). Після проведеної копроскопії виявлено стеаторею у 9 (21,9%) хворих з ХП та

у 13 (20,3%) пацієнтів з коморбідною патологією. Креаторею визначали у 7 обстежених з ХП (17,07%), а також у 12 (18,8%) пацієнтів з ХП та ХОЗЛ. Наявність амілореї спостерігали лише у 6 (14,6%) пацієнтів з ХП та у 9 (14,06%) обстежених пацієнтів з ХП та ХОЗЛ.

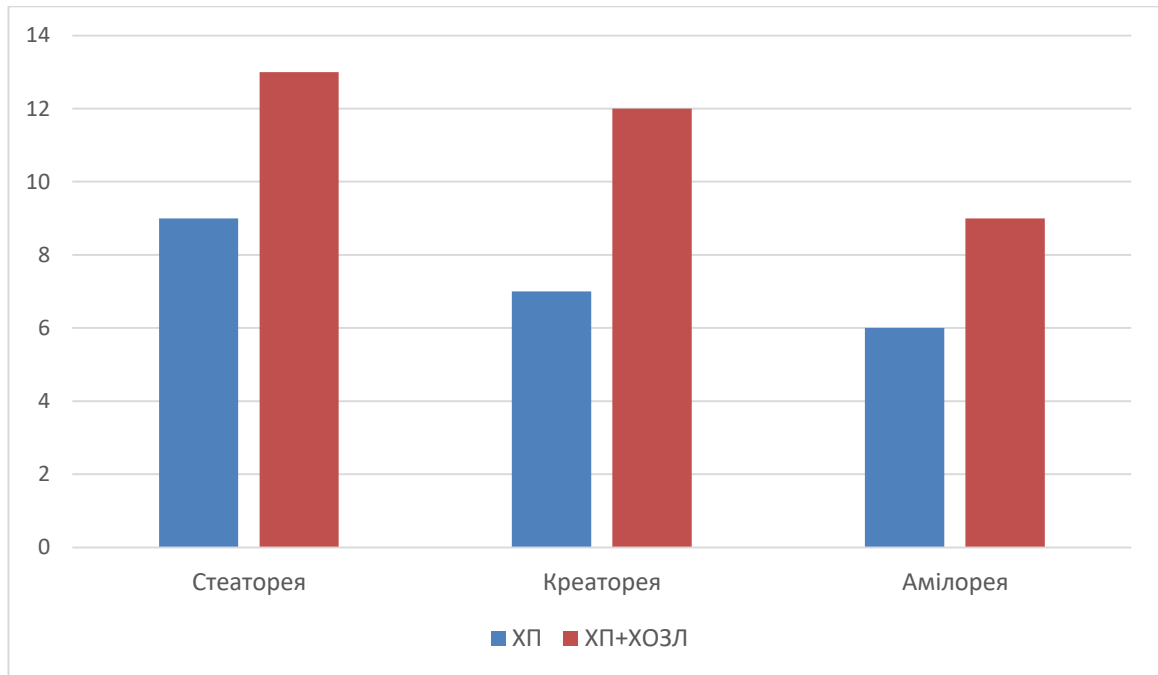


Рис. 2.4 - Копроскопія у хворих з ХП та коморбідним перебігом ХП та ХОЗЛ

Визначаючи ендокринну функцію ПЗ, не бачимо тенденції до статистично значущих змін – показники імунореактивного інсуліну та глюкози крові знаходилися в межах норми, не відрізнялися від таких у групі ПЗО ($p > 0,05$) і склали $(9,41 \pm 1,22)$ мкод/мл та $(5,42 \pm 0,13)$ ммоль/л. Рекомендовано постійне спостереження у ендокринолога за місцем проживання з метою вчасного виявлення порушення толерантності до глюкози та цукрового діабету.

Основним проявом ХОЗЛ у обстежених нами пацієнтів був кашель з виділенням слизового та слизово-гнійного мокротиння переважно вранці. Також, 47 пацієнтів (73,4 %) скаржилися на задишку протягом дня.

За даними спірографічного дослідження, після виконання бронходилатаційного тесту (табл. 2.5) оцінювали вплив ХОЗЛ на хворого, що

проявляється у визначенні ризику розвитку несприятливих подій у перебігу захворювання (розвитку загострень в майбутньому, госпіталізації, смерті внаслідок ХОЗЛ). Виконували його з урахуванням симптомів, спірометричної класифікації та/або з урахуванням кількості загострень впродовж року. Аналізуючи ризик розвитку загострення супутнього захворювання, 38 хворих належало до групи В (59,4%) і 26 хворих – до групи С (40,6%).

Таблиця 2.5 - Показники функції зовнішнього дихання у обстежених пацієнтів з ХП у поєднанні з ХОЗЛ, (M±m)

Показник, ФЗД (%)	ПЗО (n=20)	ХОЗЛ+ХП (n=64)
ЖЄЛ	105,60±5,07	79,21±3,81*
ФЖЄЛ	106,65±5,62	74,25±4,45*
ОФВ ₁	97,48±7,44	62,35±4,12*
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	98,60±5,72	67,67±2,46*
ПОШвид.	110,06±5,06	59,57±4,19*
МОШ ₂₅	108,60±7,37	44,81±2,43*
МОШ ₅₀	114,0±8,89	48,74±2,19*
МОШ ₇₅	109,27±4,82	42,74±3,02*

Примітки: * - вірогідність відмінності (p<0,05) у порівнянні з групою здорових.

Обтяжений анамнез з приводу куріння був у 12 (29,26%) хворих з ХП та 38 (59,38%) хворих на ХП, поєднаний з ХОЗЛ. Індекс пачко-років склав 14,2±1,23.

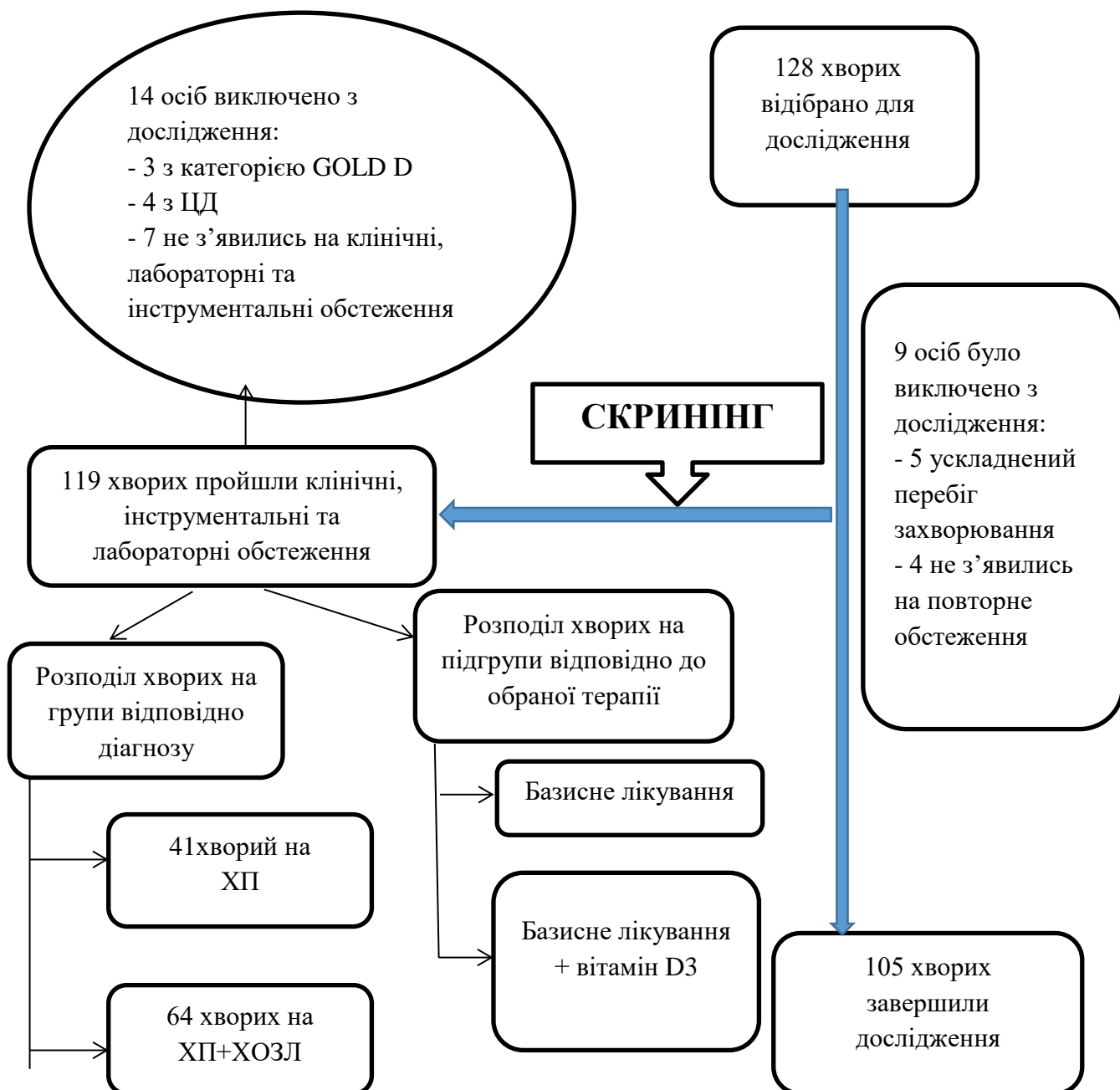


Рис. 2.5 - Загальний дизайн дослідження

2.2. Методи обстеження

Усім пацієнтам проводили обстеження, що передбачало: ретельний збір анамнезу (скарги, анамнез захворювання, вивчалися документи, що були надані пацієнтом з інших лікувальних закладів), фізикальне дослідження внутрішніх органів, антропометричні виміри, біоімпедансометрія, термометрія, вимірювання частоти пульсу та артеріального тиску. З інструментальних методів використовували рентгенологічне обстеження, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, дослідження функції зовнішнього дихання.

Усім хворим був сформований перелік обстежень за відомими алгоритмами та призначено загальноприйняте лікування згідно із наказом МОЗ України №638 від 10.09.2014 р. (Наказ 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 27.06.2013 р. (Наказ 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.

Дослідження проводилися на базах навчально-наукової лабораторії та лабораторії кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету (БДМУ), навчально-науковій лабораторії БДМУ (свідоцтво про технічну компетентність №071/20), КНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні, генетична лабораторія «Діаген», м. Київ (Ліцензія МОЗ України № 1009 від 24.05.2018р.)

Для визначення ролі зв'язку індивідуальних особливостей хворого з перебігом ХП та ХОЗЛ використано створену та адаптовану за міжнародною процедурою українську версію опитувальника MOS SF-36 (Medical Outcome

Study Short Form-36). Усі хворі підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Результати наведені у вигляді оцінок у балах за 10 шкалами, вища оцінка свідчить про кращу ЯЖ.

Шкали групуються в два показника: РН «фізичний компонент здоров'я» і МН «психологічний компонент здоров'я»:

1. Фізичний компонент здоров'я (PCS) Складові шкали:

- фізичне функціонування (PF);
- рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RF);
- інтенсивність болю (BP);
- загальний стан здоров'я (GH).

2. Психічний компонент здоров'я (MCS) Складові шкали:

- психічне здоров'я (MH);
- рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE);
- соціальне функціонування (SF);
- життєва активність (VT).

Для оцінки симптомів з боку шлунково-кишкового тракту та аналізу їх впливу на життєдіяльність пацієнта використовували найбільш рейтинговий, авторитетний та надійний опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), що містить 15 питань, згрупованих у 5 показників: абдомінальний біль, рефлюкс-синдром, діарейний синдром, синдром закрепів, диспепсичний синдром. Дані показники оцінюються балами від 1 до 7, чим вищий бал, тим нижчий рівень життя та самопочуття пацієнта.

Кров для визначення біохімічних показників забирали з ліктьової вени вранці натще після 12-годинного голодування, об'ємом 20 мл, у день поступлення до стаціонару та після закінчення лікування.

До та після лікування усім обстеженим хворим провели загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, визначення електролітів крові та фекальної еластази-1, загальний аналіз сечі, копроскопію.

Всім респондентам здійснювали обстеження крові методом імуноферментного аналізу на виявлення маркерів вірусів гепатиту В та С. За наявності позитивного результату хворих не включали в дизайн дослідження.

Кількісне визначення концентрації 25-ОН загального вітаміну D (9425-300, 25-ОН Vitamin D (Vit D-Direct) Test System) в людській сироватці проводили за допомогою імуноферментного методу (ІФА) відповідно до вкладеної до набору інструкції на аналізаторі біохімічному STAT FAX 303/PLUS (виробник AWARENESS TECHNOLOGY, INC., США). Діапазон вимірювання: 0+2,0 Б/ 96 вимірювань. Принцип методу: реагенти, що вимагаються для послідовного твердофазного імуноферментного аналізу, включають іммобілізовані антитіла, кон'югат ферменту з антигеном і нативний антиген. При змішуванні іммобілізованого антитіла і зразка цільної крові, що містить нативний антиген, відбувається реакція зв'язування між нативними антигенами за обмежену кількість сайтів зв'язування. Після видалення нативного антигена, який не прореагував, під час кроку промивки, залишаються ферментно-кон'югований антиген. Кон'югат реагує з антитілом, незахопленим нативним антигеном. Після короткої другої інкубації пов'язана з антитілом фракція виділяється від незв'язаного антигена декантацією чи аспірацією. Ферментна активність пов'язаної з антитілом фракції обернено пропорційна до концентрації нативного антигена. При використанні декількох стандартів з відомим значенням концентрації антигену будується калібрувальна крива, по якій обчислюється концентрація в зразках.

Кількісне визначення паратиреоїдного гормону (PTH) (Parathyroid Hormone (PTH) Test System) в людській сироватці крові за допомогою мікропланшетного імуноферментного аналізу відповідно до вкладеної до набору інструкції на аналізаторі біохімічному STAT FAX 303/PLUS (виробник AWARENESS TECHNOLOGY, INC., США). Діапазон вимірювання: 0+2,0 Б/ 96 вимірювань. Принцип методу: реагенти, необхідні для поослідовного аналізу ІФА, включають іммобілізований антиген,

циркулююче аутоантитіло і специфічне антитіло, ферментно-пов'язане. У цій процедурі іммобілізація відбувається під час тесту на поверхні лунки мікропланшета при взаємодії стрептавідину, нанесеного в лунку і додавання ззовні антигену тиреоїдної пероксидази. При змішуванні біотинильованого антигену і сироватки, що містить аутоантитіла, відбувається реакція між антигеном і антитілом з утворенням імунного комплексу. Одночасно комплекс осідає в лунці завдяки реакції високої спорідненості між стрептавідином і біотинильованим антигеном. Після інкубації лунки добре промивають, щоб відокремити незв'язні компоненти шляхом аспірації та/або декантації. Ферментно-пов'язані види-специфічні антитіла потім додають в лунки. Ці кон'югати зв'язуються з утвореним імунним комплексом. Ферментний кон'югат, який зв'язується з імунним комплексом при другій інкубації, відділяється від матеріалу, який не зреагував, на стадії промивки. Активність ферменту в цій фракції прямо пропорційна концентрації антитіл зразку. Використовуючи декілька різних референтних сироваток з відомою активністю антитіл, будується калібрувальна крива, з якої визначається активність невідомого антитіла.

Для визначення макроелементів в сироватці крові (Ca^{2+} та P^+) користувалися біохімічним методом згідно інструкції. Використовували аналізатор біохімічний Accent 200, фірма "Cormay", Польща. Діапазон вимірювання: 0-2,3 Б/ 96 вимірювань. Принцип методу визначення концентрації неорганічного фосфору: фосфат-іони формують з молібдат-іонами в кислому середовищі пропорційну кількість невідновлених фосфатмолібдатних комплексів, їх концентрація визначається методом абсорбції. Принцип методу визначення концентрації іонів кальцію в сироватці крові: іони кальцію в лужному середовищі формують фіолетовий комплекс з крезолфталеїнкомплексом. Інтенсивність фіолетового забарвлення комплексу, що сформувався вимірюється на довжині 570-580 нм пропорційна концентрації кальцію в пробі.

Одночасно підраховували показник відносного вмісту іонізованого кальцію (ПВВІК), який описує співвідношення загального та іонізованого кальцію в біологічних середовищах (клітинному та позаклітинному), що визначали за формулою:

$$\text{ПВВІК} = \text{Ca (i)} \times 100 \% / \text{Ca, (1)}$$

де Ca (i) - кальцій іонізований; Ca - кальцій загальний.

Морфофункціональні властивості еритроцитів вивчали за їх здатністю до деформації - індекс деформації еритроцитів (ІДЕ) та відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) вивчали за допомогою фільтраційного методу Tannert C. і Lux W. у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової.

Вміст відновленого глутатіону (ВГ) в крові визначали титраційним методом за О.В. Травіною в модифікації І.Ф. Мецишена, І.В. Петрової.

Сумарну фібринолітичну активність (СФА), ферментативний (ФФА), неферментативний фібриноліз (НФА) та протеолітичну активність за лізисом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу визначали за методикою О.Л.Кухарчука за допомогою реактивів "Danish Ltd." (Україна) та фотоелектроколориметру КФК-3.

Рівень С-реактивного білку визначали у сироватці крові за допомогою набору Human Surfactant Protein D ELISA, заснованому на чутливому «сандвіч» методі імуноферментного аналізу з використанням двох типів моноклональних антитіл (BioVendor, Чехія). Венозну кров забирали зранку натще у вакуумні пробірки «Vacuette», центрифугували 10-15 хвилин на 1500 об. та зберігали при температурі -70°C . Аналітична межа визначення розрахована на реальних концентраціях у лунках та складала 0,2 нг/мл. Дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology Inc., США). Рівень С-реактивного білку у сироватці крові визначали згідно з інструкцією (Humatech CRP «HUMAN», Німеччина).

Функціональний стан ендотелію досліджували за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів) та ендотеліну-1. Вміст у крові стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів)

досліджували за методом L.C. Green et al. (1982), рівень ET-1 – за допомогою імуноферментного аналізу із використанням реактивів «Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG» (Австрія).

Оцінювали показники α -амілази в крові (метод Каравея) та α -амілази (діастази) в сечі. Нормою вважали: α -амілаза крові – 12,0- 32,0 мг/(год \times мл) і α -амілаза (діастаза) сечі – 20,0-160,0 мг/(год \times мл). Визначення проводили за загальноприйнятими клінічними методиками.

З метою визначення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ досліджували рівень фекальної еластази-1 за допомогою набору Pancreatic Elastase ELISA от BIOSERV Diagnostics – це твердофазний імуносорбентний аналіз, що базується на використанні техніки подвійного “сендвіча” з використанням двох поліклональних антитіл.

Метод визначення фекальної панкреатичної еластази-1. Набір є солідно-фазним імуносорбентом, який базується на подвійному принципі «сендвіча», використовуючи поліклональні антитіла, спрямовані проти специфічної послідовності пептиду людської еластази. Поліклональні антитіла, що помічені біотином, зв'язуються з еластазою фекалій у досліджуваних лунках. Для візуалізації еластази біотин зв'язується з пероксидазою хрому, яка попередньо була мічена стрептавідином. Пероксидаза, окислюючись, дає зміну кольору, який вимірюється фотометрично при довжині хвилі 450 нм.

Оцінювали отриманий результат згідно загальноприйнятих норм: виражена екзокринна панкреатична недостатність - <100 мг еластази на 1 г фекалій; помірна екзокринна панкреатична недостатність - 100-200 мг еластази на 1г фекалій; нормальна екзокринна функція ПЗ - >200 мг еластази на 1 г фекалій.

Визначення гену VDR (BsmI поліморфізм), міжнародний код поліморфізму – rs1544410, проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу на ампліфікаторі "Rotor-Gene 6000" (Австралія). Ампліфікатор «Rotor-Gene» –

це програмований термостат, що пов'язаний з оптичною системою детекції флюоресцентного сигналу по 5 каналах через дно пробірки. Система дозволяє визначати наявність продуктів ПЛР і реєструвати сигнали від зразків по заданих каналах в кожному циклі. Принцип методики ПЛР полягає у ферментативному отриманні великої кількості копій (ампліфікації) досліджуваних фрагментів ДНК внаслідок повторних циклів реплікації і денатурації (поділу ланцюга ДНК на окремі нитки). До аналізованого зразку ДНК додавали надлишок синтетичних олігонуклеотидів-праймерів, та в процесі реакції ефективно ампліфікували тільки ту послідовність ДНК, яка обмежена праймерами. При цьому відбувалося копіювання лише досліджуваної ділянки ДНК, оскільки тільки ця ділянка відповідає заданим умовам, і тільки в тому випадку, якщо вона присутня в досліджуваному зразку.

Виділення ДНК з лейкоцитів периферичної крові. Кров брали з ліктьової вени вранці натщесерце, поміщали в пробірку типу Еппендорфф місткістю 1,5-2,0 мл, оброблену антикоагулянтном етилендіамінтетрауксусною кислотою (ЕДТА). Зразки крові зберігали при $t^0 -20^0\text{C}$ протягом 6 міс. ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові за допомогою спеціальних наборів «ДНК-ЕКСПРЕС-кров» виробництва фірми «Літех» (Росія). Для виділення ДНК пробірки розморожували при кімнатній температурі (не менше 30 хв.). До 200 мкл крові додавали 200 мкл реактиву «ДНК-ЕКСПРЕС-кров», ретельно перемішували на вортексі і поміщали в сухоповітряний термостат, попередньо прогрітий до 99^0C . При цій температурі прогрівали 15 хв. Після цього проби центрифугували 2 хв. у високошвидкісний центрифугу при 14000 об/хв при кімнатній температурі. Отриманий супернатант відбирали в сухі чисті пробірки типу Еппендорфф і використовували в якості досліджуваного зразка ДНК. Отриману таким чином ДНК можна зберігати при температурі $-18-20^0\text{C}$ протягом 1 року.

Визначення поліморфізму генів виконано з використанням системи «SNP-експрес», що базується на комплекті реагентів для виявлення мутацій у

геномі людини. Зокрема, аналіз включав дослідження геномної ДНК людини, виділеної з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров». Виділеною ДНК паралельно виконувалися дві реакції ампліфікації з двома парами алель-специфічних праймерів. Результати досліджень дозволяли визначити одну з трьох геномних ситуацій: гомозигота по алелі 1 (до позиції заміни гена), гомозигота по алелі 2 (після позиції заміни гена), або гетерозигота.

Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів в геномі людини проводилось за допомогою набору VDRBsm1c.IVS7 G>A. Мутація рецептора вітаміну D.

Хід визначення: з компонентів комплексу готували 2 робочі суміші: з реакційною сумішшю алель 1 і з реакційною сумішшю алель 2. Робочі суміші реагентів для ампліфікації готували з розрахунку на 1 пробу: 17,5 мкл розчинника; 2,5 мкл реакційної суміші; 0,2 мкл спеціального барвника; 0,2 мкл Таq-полімерази. Для кожної проби готувалися 2 пробірки: алель 1 і 2.

В спеціальні пробірки для проведення ампліфікації місткістю 0,2 мл додавали по 20 мкл відповідної робочої ампліфікаційної суміші і вносили по 5 мкл зразка ДНК в пробірку з робочою ампліфікаційною сумішшю аллель 1 і в пробірку з робочою ампліфікаційною сумішшю аллель 2. У всі пробірки додавали по 15 мкл мінерального масла. До кожної ампліфікаційної суміші (алель 1 і алель 2) ставили позитивний і негативний контролю (табл. 2.6):

Таблиця 2.6 - Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів в геномі людини

Реакційна суміш Алель 1	Реакційна суміш Алель 2	Інтерпретація результату
+	-	гомозигота по алелі 1
+	+	гетерозигота
-	+	гомозигота по алелі 2

Всі підготовлені проби переносили в програмований ампліфікатор і проводили ампліфікацію за наступною програмою (табл. 2.7):

Таблиця 2.7 - Програма ампліфікації для “RotorGene 6000”

Крок	T, °C	Час	Детекція	Кількість циклів
Розігрів	93°C	60 сек	Без	1
Цикл 1	94 °C	10 сек	Без	35
	62 °C	20 сек	Канал Green	
	78 °C	10 сек	Без	
Цикл 2	72 °C	60сек	Без	1

Детекція продуктів ампліфікації здійснювалася приладом автоматично в кожному циклі ампліфікації. На підставі цих даних програма, яка управляє, будує криві накопичення флуоресцентного сигналу по кожному із зразків. По завершенню тесту проводять інтерпретацію отриманих результатів. При інтерпретації результатів важливо пам'ятати, що у даних аналізах не буває слабопозитивних проб.

Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю закону Hardy-Weinberg. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Дослідження гена рецепторів вітаміну D (VDR; міжнародний код поліморфізму – rs1544410), зокрема його поліморфізму G63980A, алелі b/B (заміщення нуклеотиду гуаніну на аденін в некодованій зоні гена з модифікацією BsmI-рестрикційного сайту). Відомо, що частота мутантного варіанту цього гена однаково часто реєструється у осіб різної статі та коливається у межах 30-40%, що визначається аутосомно-домінантним типом спадкування цієї мутації, а для розвитку патології достатньо успадкування одного мутантного варіанта гена, принаймні від одного із батьків, що формує 50,0 % ризик патології [167].

Зі зразками виділеної ДНК паралельно проводили дві реакції ампліфікації – з двома парами алель-специфічних праймерів. Результати аналізу дозволяють дати три типи висновків: гомозигота по алелі 1 (bb), гетерозигота (Bb) і гомозигота по алелі 2 (BB).

Для отримання об'єктивних даних про склад біологічних тканин кожного пацієнта застосовували методику біоімпедансного аналізу, яка вказує на можливі відхилення і функціональні порушення в організмі. Біоімпедансометрія або біоімпедансний аналіз – це метод діагностики складу тіла людини, за допомогою вимірювання електричного опору ділянок тіла в різних частинах організму. Процедура є абсолютно безболісною. Це дослідження дає можливість отримати достовірні оцінки жирового, білкового і водного обміну, а також ряду метаболічних процесів організму. Більшість людей проводять біоімпедансне дослідження для того, щоб чітко розуміти співвідношення в організмі таких речовин, як: вода, м'язова маса, кількість жиру, а також з метою об'єктивного оцінювання обміну речовин. Отже, для того, щоб отримати об'єктивну оцінку та більш чітке уявлення про загальний стан пацієнтів важливо використовувати метод визначення кількісного складу організму, тобто біоімпедансометрію. Базується дана методика на визначенні опірності тканин до електричного струму. Суть біоімпедансометрії полягає в проходженні через тіло слабкого електричного струму, який різні тканини нашого організму (м'язова, жирова, кісткова і т.д.) пропускають по-різному. В результаті, в залежності від інтенсивності проходження заряду через різні ділянки тіла, формується загальна картина відсоткового вмісту в нашому тілі жирової, м'язової, мінеральної та водно-сольової маси [168]. Тканини людського тіла володіють різною електричною провідністю. До прикладу, жирова тканина має найменшу провідність; м'язові волокна – краще проводять струм; вміст порожнистих органів, вода, кров – найкращі провідники. Таким чином, знаючи властивості цих тканин, можемо визначити відсоток води, жиру, м'язової маси та ін. в організмі людини. Виміри проводили на аналізаторі складу тіла BC-601 (TANITA,

Японія). Досліджували масу тіла, ІМТ, кісткову масу, відсоток води в організмі, вміст жиру в організмі, рівень вісцерального жиру, денний раціон калорій, м'язову масу, метаболічний вік, відсоток жиру верхнього поясу, м'язову масу верхнього поясу, відсоток жиру нижнього поясу, м'язову масу нижнього поясу, відсоток жиру тулуба, м'язову масу тулуба (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 - Нормативні показники біоімпедансометрії

Показник	Чоловіки віком 40–59 років	Жінки віком 40–59 років
ІМТ, кг/м ²	20,0–24,9	20,0–24,9
Вміст жиру, %	11,0–22,0	23,0–35,0
М'язова маса, %	39,0–50,0	29,0–36,0
Кісткова маса, %	Більше 10,0	Більше 10,0
Вміст рідини, %	50,0–65,0	45,0–60,0
Вісцеральний жир, %	1-12	1-12

Структурні зміни ПЗ досліджували за допомогою ультрасонографічного дослідження («Алока» SS-630, Японія) з використанням датчика електронного сканування 3-5 МГц. Оцінювали загалом розміри ПЗ та окремо її частин (голівки, тіла, хвоста), ехогенність, чіткість меж та контурів, однорідність чи неоднорідність структури, діаметр вірсунгової протоки, наявність псевдокіст, конкрементів, кальцифікатів.

Структурний стан ПЗ оцінювали за Марсельсько-Кембріджською класифікацією, визначаючи ступені тяжкості процесу та присвоюючи відповідну кількість балів. Нормальна ПЗ (0 балів) – нормальні її розміри, розмір головної панкреатичної протоки (ГПП) близько 2 мм, паренхіма гомогенна. Сумнівні зміни (1 бал) – розширення головної панкреатичної протоки до 2-4 мм, розміри ПЗ в межах 1-2 норм, паренхіма не однорідна. М'які зміни (легкий ступінь – 2 бали) – дві і більше ознак із наступних ГПП – 2-4 мм, незначне збільшення розмірів ПЗ, неоднорідність паренхіми, нечіткість контурів ПЗ. Помірні зміни (процес середньої тяжкості, 3 бали) –

маленькі кісти (менше 10 мм), нерівномірна ГПП, гострі фокальні некрози, підвищення ехогенності стінок ГПП, нерівність контурів ПЗ. Значні зміни (4 бали, тяжкий ступінь) – деякі із вище перелічених ознак, а також одна із більш наступних ознак: кісти більше 10 мм в діаметрі, внутрішньопротокові дефекти наповнення, камені (панкреатична кальцифікація), обструкція або стриктури ГПП, виражена дилатація або нерівномірність ГПП, інвазія в сусідні органи.

За потреби пацієнтам рекомендували провести додаткові обстеження – фіб्रोезофагогастроуденоскопію (ФЕГДС), фіброколоноскопію, КТ черевної порожнини та заочеревинного простору, органів дихання.

Параметри функції зовнішнього дихання у всіх пацієнтів з ХОЗЛ визначали за допомогою комп'ютерного спірографа "BTL 08 Spiro Pro" (Великобританія): оцінка форми кривої «потік-об'єм», форсованих показників до та після бронходилатаційного тесту (пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШЄЛ (МОШ_{вид})), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25% ФЖ₂₅), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 50% ФЖЄЛ (МОШЄЛ (МОШЄЛ)), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), а також оцінювалися статичні об'єми (життєва ємність легень (ЖЄЛ)), середня об'ємна швидкість видиху (СОШ₂₅₋₇₅).

2.3. Програма лікування обстежених хворих

Слід зазначити, що обов'язковими компонентами лікування обстежених пацієнтів були амбулаторний режим і харчування за типом дієти, що необхідна при ХП у фазі нестійкої ремісії та ремісії. Метою дієтичного комплексу є механічне і хімічне щадіння органів травлення, зняття больового синдрому, зменшення активності ПЗ. Всім хворим було рекомендоване гіпоалергенне раціональне харчування, надавалась перевага продуктам збагачених кальцієм та вітаміном D (яйця, печінка, сир, сметана, рослинне масло, броколі, капуста білокачанна, родзинки, фініки, кунжут, різні сорти

горіхів та ін.). Калорійність і хімічний склад: 2500-2800 ккал, білки – 130-140 г (нежирні сорти сиру, твердого сиру, м'яса, риби), жири – 70 г, вуглеводи – 350 г. Режим харчування – невеликими порціями 5-6 разів на добу. Характеристика їжі: варена в протертому вигляді, тушена, з обмеженням жирів, цукру. Абсолютному виключенню підлягають смажені, копчені і жирні страви.

З метою визначення доцільності та ефективності призначення корегуючої терапії усі пацієнти з коморбідною патологією залежно від визначеного генотипу VDR гена були поділені на дві групи (рис.2.7.). Перша група з генотипом G/G (22 хворих) та пацієнти, що володіють патологічним алелем A – G/A, A/A (42 хворих).

В обох групах проводили лікування згідно із вітчизняними клінічними протоколами первинної, вторинної медичної допомоги та медичної реабілітації при ХП (№638 від 10.09.2014 р.) та ХОЗЛ (№555 від 27.06.2013р.). В обох групах приймали базисну терапію та дотримувались раціонального дієтичного харчування.

Базисна терапія ХП (згідно з наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014) полягала у застосуванні лікувального харчування, спазмолітиків (мебеверин, дротаверин, папаверину гідрохлорид), панкреатину – по 25000–40000 ОД ліпази на основний прийом їжі та 10000–20000 ОД ліпази на додатковий прийом їжі, інгібіторів протонної помпи (омепразол, пантопразол) у стандартній дозі 2 рази на добу.

Пацієнтам з коморбідною патологією крім базисного лікування проводили корекцію дефіциту вітаміну D препаратом холекальциферолу в індивідуально підібраній дозі з урахуванням поліморфізму гена VDR. При визначенні у пацієнтів генотипу G/G доза холекальциферолу склала 6000 МО на добу. Хворі з генотипом G/A та A/A отримували вищевказаний препарат у дозі 8000 МО на добу. Для респондентів нашого дослідження тривалість терапевтичного прийому препарату вітаміну D склала 3 місяці.

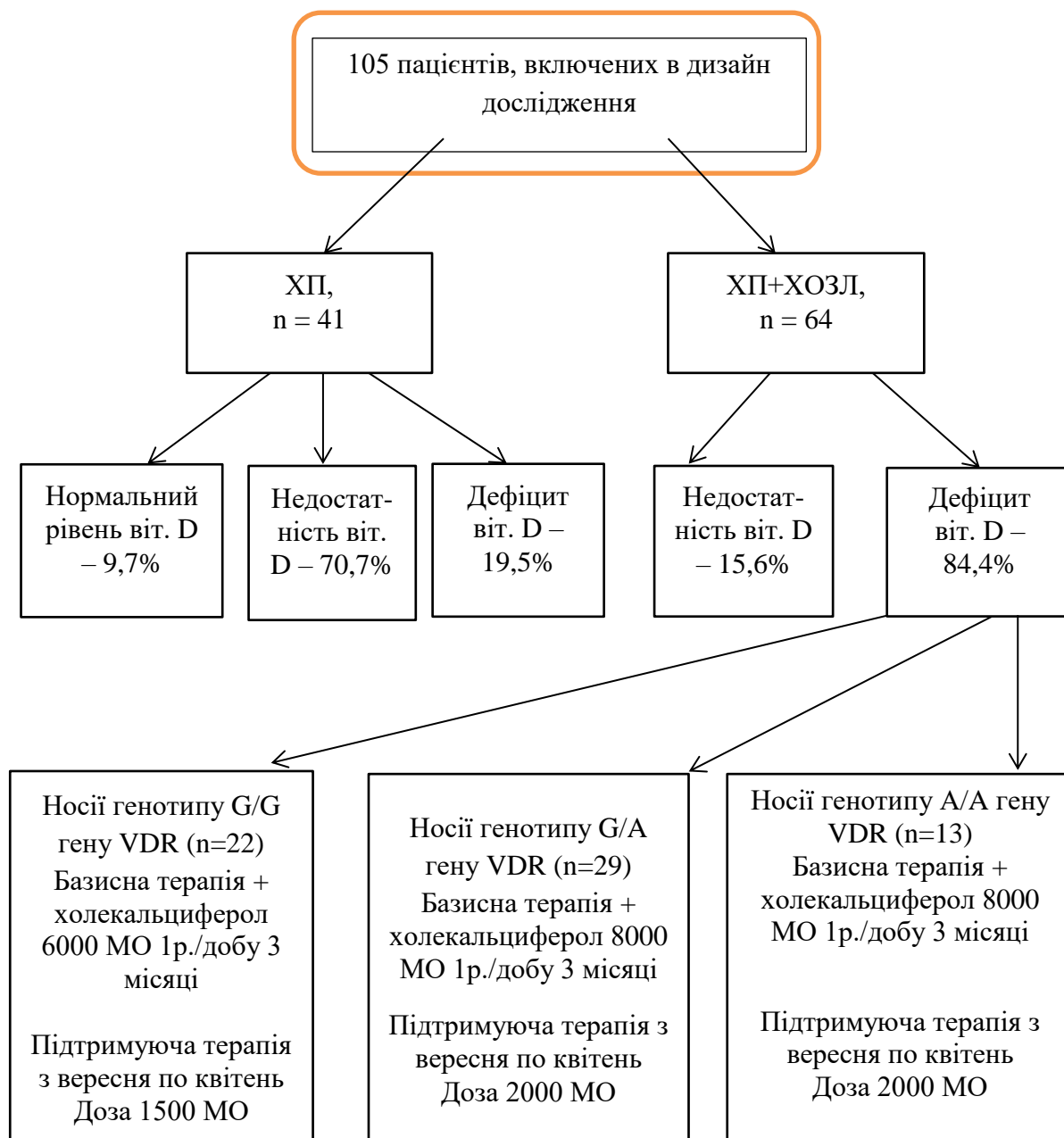


Рис. 2.6 - Лікування хворих основної групи, з урахуванням поліморфізму гена VDR

2.4. Забезпечення вимог біоетики та статистичні методи дослідження

Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта були затверджені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці. Документи оформлені відповідно до вимог, регламентованих 6-м розділом керівництва CH GCP

(1996 р.) та створеного його на основі вітчизняного керівництва "Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика", затвердженого Наказом МОЗ України №373 від 22.07.2005 р. При складанні протоколу дотримувалися основних вимог Гельсинської декларації щодо біомедичних досліджень (1974 р.), адаптованої на 41-й Міжнародній асамблеї у Гонконзі (вересень, 1989 р.), в яких людина виступає їх об'єктом, а також «Етичних принципів медичних наукових досліджень з залученням людських суб'єктів», прийнятих 52-ю Асамблеєю Всесвітньої Медичної Асоціації (2000 р.). Враховано наступні базисні принципи належної медичної практики: інформованість пацієнта, повага до людини, оцінка ризику шкоди та користі. Загалом, даний документ відображає етичні принципи у відношенні до людей, які є суб'єктами обстеження, викладені у Белмонтській доповіді (1979 р.).

Комп'ютерний реєстр (база даних) отриманих показників був створений у системі Microsoft Excel. Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету прикладних статистичних програм SPSS for Windows 10.0 та STATISTICA 10, комп'ютерної програми PAST (v3.16, вільна ліцензія, О. Hammer, 2015).

Перевірку рівності генеральних дисперсій проводили за допомогою критерію Фішера. Для порівняння груп нормального розподілу ознак використовували t-критерій Ст'юдента, а при наявності розподілу груп, відмінного від нормального (при $p < 0,05$) – попарне порівняння груп з використанням непараметричного тесту Манна-Вітні та поправки Бонефроні. Дані в таблицях представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середня, m – похибка середньої. Ймовірність достовірності нульової гіпотези приймали при $p < 0,05$.

Відповідність розподілу генотипів поліморфізму BsmI гена VDR до закону Hardy-Weinberg у контрольній групі була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса, а відмінність у розподілі генотипів у групі контролю та хворих – за допомогою тесту χ^2 із 2 ступенями свободи.

При визначенні кореляційного взаємозв'язку між двома ознаками для оцінки сили та напрямку обчислювали коефіцієнт кореляції (r) Пірсона.

Про ретроспективну асоціацію алелів та/або генотипів зі схильністю до виникнення захворювання визначали за величиною відношення шансів (OR) із 95% довірчими інтервалами (CI, confidence interval) – показника, що дозволяє оцінити, у скільки разів вірогідність опинитися в групі «випадок» (хворі) відрізняється від вірогідності опинитися в групі «контроль» (здорові) для носіїв генотипу, що визначається за допомогою наступної формули: $OR = (A/B)/(C/D)$, де, A і B – відсоток або абсолютні числа певних генотипів в групі хворих; C і D – аналогічні показники в групі контролю. При значенні $OR=1$ шанси виявити фактор ризику в групах порівняння однакові. При $OR>1$ – шанси виявити фактор ризику більше в другій групі (підвищений ризик розвитку дефіциту вітаміну D).

РОЗДІЛ 3

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Поняття «якість життя» (ЯЖ) вказує на ступінь благополуччя людини, задоволення потреб людини. У медицині використовують термін «якість життя, що пов'язана зі здоров'ям» (з англ. «health-related quality of life»), під яким розуміють ступінь комфортності та задоволення саме тими аспектами життя, що тісно пов'язані зі здоров'ям та самопочуттям опитуваного. Вперше в літературі термін «ЯЖ» згадується в 1920 році, але вважається, що саме D.A. Karnovsky в 1947 році розпочав пов'язані з цим поняттям дослідження в медицині на прикладі визначення фізичної та психоемоційної стабільності у пацієнтів із саркоїдозом [169].

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, якість життя (ЯЖ) – це про сприйняття людьми свого положення в житті залежно від культурних особливостей і системи цінностей та в зв'язку з їхніми цілями, планами, можливостями, турботами. Інакше кажучи, ЯЖ – це рівень комфорту, як усередині людини, так і в рамках свого оточення. Щоб здійснити оцінку якості життя необхідно дослідити цілий ряд факторів: фізичні, психологічні, рівень незалежності, оцінка повсякденного буття в суспільстві, побутові умови, особисті переконання та духовність.

Дослідження якості життя наразі є одним з основних етапів організації медичної допомоги населенню при оцінюванні як терапевтичного, так і хірургічного профілю, у пацієнтів з хронічними захворюваннями, невиліковними захворюваннями з метою надання паліативної допомоги та ін. [170-172].

Для визначення ролі зв'язку індивідуальних особливостей хворого з перебігом ХП та ХОЗЛ використано створену та адаптовану за міжнародною процедурою українську версію опитувальника MOS SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36). Усі хворі підписали інформовану згоду на участь у

дослідженні. Результати наведені у вигляді оцінок у балах за 10 шкалами, вища оцінка свідчить про кращу ЯЖ.

Оцінюючи отримані результати згідно опитувальника MOS SF-36, виявили (табл. 3.1.), що фізичне функціонування (PF - Physical Function) у пацієнтів з ХП та супутнім ХОЗЛ було вірогідно нижчим ($37,41 \pm 4,22$) балів, ($p < 0,001$), ніж у хворих з ізольованим ХП ($55,69 \pm 3,45$) балів та у групі практично здорових осіб ($96,47 \pm 1,48$) балів. Зниження даного показника у групі із коморбідною патологією відбувається за рахунок зменшення активності та фізичної сили у обстежених пацієнтів. Показник рольового функціонування, що обумовлене фізичним станом (RF - Role Function) також вірогідно знижений в обох групах обстежених пацієнтів і склав ($25,35 \pm 3,76$) балів в групі ХП з супутнім ХОЗЛ та ($37,48 \pm 7,11$) балів у пацієнтів з ізольованим ХП. Поза тим, показники обох груп були вірогідно нижчі значень у практично здорових осіб ($89,92 \pm 5,14$) балів. Отже, виявлено значне обмеження життєдіяльності хворих, що утруднює виконання повсякденних справ, особливо за наявності поєднаної патології ХП та ХОЗЛ.

Показник інтенсивності болю (BP - Bodily pain) та його вплив на виконання будь-яких повсякденних справ пацієнта був зниженим в обох групах респондентів, проте у групі з коморбідною патологією він був вірогідно нижчим ($49,43 \pm 4,15$) балів порівняно з групою ізольованого панкреатиту – ($59,64 \pm 3,19$) балів ($p < 0,05$). Низькі показники даного компонента опитувальника свідчать про наявність абдомінального болю, а також диспепсичного синдрому як «еквіваленту» больового відчуття, значно обмежили активність пацієнтів із ХОЗЛ та ХП (рис.3.1.).

Таблиця 3.1 - Показники якості життя у хворих на хронічний панкреатит поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень за даними опитувальника MOS SF-36, у балах (M±m)

Показник MOS SF-36	Група спостереження		
	ПЗО	ХП	ХП+ХОЗЛ
	n=20	n=41	n=64
PF – фізичне функціонування	96,47±1,48	55,69±3,45 *	37,41±4,22 */**
RF - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	89,92±5,14	37,48±7,11 *	25,35±3,76 */**
BP – інтенсивність болю	91,41±3,19	59,64±3,19 *	49,43±4,15 */**
GH - загальний стан здоров'я	71,04±3,42	41,3±1,24 *	40,16±1,26 *
VT – життєва активність	63,33±2,54	33,54±2,29 *	27,18±2,87 *
SF – соціальне функціонування	88,05±5,41	57,74±2,04 *	56,16±3,17 *
RE - рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	86,67±8,51	35,13±6,09 *	31,18±7,72 *
MN – оцінка психічного здоров'я	67,81±3,31	44,56±2,12 *	42,25±2,91 *
PH - фізичний компонент здоров'я	53,43±1,19	42,72±1,13 *	33,12±1,42 */**
MN - психічний компонент здоров'я	47,43±2,71	33,54±1,23 *	34,87±1,19 *

Примітки: * - вірогідна різниця порівняно з показниками групи здорових осіб ($p<0,05$); ** - показники групи пацієнтів з ХП та групи з поєднаною патологією відрізняються вірогідно ($p<0,05$).

Встановлено, що пацієнти обох груп однаково низько оцінили загальний стан свого здоров'я (GH - General Health), а саме у 1,7 разів нижче, ніж респонденти групи ПЗО ($p<0,05$). Міжгрупової різниці не виявлено.

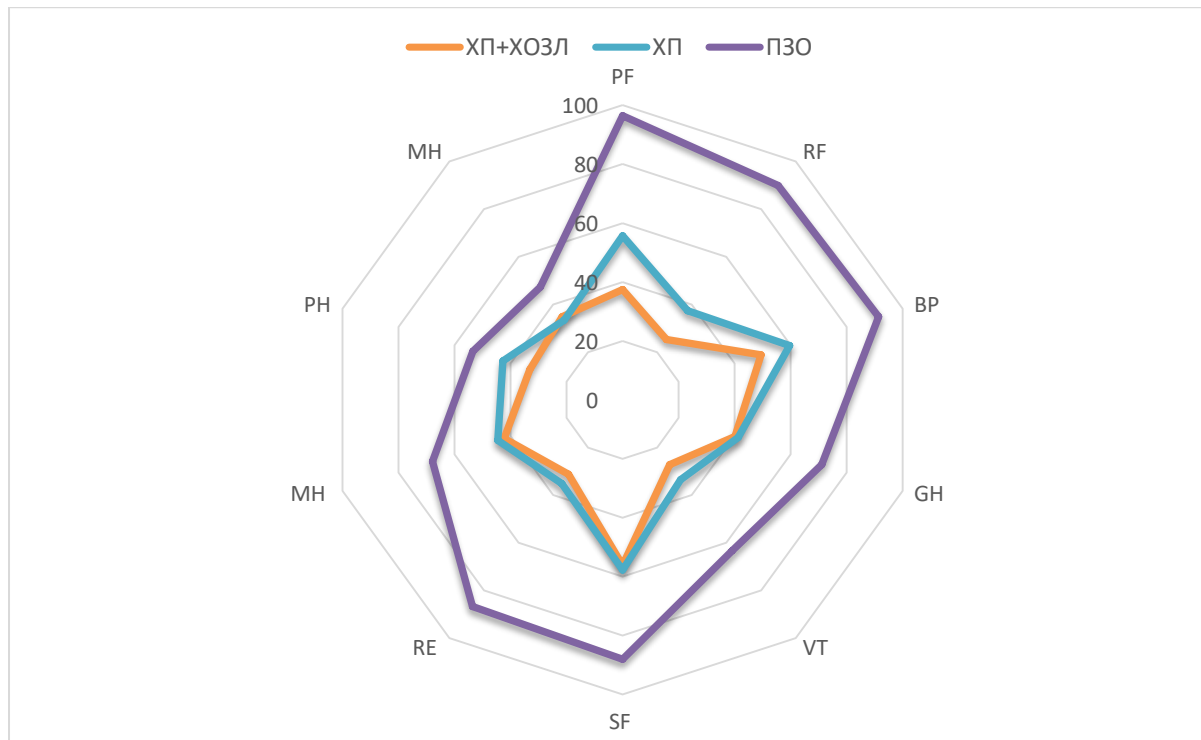


Рис. 3.1 – Порівняльний аналіз параметрів MOS SF-36 у хворих груп дослідження, у балах

Така ж ситуація з показником життєвої активності (VT - Vitality), адже в обох груп пацієнтів даний показник є достовірно нижчим (у 1,8 та 2,3 рази) від аналогічного у групі здорових людей ($p < 0,05$). Такий результат свідчить про виснаженість та загальну втому пацієнтів.

Соціальна активність (SF – Social Functioning) визначає можливість і комфорт у спілкуванні з оточуючими людьми впродовж останнього місяця, зважаючи на фізичний та емоційний стан пацієнта. Даний показник є вірогідно нижчим в обох групах порівняно з групою здорових осіб, що свідчить про помірну (у 1,1 раза) тенденцію до зниження активності спілкування та соціальних зв'язків. Проте достовірної різниці між групами не зафіксовано.

Показник, що свідчить про емоційний стан обстежених пацієнтів (RE - рольове функціонування, обумовлене емоційним станом) і передбачає оцінку, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі витрати часу, зменшення обсягу

роботи, зниження її якості і т.і.). Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, обумовлене погіршенням емоційного стану за останні чотири тижні. Даний показник знижений у пацієнтів групи коморбідності ($p < 0,05$) за рахунок наявності депресивного та іпохондричного синдромів, проте міжгрупової вірогідної різниці не зафіксовано ($p > 0,05$).

Оцінка психічного здоров'я (МН - Mental Health) характеризує настрій наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних переживань, психічного неблагополуччя. Даний показник в обох групах вірогідно відрізнявся від групи ПЗО ($p < 0,05$) без наявної міжгрупової різниці.

Фізичний компонент здоров'я (РН - Physical Health) як інтегральний показник, що утворений першими чотирма складовими опитувальника, є значно зниженим у пацієнтів обох груп – ХП та ХП із супутнім ХОЗЛ. Спостерігаємо вірогідну міжгрупову різницю ($p < 0,05$), тому робимо припущення про вплив супутньої патології на даний показник. Отже, слід акцентувати особливу увагу на ретельному обстеженні пацієнтів для попередження загострень супутньої патології.

Аналізуючи психологічний компонент здоров'я (МН - Mental Health), говоримо про тенденцію до зниження даного показника у групі пацієнтів із супутнім ХОЗЛ, що свідчить про тісний взаємозв'язок психологічного стану пацієнта та клінічної симптоматики.

Для оцінки симптомів з боку шлунково-кишкового тракту та аналізу їх впливу на життєдіяльність пацієнта використовували найбільш рейтинговий, авторитетний та надійний опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), що містить 15 питань, згрупованих у 5 показників: абдомінальний біль, рефлюкс-синдром, діарейний синдром, синдром закрепів, диспепсичний синдром. Дані показники оцінюються балами від 1 до 7, чим вищий бал, тим нижчий рівень життя та самопочуття пацієнта.

Щодо аналізу отриманих результатів за даними опитувальника GSRS, виявлено (табл 3.2.), що в 41 хворий на ХП із супутнім ХОЗЛ домінував диспепсичний синдром, 59 пацієнтів скаржились на абдомінальний біль, 21 хворих вказували на наявність діарейного синдрому. Найменша кількість хворих скаржилась на наявність рефлюкс-синдрому та синдрому закрепів.

Таблиця 3.2 – Порівняльний аналіз шкал опитувальника GSRS у хворих груп дослідження, $M \pm m$

Показники шкали GSRS	Група I Пацієнти із ХП (n=41)	Група II Пацієнти із ХП та супутнім ХОЗЛ (n=64)
Абдомінальний біль	3,97±0,18	2,80±0,15*
Рефлюкс-синдром	3,16±0,15	3,03±0,15
Діарейний синдром	3,32±0,12	3,18±0,19
Диспепсичний синдром	4,37±0,16	2,36±0,18*
Синдром закрепів	2,29±0,17	2,96±0,13

Примітки: * - вірогідна різниця порівняно з показниками групи пацієнтів без супутньої патології ($p < 0,05$).

Аналізуючи показники, що визначались при опитуванні пацієнтів I і II групи встановлено (рис.3.2), що при наявності супутнього захворювання бронхо-легеневого апарату у хворих на ХП достовірно збільшуються результати за двома показниками з п'яти, які характеризують абдомінальний біль, диспепсичний синдром ($p < 0,05$). За іншими показниками відмінності були не достовірними.

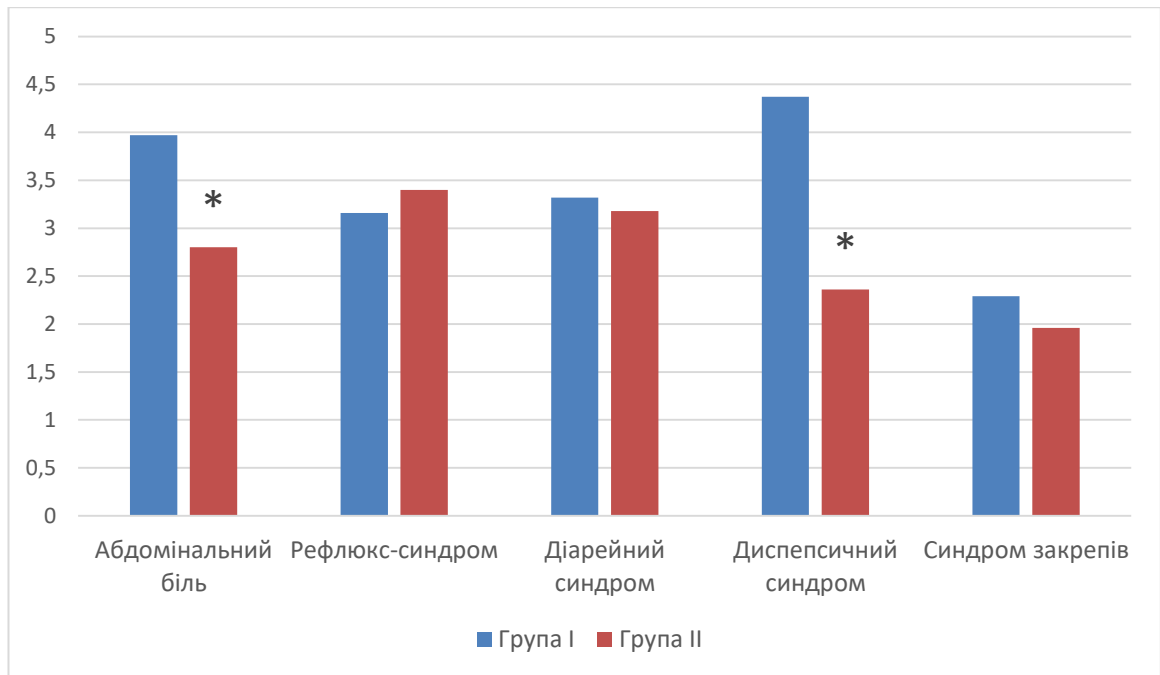


Рис. 3.2 - Показники якості життя за даними опитувальника GRSR у хворих на хронічний панкреатит та хронічний панкреатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень; * $p < 0,05$

Резюме.

Супутня патологія, а саме ХОЗЛ, у пацієнтів з ХП здійснює відчутний вплив на якість життя, що має своє відображення при аналізі показників, як фізичного здоров'я, так і психосоціального благополуччя. Вищевказані особливості вносять певні корективи у розвиток захворювання, ефективність лікування та етапу реабілітації у пацієнтів з коморбідною патологією, а це необхідно враховувати при підборі адекватної терапевтичної тактики. Вплив клінічних проявів на суб'єктивне відображення свого здоров'я у хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ проявився змінами фізичної та психічної складової опитувальника MOS SF-36. Виявлено, що зміни фізичного стану здоров'я мають прямопропорційний зв'язок із психоемоційним станом респондента.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях автора:

Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Оцінка якості життя хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень. Art of Medicine. 2020; 4(16): 51-55. DOI: 10.21802/artm.2020.4.16.51.

РОЗДІЛ 4

ВМІСТ ВІТАМІНУ D, ПАРАТИРЕОЇДНОГО ГОРМОНУ, КАЛЬЦІЄВО- ФОСФОРНИЙ ОБМІН ТА ПОКАЗНИКИ БІОІМПЕДАНСОМЕТРІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА VDR

4.1. Показники кальцієво-фосфорного обміну, паратиреоїдного гормону та вітаміну D у хворих на хронічний панкреатит поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень залежно від алельних варіантів гена VDR

Завдяки постійному розвитку діагностичних та лікувальних напрямків у медицині інформація щодо фосфорно-кальцієвого обміну та ролі в ньому вітаміну D поповнилася новими актуальними знаннями. В останні роки спостерігаємо стрімкий розвиток імунохімічних та генетичних методів дослідження, що дає нові можливості у висвітленні додаткових патогенетичних ланок обміну електролітів крові та концентрації паратиреоїдного гормону, вітаміну D в крові.

Як відомо, системний хронічний запальний процес в організмі людини є потенційною загрозою виникнення недостатності або дефіциту вітаміну D3 [41, 173], тому з метою вивчення особливостей обміну вітаміну D та його залежності від конкретного генотипу гена VDR проведено визначення концентрації 25(OH)D та вивчення поліморфізму BsmI гена VDR.

Для верифікації діагнозу недостатності та дефіциту вітаміну D в організмі дорослого чи дитини науковці та клініцисти України використовують наступну класифікацію (2011 р.), прийняту Міжнародним інститутом медицини та Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики. За її даними дефіцит спостерігається, коли рівень вітаміну D знаходиться нижче показника 10 нг/мл (<50 нмоль/л), недостатність діагностують на рівні вище 10 нг/мл і нижче 30 нг/мл (50-75

нмоль/л). Рівень 25 (ОН) D у сироватці крові в межах 30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л) вважається нормою.

Відомо, що стан пацієнтів із ХП необхідно періодично перевіряти на предмет мальнутриції, у тому числі на присутність остеопорозу та дефіциту жиророзчинних вітамінів. Пацієнти зі встановленим діагнозом ХП складають групу ризику виникнення дефіциту жиророзчинних вітамінів, незалежно від наявності ЗСН ПЗ [42, 77].

Звичайно, вітамін D не є патогенетичним чинником розвитку цих захворювань (ХП та ХОЗЛ), але він бере участь в патологічних побудовах, що обтяжує перебіг та викликає резистентність до лікування.

Аналіз отриманих даних показав, що сироватковий рівень 25 (ОН) D пацієнтів з ізольованим хронічним панкреатитом знаходився в межах норми лише у 4 респондентів (9,7%) і склав $(42,32 \pm 7,16)$ нг/мл, недостатність спостерігалася у 29 хворих (70,7%) і показник становив $(23,17 \pm 5,21)$ нг/мл, і дефіцит вітаміну D зафіксований у 8 пацієнтів (19,5%) з середнім показником $(7,13 \pm 2,47)$ нг/мл.

Щодо рівня вітаміну D у групі пацієнтів з коморбідною патологією, то критерієм включення у дослідження був стан дефіциту вітаміну D. Середній рівень вітаміну D в крові склав $(8,18 \pm 2,69)$ нг/мл.

Так, оцінка отриманих даних свідчить, що у групі пацієнтів з поєднаною патологією спостерігається схильність до дефіциту вітаміну D, натомість у хворих на ХП частіше фіксується недостатність (табл.4.1). Різниця між групами є достовірною ($p < 0,05$).

При коморбідній патології внаслідок вираженого дефіциту вітаміну D (рис.4.1) знижується всмоктування фосфору та кальцію в кишківнику, як наслідок, знижується рівень ПТГ, що сприяє розвитку вторинного гіперпаратиреозу, який характеризується стійким зменшенням рівня кальцію в сироватці крові (гіпокальціємія) і зниженням рівня сироваткового фосфору (рис. 4.2), який знаходиться на нижній межі норми. Внаслідок даних

особливостей виникають порушення пропорційності розподілу фосфору та кальцію у кістковій тканині.

Таблиця 4.1 - Рівень вітаміну D, паратиреоїдного гормону та кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів з ізольованим ХП та ХП з ХОЗЛ

Показник	Група ПЗО (n=20)	ХП (n=41)	ХП+ХОЗЛ (n=64)
Вітамін D, нг/мл	41,48±2,71	20,42±2,17*	8,18±2,69 ^{*/**}
Фосфор, ммоль/л	1,33±0,22	1,08±0,72	0,78±0,16*
ПТГ, пг/мл	49,9±0,78	68,68±2,99*	88,54±3,13 ^{*/**}

Примітка. Знаком * позначена достовірна різниця в показниках при порівнянні з групою ПЗО ($p < 0,05$); ** - відмінність між показниками основної групи та групи контролю достовірна ($p < 0,001-0,05$).

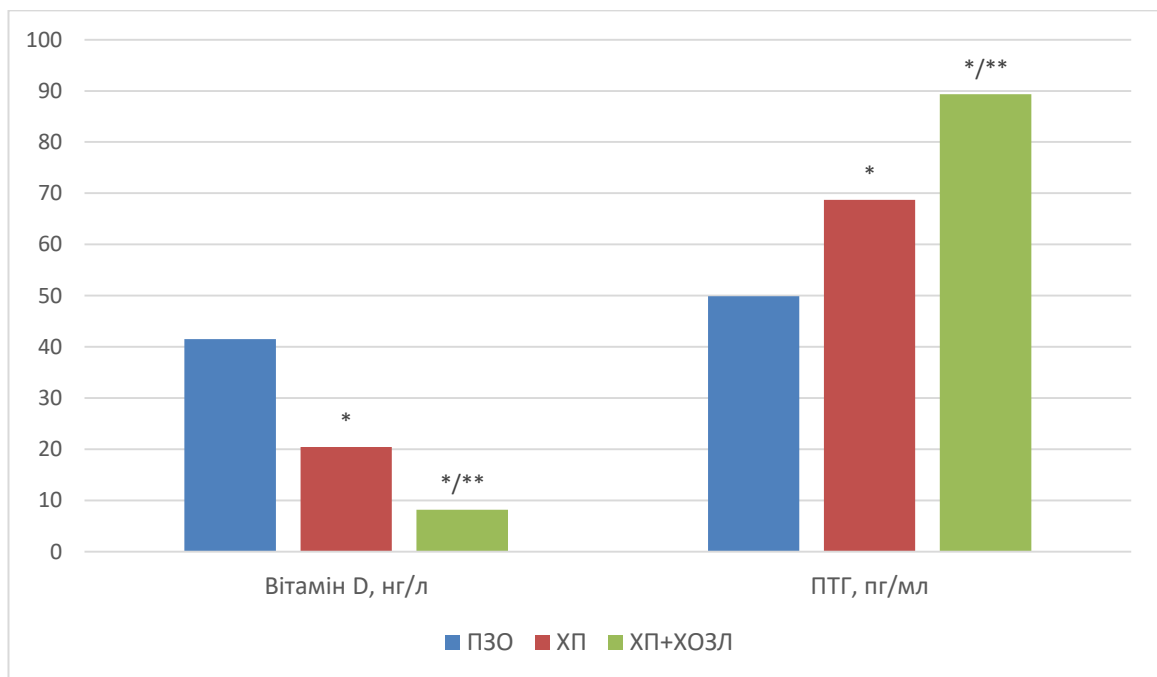


Рис. 4.1 - Рівень вітаміну D, паратгормону у пацієнтів з ізольованим ХП та ХП з ХОЗЛ

Примітка. Знаком * позначена достовірна різниця в показниках при порівнянні з групою ПЗО ($p < 0,05$); ** - відмінність між показниками основної групи та групи контролю достовірна ($p < 0,001-0,05$).

Аналізуючи отримані дані, встановили, що вміст фосфору в крові обстежених пацієнтів залишався в межах норми, відзначались статистично незначущі відхилення в групі з коморбідністю захворювання.

Проведено визначення стану кальцієвого обміну як одного з маркерів мінерально-кісткового метаболізму. Отримані результати дослідження вільного і білковозв'язаного кальцію сироватки крові в обох групах пацієнтів свідчать про виявлені порушення, що відповідають гіпокальціємії (табл.4.2).

Таблиця 4.2 - Показники обміну кальцію у хворих з хронічним панкреатитом і при коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень

Показники	ПЗО (n=20)	ХП (n=41)	ХП+ХОЗЛ (n=64)
Загальний кальцій сироватки крові, ммоль/л	2,58±0,09	2,32±0,07*	2,25±0,06*
Іонізований кальцій сироватки крові, ммоль/л	1,25±0,01	1,16±0,01*	1,12±0,01*
Кальцієвий коефіцієнт (ПВВІК), %	48,44±0,04	50,0±0,03*	50,22±0,02*

Примітка: Знаком * позначена достовірна різниця в показниках при порівнянні з групою ПЗО ($p < 0,05$); ** - відмінність між показниками основної групи та групи контролю достовірна ($p < 0,001-0,05$).

Виявлено, що при ХП зафіксовано кількісні зміни у вмісті обох форм кальцію (вільного і зв'язаного з білком), не дивлячись на це, практично не змінюється їх співвідношення між клітинним і позаклітинним простором, про це нам вказують показники ПВВІК.

Дані особливості при ХП можемо пояснити формуванням синдрому мальдигестії, який характеризується порушенням всмоктування кальцію і вітаміну D у тонкому кишечнику. Поєднання ХП та ХОЗЛ призводить до перерозподілу різних форм кальцію між біологічними рідинами, що підтверджено мінімальними змінами показника ПВВІК: спостерігається збільшення кальцієвого коефіцієнта з $(48,44 \pm 0,04) \%$ до $(50,22 \pm 0,02) \%$ у осіб основної групи, при відсутності його коливання у пацієнтів на ізольований ХП $(50,0 \pm 0,03) \%$ ($p < 0,05$). Аналіз отриманих змін кальцієвого метаболізму залежності від віку, статі та тривалості захворювань достовірних змін не виявив (рис.4.2.).



Рис. 4.2 – Кальцієвий обмін у пацієнтів з ізольованим ХП та ХП з ХОЗЛ

Примітка. Знаком * позначена достовірна різниця в показниках при порівнянні з групою ПЗО ($p < 0,05$); ** - відмінність між показниками основної групи та групи контролю достовірна ($p < 0,001-0,05$).

Було виявлено достовірний зворотний кореляційний зв'язок помірної сили між показниками рівня вітаміну D та паратиреоїдного гормону у пацієнтів з коморбідною патологією ($r = -0,47$, $p < 0,05$). Рівень

паратиреоїдного гормону був вищим за нормальні показники у 27% пацієнтів на тлі дефіциту вітаміну D та стійкої гіпокальціємії (вторинний гіперпаратиреоз). Також, встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок помірної сили між показниками рівня вітаміну D та рівнем іонізованого кальцію сироватки крові ($r=0,43$, $p<0,05$).

За даними результатів дослідження можемо говорити про взаємообтяжений перебіг ХП і ХОЗЛ, одним із проявів якого є порушення метаболізму вітаміну D та кальцій-фосфорного обміну.

З метою визначення однієї із можливих причин дефіциту вітаміну D при коморбідній патології усім пацієнтам визначали генотип гена VDR поліморфізм BsmI. Генотипування хворих з синтропією ХП та ХОЗЛ за BsmI поліморфізмом гена VDR дало змогу встановити частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 - Частота поліморфних варіантів гена VDR (rs1544410, BsmI) у хворих на ХП у поєднанні із ХОЗЛ

Поліморфні варіанти гена VDR (A/G)		Контрольна група ПЗО, n=20 (%)	ХП+ХОЗЛ, n=64 (%)	χ^2 ; p
Генотипи, n (%)	GG	6 (30,0)	22(34,37)	$\chi^2<1,0$; $p>0,05$
	GA	11 (55,0)	29(45,32)	$\chi^2<1,0$; $p>0,05$
	AA	3 (15,0)	13(20,31)	$\chi^2<1,0$; $p>0,05$
χ^2 ; p		$\chi^2=1,0$; $p>0,05$		-
Алелі, n (%)	G-алель	23 (57,50)	73 (57,03)	$\chi^2<1,0$; $p>0,05$
	A-алель	17 (42,50)	55 (42,97)	
χ^2 ; p		$\chi^2=1,80$; $p>0,05$	$\chi^2=5,06$; $p=0,024$	-

За нашими даними, з 64 обстежених пацієнтів з ХП та ХОЗЛ генотип G/G мали 22 (42,19%) хворих. Власниками патологічної алелі А були 42 хворих, з них 29 (45,31 %) – G/A і 13 (20,31 %) – A/A. Зазначений у таблиці розподіл генотипів та алелей VDR (rs1544410, BsmI) у обстеженій когорті не відхилявся від популяційної рівноваги Харді-Вайнберга ($p > 0,05$) і відповідав такому для європеїдних популяцій. Серед обстежених вірогідно домінував дикий G-алель над А-алелем: у контролі – на 15,0% ($p > 0,05$), у групі хворих на ХП та ХОЗЛ – на 14,06% ($\chi^2 = 5,06$; $p = 0,024$), без статистично значимої різниці між групами (рис. 4.3 та рис. 4.4).

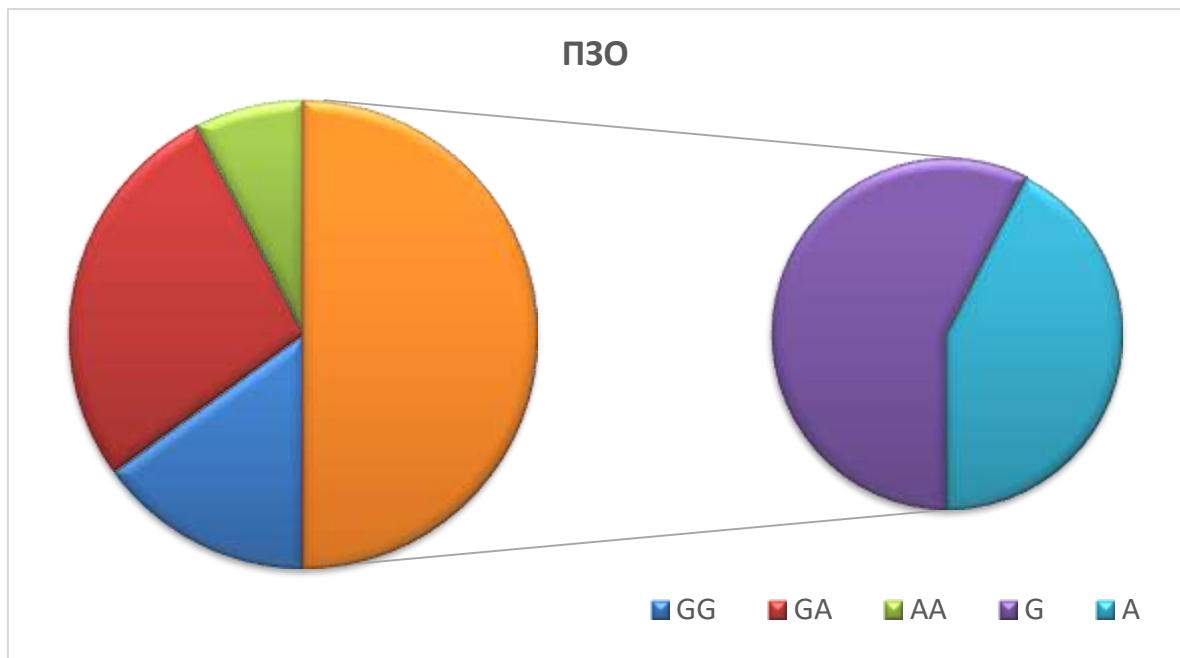


Рис. 4.3 - Генотипування практично здорових осіб за BsmI поліморфізмом гена VDR

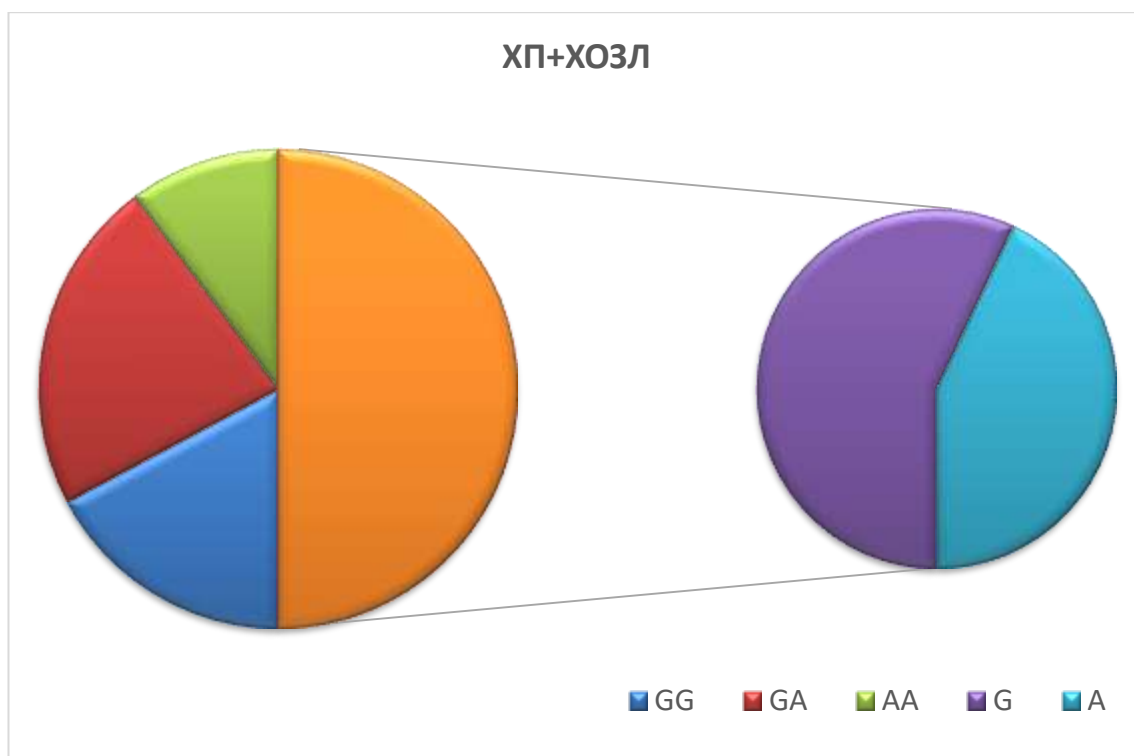


Рис. 4.4 - Генотипування хворих з синтропією ХП та ХОЗЛ за BsmI поліморфізмом гена VDR

Про ретроспективну асоціацію алелів та/або генотипів зі схильністю до виникнення дефіциту вітаміну D визначали за величиною відношення шансів (OR) із 95% довірчими інтервалами (CI, confidence interval) – показника, що дозволяє оцінити, у скільки разів вірогідність опинитися в групі «випадок» (хворі) відрізняється від вірогідності опинитися в групі «контроль» (здорові) для носіїв різних генотипів. Обрахунок проводили біномінальним методом у середовищі комп'ютерної програми PAST v3.16 (рис. 4.5).

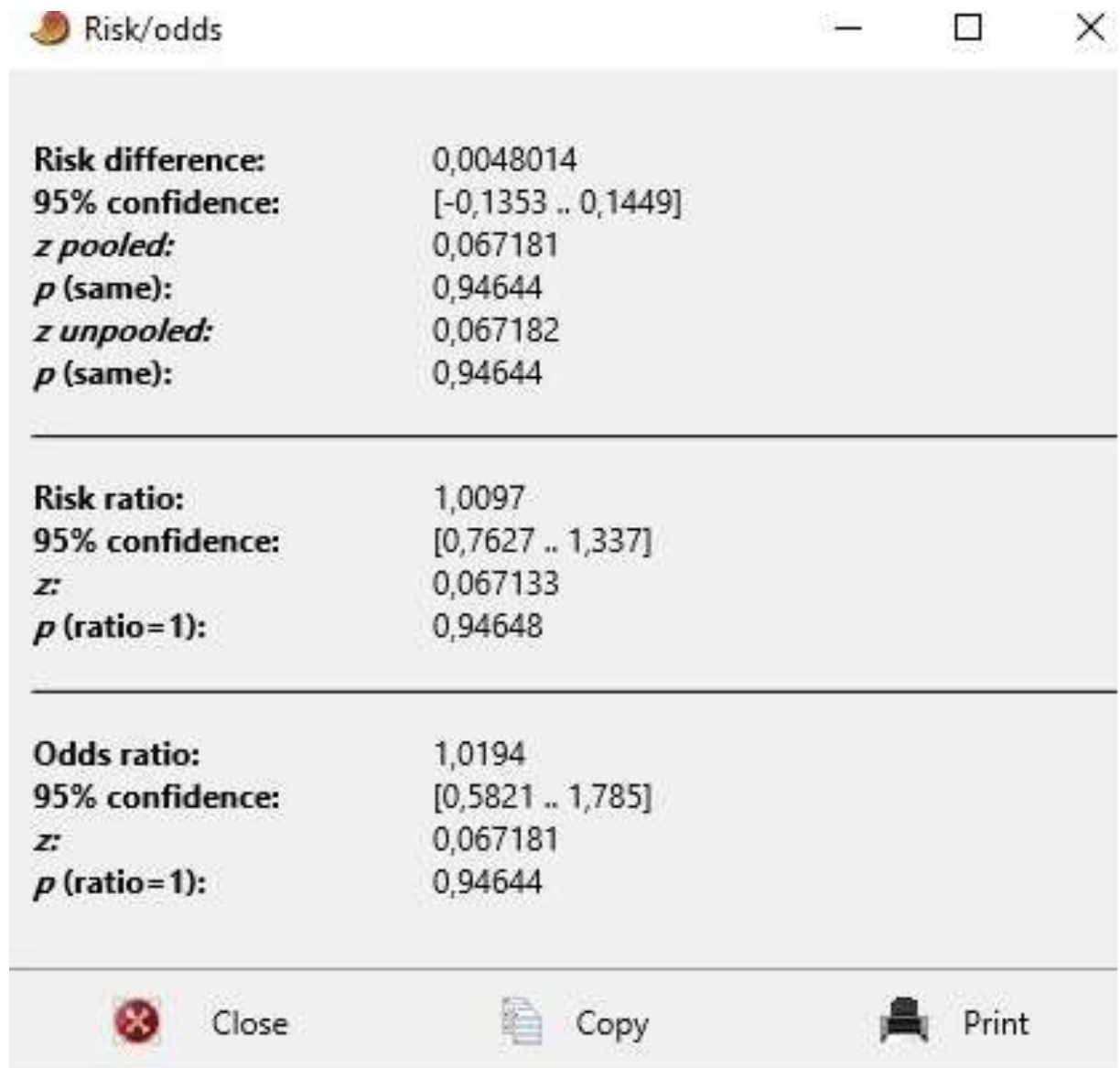


Рис. 4.5 – Дослідження довірчих інтервалів для визначення фактору ризику виникнення дефіциту D у хворих з синтропією ХП та ХОЗЛ за BsmI поліморфізмом гена VDR та ПЗО у середовищі програми PAST

Прогнозованим етапом дослідження було проведення аналізу середніх значень рівня паратиреоїдного гормону в сироватці крові та показників кальцієво-фосфорного обміну залежно від поліморфізму гена VDR у обстежених пацієнтів (табл. 4.4). Середня концентрація циркулюючого ПТГ у пацієнтів з генотипом G/G становила $(68,68 \pm 2,99)$ пг/мл, у носіїв генотипу G/A — $(71,09 \pm 1,92)$ пг/мл, у хворих з генотипом A/A — $(89,34 \pm 2,18)$ пг/л. Достовірна різниця зафіксована при порівнянні показників сироваткового

ПТГ у пацієнтів із G/G та A/A генотипами BsmI поліморфізму гена VDR ($p<0,05$), що було враховано при виборі терапевтичної дози холекальциферолу.

Таблиця 4.4 - Показники вітаміну D, паратиреоїдного гормону та кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів з ХП з ХОЗЛ з урахуванням визначених генотипів гена VDR

Показник мінерально-кісткового обміну	Група ПЗО (n=20)	Група дослідження ХП+ХОЗЛ		
		Генотипи гена VDR, n=64		
		G/G n=22	G/A n=29	A/A n=13
Вітамін D, нг/мл	41,48±2,71	9,16±1,09*	7,14±2,05*	7,09±2,23*
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,25±0,01	1,13±0,01*	1,09±0,01**	1,09±0,04**
Загальний кальцій сироватки крові, ммоль/л	2,58±0,09	2,27±0,06*	2,24±0,05*	2,25±0,06*
Фосфор, ммоль/л	1,33±0,22	1,08±0,72	1,02±0,62	0,88±0,21*
ПТГ, пг/мл	49,9±0,78	68,68±2,99*	71,09±1,92*	89,34±2,18**

Примітка. * - вірогідність відмінностей показників у хворих і групи практично здорових ($p<0,05$); ** - вірогідність відмінностей показників у носіїв патологічного алеля А-генотипу гена VDR у порівнянні з G/G-генотипом ($p<0,05$).

За отриманими даними, рівень загального кальцію в сироватці крові обстежених пацієнтів незалежно від генотипів залишався величиною сталою без вірогідності відмінностей показників. Рівень іонізованого кальцію у пацієнтів з генотипом G/G становив (1,13±0,01) ммоль/л, у носіїв генотипу

G/A — $(1,09 \pm 0,01)$ ммоль/л, у хворих з генотипом A/A — $(1,09 \pm 0,04)$ ммоль/л. При цьому відмінності показників генотипів G/G та A/A були статистично достовірними ($p < 0,05$).

Також, при дослідженні насичення крові фосфором залежно від поліморфізму гена VDR у обстежених пацієнтів з'ясовано, що у пацієнтів з генотипом G/G середня концентрація знаходилась на рівні $(0,99 \pm 0,72)$ ммоль/л, у носіїв генотипу G/A — $(0,98 \pm 0,62)$ ммоль/л, у хворих з генотипом A/A — $(0,68 \pm 0,16)$ ммоль/л. Водночас, вірогідність відмінностей показників при аналізі статусу фосфору у носіїв різних генотипів відсутня ($p > 0,05$).

4.2 Результати біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень з урахуванням зовнішньосекреторної недостатності та поліморфізму гена VDR

Оскільки одним із завдань нашого дослідження було вивчити особливості перебігу ХП поєданого з ХОЗЛ, актуальним є вивчення структури тіла за допомогою біоімпедансометрії, адже відсоток жирової маси впливає на порушення ФЗД та важкість перебігу ХОЗЛ [29]. Так само, як і дефіцит маси тіла взаємопов'язаний із загостренням симптомів мальабсорбції та мальдигестії [21, 174]. Аналізуючи показники біоімпедансометрії, визначали відсоток м'язової маси, відсоток та розподіл жирової клітковини, кісткову масу, відсоток вісцерального жиру, вміст води в організмі (табл. 4.5).

Аналізуючи основні показники ІМТ, у групі пацієнтів з вираженою ЗСН ПЗ та ХОЗЛ прослідковуються ознаки дефіциту маси тіла (ІМТ = $(17,72 \pm 0,58)$ кг/м² у чоловіків та $(18,01 \pm 0,61)$ кг/м² – у жінок), який вважаємо наслідком порушення всмоктування поживних речовин, виникненням синдромів мальабсорбції та мальдигестії. Наявність супутнього захворювання ХОЗЛ та визначеного дефіциту маси тіла ускладнюють перебіг основного захворювання.

Таблиця 4.5 - Показники біоімпедансометрії в обстежених хворих, (M±m)

Показники	Хворі на ХП, n=41	Хворі на ХП, поєднаний з ХОЗЛ, n=64	Практично здорові особи (ПЗО), n=20
Маса тіла, кг	65,27±1,24*	60,19±1,72*/**	76,98±1,19
Ріст, см	174,78±1,54	173,71±1,61	177,67±1,32
ІМТ, кг/м ²	21,73±0,64	18,06±0,69*/**	23,23±0,62
% вмісту жиру в організмі	21,64±1,28	18,34±0,99*/**	29,81±0,23
Рівень вісцерального жиру	4,06±0,75	4,01±0,34	3,25±0,56
М'язова маса, кг	31,37±0,25*	28,24±0,67*/**	34,16±0,82
Кісткова маса, кг	12,67±0,16	13,74±0,12*	12,48±0,34
% вмісту води в організмі	51,0±1,73	48,61±0,52*	55,22±1,53

Примітка: * – вірогідність відмінностей у порівнянні із групою ПЗО; ** – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ізольований ХП.

У пацієнтів з ХП та ХОЗЛ з ознаками помірної та легкої ЗСН ПЗ показник ІМТ знаходився на нижній межі норми (табл.4.6). При аналізі наведених показників біоімпедансометрії виявили, що показники жирової маси у пацієнтів з вираженими та помірними ознаками ЗСН ПЗ були достовірно нижче норми, ніж у здорових осіб контрольної групи (ПЗО).

Аналізуючи показники складу тіла, зафіксована закономірність розвитку дефіциту м'язової маси, що наростає у пацієнтів із зовнішньосекреторною недостатністю. Так, при наявності легкої ЗСН м'язева маса склала (30,13±0,87) кг, при помірній ЗСН – (27,06±1,02) кг і при вираженій ЗСН ПЗ м'язева маса знижується до (24,09±0,89) кг, що характерно для пацієнтів з коморбідною патологією (ХП та ХОЗЛ). Спостерігається достовірна міжгрупова різниця та з групою ПЗО (p<0,05).

Таблиця 4.6 - Основні показники будови тіла за допомогою аналізу біоелектричного імпедансу у хворих на ХП та ХОЗЛ з урахуванням показників зовнішньої секреції ПЗ

Показник будови тіла	ПЗО (n=20)	Група пацієнтів із ЗСН ПЗ (n=64)		
		Виражена ЗСН ПЗ (n=19)	Помірна ЗСН ПЗ (n=21)	Легка ЗСН ПЗ (n=24)
% вмісту жиру в організмі	29,81±0,23	19,12±0,15 ^{*/**}	23,21±0,17 [*]	27,37±0,21
М'язова маса, кг	34,16±0,82	24,09±0,89 [*]	27,06±1,02 [*]	30,13±0,87
% вмісту води в організмі	55,22±1,53	48,34±1,02	49,41±1,02	49,12±0,86
% рівень вісцерального жиру	3,25±0,56	4,08±0,35	4,08±0,76	4,09±0,86
ІМТ, кг/м ²	23,23±0,62	17,13±1,34 [*]	19,32±1,67 [*]	21,11±1,13

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником групи практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих із легкою формою ЗСН ПЗ.

Ідентичне відсоткове співвідношення жирової маси залежно від рівня ЗСН. Так, при легкій формі ЗСН даний показник складає (27,37±0,21) %, при помірній – (23,21±0,17) %, при важкій – (19,12±0,15) %. При аналізі наведених показників біоімпедансометрії виявили, що показники жирової маси у пацієнтів з вираженими та помірними ознаками ЗСН ПЗ були достовірно нижче норми, ніж у здорових осіб контрольної групи (ПЗО) ($p < 0,05$). Показники вмісту води в організмі та відсоток вісцерального жиру знаходилися в межах норми.

З метою визначення особливостей основних показників будови тіла за допомогою аналізу біоелектричного імпедансу у хворих на ХП та ХОЗЛ

розподілили пацієнтів на три групи з урахуванням визначених генотипів гена VDR (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 - Основні показники будови тіла за допомогою аналізу біоелектричного імпедансу у хворих на ХП та ХОЗЛ з урахуванням поліморфізму гена VDR

Показник	ПЗО (n=20)	Генотипи гена VDR, (n=64)		
		G/G n=22	G/A n=29	A/A n=13
% вмісту жиру в організмі	29,81±0,23	27,37±0,21	20,21±0,11*	19,34±0,18 ^{*/**}
М'язова маса, кг	34,16±0,82	30,21±0,87*	27,31±1,05*	27,06±0,75*
% вмісту води в організмі	55,22±1,53	48,34±1,08*	48,34±1,02*	48,21±0,86*
Рівень вісцерального жиру	3,25±0,56	3,91±0,35	4,02±0,76	4,05±0,86
ІМТ	23,23±0,62	19,15±1,24*	17,42±1,69*	17,18±1,06*

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником групи практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна у носіїв патологічного алеля А у порівнянні з G/G генотипом гена VDR.

Вітамін D, що надходить в організм людини з харчовими продуктами, всмоктується, як правило, в дванадцятипалій кишці і тонкому кишківнику. Вітамін D₃, що вже абсорбувався, циркулює в крові у вигляді комплексу вітамін D₃-білок, який згодом поглинається купферівськими клітинами печінки і депонується в жировій тканині і м'язах. Отже, жирова і м'язова тканини відіграють роль тканинних ресурсів вітаміну D [168, 175]. Таким чином, у пацієнтів з патологічним алелем А гена VDR, відповідно з порушенням всмоктування вітаміну D та вираженим його дефіцитом, спостерігається вірогідна міжгрупова різниця та у порівнянні з групою ПЗО у

відсотковому співвідношенні жирової та м'язевої маси ($p < 0,05$). Так, згідно із отриманими результатами біоелектричного імпедансу у хворих на ХП та ХОЗЛ з урахуванням поліморфізму гена VDR відсоток жирової маси обстежених пацієнтів з генотипом G/G становив $(27,37 \pm 0,21)$ %, у носіїв генотипу G/A — $20,21 \pm 0,17$ %, у хворих з генотипом A/A — $(19,34 \pm 0,18)$ %. При цьому відмінності показників генотипів G/G та A/A були статистично достовірними ($p < 0,05$). Показники м'язевої маси у обстежених пацієнтів були наступними: у носіїв генотипу G/G — $(30,21 \pm 0,87)$ кг, генотипу G/A — $(27,31 \pm 1,05)$ кг, генотипу A/A — $(27,06 \pm 0,75)$ кг.

Резюме. Процес хронічного запалення, що виникає і посилюється внаслідок коморбідної патології – ХП та ХОЗЛ – чинить негативний вплив на концентрацію вітаміну D та мінеральний обмін, загалом. Поєднаний перебіг вказаних захворювань спричиняє кількісні та якісні зміни фракцій кальцію, реєструється перерозподіл фракцій між клітиною та позаклітинним простором. Виявлений достовірний зворотний сильний зв'язок між показниками рівня вітаміну D та паратиреоїдного гормону у пацієнтів з коморбідною патологією ($p < 0,05$). Рівень паратиреоїдного гормону був вищим за нормальні показники на 27% пацієнтів на фоні дефіциту вітаміну D та стійкої гіпокальціємії (вторинний гіперпаратиреоз). Вміст фосфору в крові обстежених пацієнтів залишався в межах норми, відзначались статистично незначущі відхилення в групі з коморбідністю захворювання.

З 64 обстежених пацієнтів з ХП та ХОЗЛ генотип G/G мали 22 хворих. Власниками патологічної алелі A були 42 хворих, з них 29 – G/A і 13 – A/A. Було проведено аналіз середніх значень рівня ПТГ в сироватці крові та показників кальцієво-фосфорного обміну залежно від поліморфізму гена VDR у обстежених пацієнтів. Достовірна різниця зафіксована при порівнянні показників сироваткового ПТГ у пацієнтів із G/G та A/A генотипами BsmI поліморфізму гена VDR ($p < 0,05$), що було враховано при виборі терапевтичної дози холекальциферолу. При порівнянні отриманих

результатів щодо рівня кальцію в сироватці крові виявлено, що показники генотипів G/G та A/A були статистично достовірними ($p < 0,05$). Водночас, вірогідність відмінностей показників при аналізі статусу фосфору у носіїв різних генотипів відсутня ($p > 0,05$).

У пацієнтів з патологічним алелем А гена VDR, відповідно з порушенням всмоктування вітаміну D та вираженим його дефіцитом, спостерігається вірогідна міжгрупова різниця та у порівнянні з групою ПЗО у відсотковому співвідношенні жирової маси ($p < 0,05$).

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях автора:

Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; 6, 1 (29): 96-100. DOI: 10.26693/jmbs06.01.096.

Lazaruk TJu, Fediv OI. Assessment of bioelectrical impedance analysis in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease considering exocrine pancreatic insufficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(1): 219-224. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.1.021>.

Lazaruk T, Fediv O, Saenko V. Features of bioelectrical impedance analysis in patients with comorbid pathology: chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. Abstr. 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors. Student's Scientific Society of the Medical University of Lublin. Lublin, 26th-28th November, 2020: 219.

Лазарук ТЮ. Рівень вітаміну D, паратиреоїдного гормону та кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. 2-га Міжнародна студентська наукова конференція «International Medical Students Conference in Poltava 2021» (IMEDSCOP 2021): 10-11.

Лазарук ТЮ. Вивчення поліморфізму Vsm1 гена рецептора вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. I International scientific and practical conference «Scientific practice: modern and classical research methods». BOSTON, USA. February 26, 2021: 65-66. DOI 10.36074/logos-26.02.2021.v3.22.

Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Біоімпедансний аналіз в оцінці нутритивного статусу пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. Internationalen wissenschaftlich-praktischen konferenz «Multidisziplinäre forschung: perspektiven, probleme und muster». Wien, Republik Österreich. 9 April 2021: 82-83. DOI 10.36074/logos-09.04.2021.v2.25.

Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Рівень вітаміну D у сироватці крові хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень з урахуванням поліморфізму Vsm1 гену рецептора вітаміну D. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини». Чернівці. 15-16 квітня 2021: 74-75.

РОЗДІЛ 5
ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ,
ПРОТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ
АКТИВНОСТІ КРОВІ, ФУНКЦІОНУВАННЯ ЕНДОТЕЛІЮ,
ФІБРИНОЛІТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ, МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ
ВЛАСТИВОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ПАНКРЕАТИТ, ПОСДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ
ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

5.1. Порухення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові у хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень залежно від поліморфізму аналізованого гена

Одним із найважливіших моментів підтримки гомеостазу організму людини є адекватне функціонування оксидантно-протиоксидантного захисту із забезпеченням впливу протеолітичних та антипротеолітичних ферментів. Оксидативний стрес спричиняє активацію процесів вільнорадикального окиснення та стимулює виникнення низки патологічних процесів.

Дослідження, пов'язані з вивченням тісного взаємозв'язку пошкодження ланок оксидантно-протиоксидантного гомеостазу при коморбідній патології, залишають багато питань. Важливим є вивчення патогенетичних змін у основних ланках виникнення ХП та ХОЗЛ. Інтенсивність пероксидації ліпідів регулюється різноманітними антиоксидантними системами, в тому числі ферментативної і неферментативної природи. Важливою системою захисту проти згубної дії вільних радикалів вважається система глутатіону, тому важливо було вивчити характер таких змін у хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ.

На цьому етапі дослідження проводилося вивчення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, окислювальної модифікації білків, протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові та

морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на ХП, поєднаний з ХОЗЛ, з урахуванням поліморфізму гену VDR.

Досліджуючи процеси окиснювальної модифікації білків (ОМБ) та пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), встановили підвищення концентрації кінцевих продуктів в обох групах пацієнтів (табл.5.1)

Таблиця 5.1 - Характеристика окремих показників пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, протиоксидантного захисту у крові обстежених хворих ($M \pm m$)

Показник ПОЛ та ОМБ	Група практично здорових осіб, n=20	ХП, n=41	ХП+ХОЗЛ, n=64
Малоновий альдегід пл. (МА), мкмоль/л	3,81±0,22	5,11±0,21*	5,51±0,29*
Малоновий альдегід ер. (МА), мкмоль/л	11,31±0,43	13,51 ±0,52*	14,98±0,68* /**
Окиснювальна модифікація білків (ОМБ), од. опт. густ./мл	1,17±0,04	1,68± 0,07*	1,47±0,04*
Глутатіон відновлений (ГВ), мкмоль/мл	1,06± 0,04	0,71±0,04*	0,57±0,03*/ **
Глутатіонпероксидаза (ГП), нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв.	151,28±4,86	124,15±6,09*	109,28±5,16 *
Глутатіонтрансфераза (ГТ), мкмоль НАДФ ₂ на 1 г Нв за 1 хв	152,57±3,26	174,12±3,64*	181,44±3,54*
Загальна антиоксидантна активність плазми крові, %	90,11±0,39	83,51 ±2,03*	79,01±2,28*

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником пацієнтів з ізольованим ХП ($p < 0,05$).

Аналізуючи отримані дані, виявили достовірне зростання показника малонового альдегіду плазми крові в обох групах порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Щодо стану антиоксидантної системи крові пацієнтів з вказаною коморбідною патологією, то встановлено вірогідні зміни значень глутатіонпероксидази по відношенню до групи практично здорових осіб. Визначаючи вміст глутатіону відновленого в плазмі крові, констатували достовірне зниження його концентрації в усіх групах пацієнтів порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Дану особливість трактуємо як активацію компенсаторних механізмів для швидкої та необхідної дезактивації продуктів вільнорадикального окислення. Загальна антиоксидантна активність плазми крові у пацієнтів з ХП та ХОЗЛ була достовірно нижча відносно групи контролю у 1,1 рази ($p < 0,05$).

Отже, загострення ХП на фоні супутнього ХОЗЛ зумовлює рапідне виснаження глутатіонової активності та активну стимуляцію протиоксидантного захисту.

Підвищення активності деяких компонентів глутатіонової ланки протиоксидантного захисту розцінюємо як компенсаторну відповідь. Однак, варто відзначити, що даний механізм є тимчасовим і, в майбутньому, за відсутності адекватного джерела для поповнення виснажених запасів (що є притаманним хронічній запальній реакції), може призвести до зриву і супроводжуватиметься загостренням ХП або пролонгацією хронічного нейтрофільного запального процесу. Він клінічно характеризується активним розвитком зовнішньосекреторної недостатності.

Ці ж показники ПОЛ, ОМБ у плазмі крові хворих на ХП та ХОЗЛ визначали з урахуванням поліморфізму гена VDR (табл.5.2).

Найбільш виражені зміни з вірогідною міжгруповою різницею реєструються в показниках глутатіонпероксидази у носіїв патологічного алелю А-генотипу гена VDR ($p < 0,05$). Інші визначувані показники не показали достовірної міжгрупової різниці залежно від алельних варіантів гена VDR ($p > 0,05$).

Таблиця 5.2 – Оцінка показників пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків у плазмі крові обстежених хворих з урахуванням поліморфізму гена VDR ($M \pm m$)

Показник ПОЛ та ОМБ	Група практично здорових осіб, n=20	Група пацієнтів з ХП та ХОЗЛ		
		Генотипи гена VDR, n=64		
		G/G n=22	G/A n=29	A/A n=13
Малоновий альдегід (МА), мкмоль/л	3,81±0,22	5,21±0,21*	5,31±0,19*	5,62±0,29*
Малоновий альдегід ер. (МА), мкмоль/л	11,31±0,43	13,51 ±0,52*	14,51 ±0,12	14,64 ±0,41
Окиснювальна модифікація білків (ОМБ), од. опт. густ./мл	1,17±0,04	1,63± 0,07*	1,59± 0,03*	1,49±0,04*
Глутатіон відновлений (ГВ), мкмоль/мл	1,06± 0,04	0,49± 0,03*	0,51± 0,03*	0,52±0,04*
Глутатіонпероксидаза (ГП), нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв.	151,28±4,86	124,16±6,09*	104,32±5,63 */**	103,24±5,16 */**
Глутатіон трансфераза (ГТ), мкмоль НАД Ф ₂ на 1 г Нв за 1 хв	152,57±3,26	172,12±3,74*	177,10±4,12*	178,44±3,54*
Загальна антиоксидантна активність плазми крові, %	90,11±0,39	83,51 ±2,03*	81,13 ±1,44*	79,91±2,08*

Примітка: * - вірогідність відмінностей показників у хворих і групи практично здорових ($p < 0,05$); ** - вірогідність відмінностей показників у носіїв алеля А гена VDR у порівнянні з G/G-генотипом ($p < 0,05$).

Дослідження протеолітичної активності плазми крові визначали за наступними показниками: лізис азоальбуміну (лізис низькодисперсних

білків), азоказеїну (лізис високомолекулярних білків) та азоколу (лізис колагену). Згідно із отриманими даними, спостерігаємо зростання показника лізису низькодисперсних білків у всіх групах, проте без вірогідної міжгрупової різниці (табл.5.3). Що ж до аналізу розщеплення високомолекулярних білків, то між групами різних генотипів присутня достовірна різниця ($p < 0,05$). У I групі респондентів виявлено тенденцію до підйому показника лізису колагену порівняно із групою практично здорових осіб ($p < 0,05$), у II групі даний показник перевищував такий у групі контролю на 38,1% ($p < 0,05$).

Згідно із вказаними даними, припускаємо, що при розвитку прогресування коморбідної патології ХП та ХОЗЛ даний процес об'єднаний хронічною персистуючою генералізованою запальною реакцією (хронічна малоінтенсивна запальна відповідь на пошкодження). Відповідно, наростають ознаки гіпоксії та системного запалення, що супроводжуються активним розпадом білків, колагену та еластину.

Відзначаємо підвищення протеолітичної активності плазми крові за азоальбуміном в обох групах, проте без вірогідної різниці між групами. Однак, показники обох груп перевищують такий у групі ПЗО ($p < 0,05$). Також, у групі коморбідної патології спостерігаємо значне зростання високомолекулярних білків порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$).

Також, у групі пацієнтів з ХП та ХОЗЛ бачимо тенденцію до збільшення показника ПАК за розпадом колагену, що має статистичну достовірність з групою ПЗО ($p < 0,05$). Ймовірно, дане явище пов'язане з вираженими гіпоксичними змінами при ХП на фоні ХОЗЛ, що сприяє активному розпаду еластину та колагену.

Таблиця 5.3 - Показники протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові у хворих на хронічний панкреатит та хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень (M±m)

Показники ПАК та ФАК	Група дослідження		
	Група практично здорових осіб, n=20	ХП, n=41	ХП+ХОЗЛ, n=64
Протеолітична активність плазми крові (ПАК) за лізисом азоальбуміну мкг/мл за 1 год	1,70± 0,12	2,49±0,17*	2,89±0,12*
Протеолітична активність плазми крові за лізисом азоказеїну мкг/мл за 1 год	1,54± 0,17	2,68±0,11*	3,59±0,18 */**
Протеолітична активність плазми крові за лізисом колагену, мкг/мл за 1 год	0,54± 0,07	0,89±0,02	0,97±0,05*
Сумарна фібринолітична активність (СФА), мкг азофібрину/мл за 1 год	1,71± 0,16	1,67±0,04*	1,46±0,03 */**
Неферментативна фібринолітична активність (НФА), мкг азофібрину/мл за 1 год	0,47± 0,03	0,76±0,02*	0,84±0,02 */**
Ферментативна фібринолітична активність (ФФА), мкг азофібрину/мл за 1 год	1,24± 0,16	0,91±0,03*	0,62±0,04 */**

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником пацієнтів з ізольованим ХП ($p < 0,05$).

Показниками, що вивчалися для дослідження ФАК у пацієнтів з ХП та поєднаною патологією ХП та ХОЗЛ, були сумарна фібринолітична активність (СФА), ферментативна фібринолітична активність (ФФА) та неферментативна фібринолітична активність (НФА) плазми крові.

В обох групах пацієнтів спостерігається достовірне зниження показника сумарної фібринолітичної активності за рахунок фібринолітичної ферментативної активності. Щодо неферментативної активності, то вона

зросла в обох групах, проте у групі із супутньою патологією у 1,6 та 1,8 разів відповідно ($p < 0,05$).

Провівши аналіз отриманих даних щодо потенціалу протеолітичної активності плазми крові з урахуванням поліморфізму гену VDR встановили, що підвищення протеолітичної активності плазми крові (табл.5.4) за азоальбуміном була більш виражена у носіїв A/A генотипу гену VDR.

Таблиця 5.4 - Показники протеолітичної активності плазми крові у хворих на хронічний панкреатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень з урахуванням поліморфізму гену VDR, ($M \pm m$)

Показник ПАК	Група ПЗО n=20	Група хворих на ХП та ХОЗЛ			p
		Генотипи гену VDR, n=64			
		G/G n=22	G/A n=29	A/A n=13	
Протеолітична активність плазми крові (ПАК) за лізисом азоальбуміну мкг/мл за 1 год	1,70±0,20	2,46±0,18	2,69 ±0,38	2,97±0,13*	p<0,05
Протеолітична активність плазми крові за лізисом азоказеїну мкг/мл за 1 год	1,54±0,17	2,69±0,17	2,89±0,14	3,68±0,19*	p<0,05
Протеолітична активність плазми крові за лізисом колагену, мкг/мл за 1 год	0,54±0,07	0,78±0,08	0,87±0,03	0,98±0,05*	p<0,05

Примітка: p - різниця вірогідна у порівнянні з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$); *- вірогідність відмінностей показників у носіїв патологічного алеля А-генотипу гену VDR у порівнянні з G/G-генотипом ($p < 0,05$).

Показники протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну зросли на 46% у пацієнтів з G/A генотипом та на 52% з A/A генотипом. Відзначено

активацію протеолізу за лізисом азоказеїну та колагену у пацієнтів з G/A-генотипом та A/A-генотипом гена VDR ($p < 0,05$).

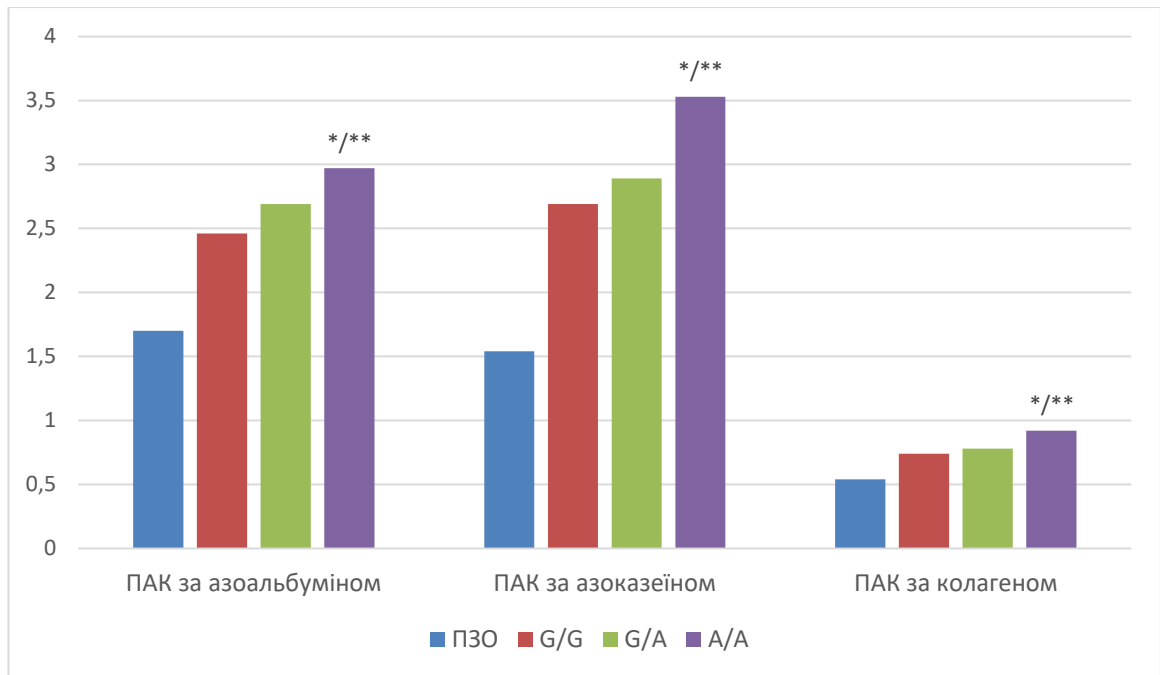


Рис. 5.1 - Показники протеолітичної активності плазми крові (ПАК) у хворих з ХП та супутнім ХОЗЛ, */** - різниця вірогідна у порівнянні з групою практично здорових осіб та носіїв патологічного алеля А-генотипу гена VDR у порівнянні з G/G-генотипом ($p < 0,05$)

Аналізуючи отримані дані щодо фібринолітичної активності плазми крові у пацієнтів з коморбідним перебігом ХП та ХОЗЛ з урахуванням поліморфізму BsmI гена VDR, довели достовірне зниження показника сумарної фібринолітичної активності, незалежно від вивчених генотипів: у хворих із G/G-генотипом VDR – на 21,1% ($1,63 \pm 0,03$, $p < 0,05$), G/A-генотипом та A/A-генотипом – відповідно на 24,1% ($1,59 \pm 0,12$, $p < 0,05$) і 29,3% ($1,42 \pm 0,18$, $p < 0,05$) без вірогідної міжгрупової різниці (табл.5.5).

Таблиця 5.5 - Показники фібринолітичної активності плазми крові у хворих на хронічний панкреатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, (M±m)

Показник ФАК	Група практично здорових осіб, n=20	Група хворих на ХП та ХОЗЛ		
		Генотипи гена VDR, n=64		
		G/G n=22	G/A n=29	A/A n=13
Сумарна фібринолітична активність (СФА), мкг азофібрину/мл за 1 год	1,71± 0,16	1,63±0,03*	1,59±0,12*	1,42±0,18*/**
Неферментативна фібринолітична активність (НФА), мкг азофібрину/мл за 1 год	0,47± 0,03	0,74±0,01*	0,81±0,11*	0,89±0,05*/**
Ферментативна фібринолітична активність (ФФА), мкг азофібрину/мл за 1 год	1,24± 0,16	0,89±0,02	0,78±0,03*	0,53±0,04*/**

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з групою практично здорових осіб ($p<0,05$); ** - вірогідність відмінностей показників у носіїв патологічного алеля А-генотипу гена VDR у порівнянні з G/G-генотипом ($p<0,05$).

ФФА у всіх генотипів групи з супутнім захворюванням достовірно знизилось ($p<0,05$), а показники НФА не показали вірогідної міжгрупової різниці (рис.5.2.).

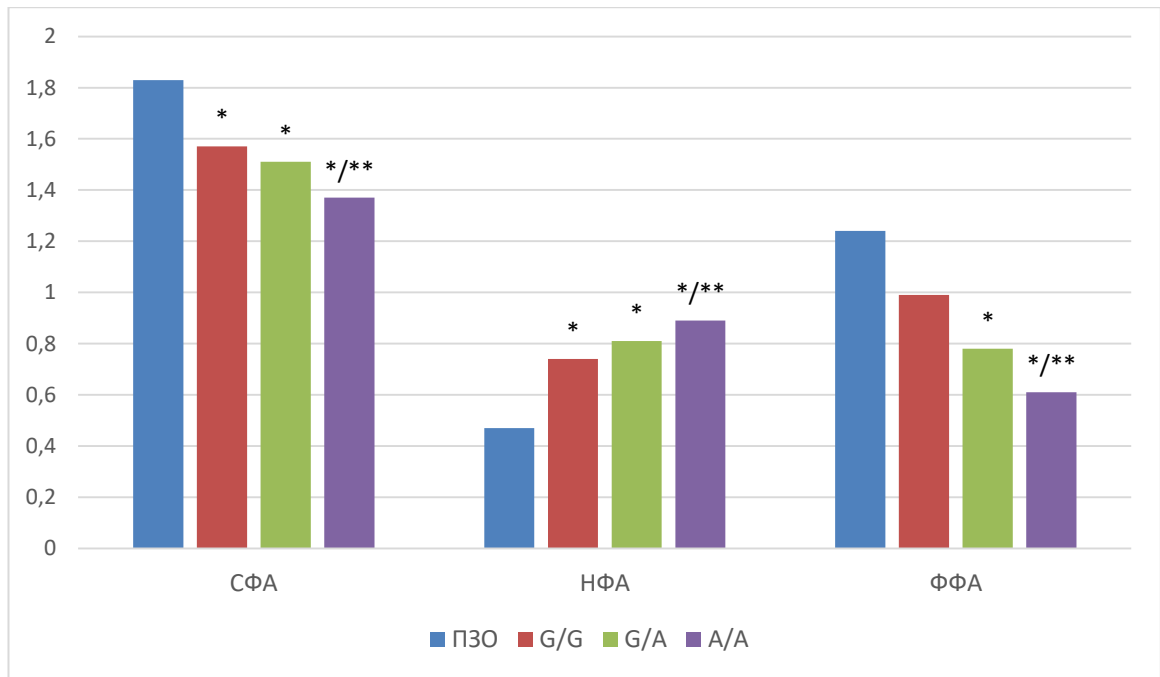


Рис.5.2 - Показники фібринолітичної активності плазми крові у хворих на хронічний панкреатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень залежно від поліморфізму гена VDR

Зміни СФА та ФФА з тенденцією до зниження їх потенціалу активно впливає на систему гемомікроциркуляції тканин, що проявляється у формуванні мікрозгортання крові всередині судин. У зв'язку з ремоделюванням тканин уражених органів (підшлункова залоза та легені) страждає проникність мембран клітин, що зумовлено ендотеліальною дисфункцією та порушенням в системі оксидантно-протиоксидантного захисту. Спостерігається викид ферментів підшлункової залози в системний кровотік, що сприяє розвитку фібротичних змін ураженого органа з розвитком зовнішньосекреторної недостатності [20, 32]. Внаслідок описаних процесів порушується локальний кровообіг з наростанням гіпоксичних явищ.

Керуючись даними з приводу ролі С-реактивного білка у розвитку запальних реакцій, як показника активності біологічного процесу запалення, нами було вивчено рівень С-РБ у хворих за супутнього перебігу ХП та ХОЗЛ (рис.5.3).

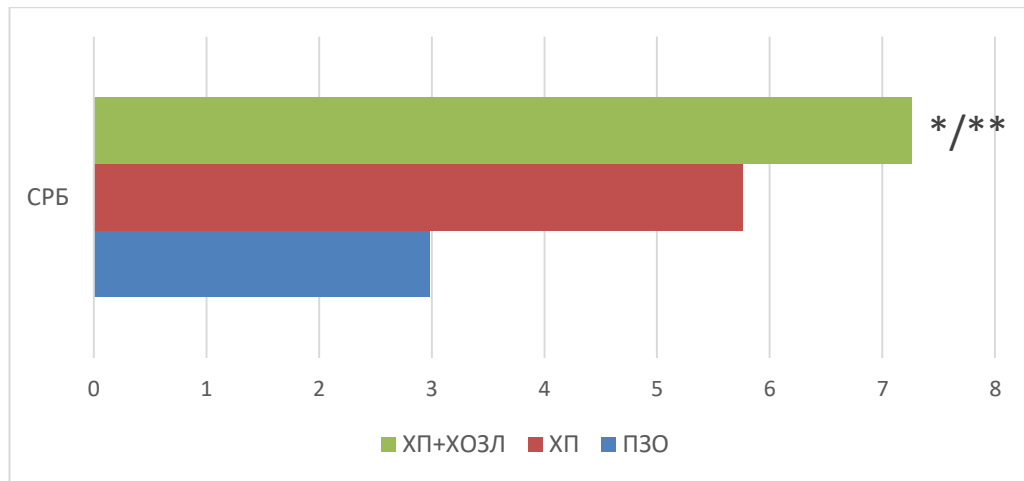


Рис. 5.3 - Концентрація С-реактивного білка в плазмі крові обстежених хворих з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень, *різниця достовірна у порівнянні з показником у групі практично здорових осіб та групі порівняння ($p < 0,05$), ** - різниця достовірна у групі пацієнтів з ХП

Показник рівня С-реактивного білка достовірно зріс в обох групах обстежених пацієнтів у порівнянні з показником у групі практично здорових осіб ($p < 0,05$). При поєднаному перебігу даний показник склав ($7,26 \pm 0,29$) мг/л, при ізольованому ХП – ($5,76 \pm 0,23$) мг/л. У ПЗО даний показник знаходився на рівні ($2,98 \pm 0,13$) мг/л. Таким чином, у хворих на поєднану патологію ХП з ХОЗЛ клінічна картина та показники С-РБ свідчать про його участь у прогресуванні хронічного запального процесу у випадках наявності обох захворювань більшою мірою, ніж за умов ізольованого перебігу ХП.

Аналізуючи рівень С-реактивного білка стосовно визначених генотипів гена VDR (табл.5.6), встановили достовірно вищі показники у пацієнтів носіїв А/А та G/A-генотипів у порівнянні з показником групи практично здорових осіб ($p < 0,05$).

Таблиця 5.6 - Показники С-реактивного білка у хворих на ХП, поєднаний з ХОЗЛ, залежно від поліморфізму гена VDR, ($M \pm m$)

Показник	Практично здорові особи (ПЗО), n=20	Група хворих на ХП та ХОЗЛ		
		Генотипи гена VDR, n=64		
		G/G n=22	G/A n=29	A/A n=13
СРБ, мг/л	2,98±0,13	3,88±0,34*	6,48±0,26*/**	7,28±0,32*/**

Примітка: * - різниця достовірна у порівнянні з показником у групі практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** - різниця достовірна у носіїв патологічного алеля А у порівнянні з G/G генотипом гена VDR.

5.2 Ендотеліальна дисфункція та морфофункціональні властивості еритроцитів у хворих при поєднанні хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень, з урахуванням поліморфізму гена VDR

Метою даного фрагменту дослідження було вивчення особливостей функціонування ендотелію через визначення вмісту ендотеліну-1 та метаболітів NO у хворих за поєднаної патології. Отримані результати наведені в таблиці (табл. 5.7). Водночас, для з'ясування ролі та можливих змін морфофункціональних властивостей еритроцитів у патогенетичному розвитку коморбідної патології при ХП та ХОЗЛ досліджували індекс деформабельності (ІДЕ) та відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС).

Таблиця 5.7 - Вміст метаболітів монооксиду нітрогену (NO₂/NO₃) (мкмоль/л) та ендотеліну - 1 (фмоль/мл) у крові обстежених хворих, (M±m)

Показник	Групи спостереження		
	ПЗО, n=20	ХП, n=41	ХП+ХОЗЛ, n=64
NO ₂ /NO ₃ , мкмоль/л	21,78±1,11	14,11±0,63*	11,78±0,52 */**
Ендотелін-1, фмоль/мл	0,39±0,04	0,68±0,07*	1,44±0,09 */**

Примітка: * - відмінність ідентичного показника ($p < 0,05$) у співвідношенні з показником у групі практично здорових осіб; ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХП без ХОЗЛ ($p < 0,05$).

Встановлено, що вміст нітритів та нітратів у крові хворих на ХП знижувався у 1,5 раза, у хворих із коморбідною патологією даний показник знизився у 1,8 раза ($p < 0,05$) у співвідношенні з групою ПЗО.

Аналізуючи отримані дані дослідження, спостерігаємо перевищення рівня ендотеліну-1 у хворих з ХП у 1,7 раза ($p < 0,05$), за наявності супутнього захворювання ХОЗЛ відбулося зростання аналогічного показника в 3,7 раза ($p < 0,05$). Згідно з вищевказаними результатами можна вважати, що у хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ активніше проявляються ознаки ендотеліальної дисфункції внаслідок збільшення продуктів ПОЛ, збільшення синтезу ЕТ-1, зниження синтезу NO, що, ймовірно, викликає розвиток змін фіброзного характеру у ПЗ та легенях з подальшим ремоделюванням, розвиток або наростання зовнішньосекреторної недостатності ПЗ і прогресування дихальної недостатності, а, як наслідок, зниження якості життя.

Аналізуючи результати дослідження морфофункціональних властивостей еритроцитів, виявили, що пацієнтів з ХП та ХОЗЛ ІДЕ нижчий на 24,6 % ($p < 0,05$) у порівнянні з групою практично здорових осіб, а в

пацієнтів з ізольованим ХП вищевказаний індекс - на 13,8% ($p < 0,05$) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 - Індекс деформабельності еритроцитів та відносна в'язкість еритроцитарної суспензії у пацієнтів з поєднаною патологією – ХП та ХОЗЛ, ($M \pm m$)

Показник	Група спостереження		
	ПЗО, n=20	ХП, n=41	ХП+ХОЗЛ, n=64
Індекс деформабельності еритроцитів, у.о.	41,45±0,89	36,67±0,52*	33,59±0,35*/**
Відносна в'язкість еритроцитарної суспензії, у.о.	1,39±0,04	1,42±0,03	1,45±0,03*

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником групи практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником групи хворих на ХП ($p < 0,05$).

Результати показника ВВЕС свідчать про його зростання відносно групи ПЗО на 10,7% у I та на 12,2% у II групі обстежених ($p < 0,05$). Вочевидь, отримані дані вказують на виражені зміни структурної мембрани еритроцитів, що може викликати сповільнення кровопостачання, розвитку або зростання метаболічного ацидозу та тканинної гіпоксії у хворих на ХП з ХОЗЛ.

Зниження ІДЕ та зростання показника ВВЕС свідчить про деформаційні зміни мембрани еритроцитів, що, в свою чергу, зумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції, погіршення реології крові та підвищення її в'язкості.

Беручи до уваги виявлені зміни показників у пацієнтів основної групи з поєднаною патологією, нами було досліджено вміст ET-1, метаболітів

монооксиду нітрогену в сироватці крові та морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на ХП з супутнім ХОЗЛ з урахуванням поліморфізму гена VDR (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 - Показники вмісту ET-1, метаболітів монооксиду нітрогену в сироватці крові та морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на ХП, поєднаний з ХОЗЛ з урахуванням поліморфізму гена VDR ($M \pm m$)

Показники	ПЗО, n=20	Група хворих з ХП та ХОЗЛ		
		Генотипи гена VDR, n=64		
		G/G n=27	G/A n=18	A/A n=19
ET-1, фмоль/мл	0,39±0,04	1,41±0,05*	1,43±0,03*	1,46±0,11*
NO ₂ /NO ₃ , мкмоль/л	21,78±1,11	14,17±1,12	12,15±0,31*	11,12±0,39*
ІДЕ, %	41,45±0,89	33,81±1,39*	33,67±1,11*	33,55±1,12*
ВВЕС, %	1,39±0,04	1,45±0,06	1,45±0,06	1,48±0,02*

Примітка: * - різниця достовірна у порівнянні з показником у групі практично здорових осіб ($p < 0,05$);

Аналізуючи показники у пацієнтів при поєднанні ХП поєданого з ХОЗЛ в залежності від виявленого поліморфізму гену VDR, встановлено вірогідно вищий рівень ET-1 та нижчий вміст нітритів/нітратів незалежно від генотипів порівняно з групою ПЗО.

Виявлено зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів у всіх пацієнтів групи коморбідної патології порівняно з групою ПЗО без зв'язку з генотипом. Водночас, спостерігаємо зниження рівня індексу деформабельності еритроцитів (на 11 %) та підвищення відносної в'язкості еритроцитарної суспензії на 9% у носіїв А/А-генотипу гена VDR у порівнянні з іншими генотипами.

Резюме.

Аналізуючи дані цього фрагменту дослідження, спостерігаємо достовірне зростання показника малонового альдегіду плазми крові в обох групах порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Щодо стану антиоксидантної системи крові пацієнтів з коморбідною патологією, то встановлено вірогідні зміни значень глутатіонпероксидази по відношенню до групи практично здорових осіб. Визначаючи вміст глутатіону відновленого в плазмі крові спостерігаємо достовірне зниження його концентрації в усіх групах пацієнтів порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Найбільш виражені зміни з вірогідною міжгруповою різницею реєструються в показниках глутатіонпероксидази у носіїв патологічного алелю А-генотипу гена VDR ($p < 0,05$). У І групі респондентів виявлено тенденцію до підйому показника лізису колагену порівняно із групою практично здорових осіб ($p < 0,05$), у ІІ групі даний показник перевищував такий у групі контролю на 38,1% ($p < 0,05$). У групі коморбідної патології спостерігаємо значне зростання високомолекулярних білків порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). Показники протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну зросли на 46% у пацієнтів з G/A генотипом та на 52% - з A/A генотипом. Відзначено активацію протеолізу за лізисом азоказеїну та колагену у пацієнтів з G/A-генотипом та A/A-генотипом гена VDR ($p < 0,05$). ФФА у всіх генотипів групи з супутнім захворюванням достовірно знизилось ($p < 0,05$), а показники НФА не показали вірогідної міжгрупової різниці. Аналізуючи рівень С-реактивного білка стосовно визначених генотипів гена VDR, отримали достовірно вищі показники у пацієнтів носіїв A/A та G/A-генотипів у порівнянні з показником групи практично здорових осіб ($p < 0,05$). Встановлено зниження рівня 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.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях автора:

Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Особливості протеолітичної активності плазми крові у пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. II-d International Scientific and Practical Conference «The combination of theory and Practice, Experience and Perspectives». Amsterdam, Netherlands, February 12 – 13, 2021: 24-26.

Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. 90-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації». Івано-Франківськ, 25-27 березня 2021: 88-89.

Лазарук ТЮ. Особливості фібринолітичної активності плазми крові у хворих на коморбідну патологію – хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень. 102 – а підсумкова науково-практична з міжнародною участю конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. 08, 10, 15 лютого 2021: 153-154.

Сиротюк ЯВ, Лазарук ТЮ. Патогенетичне обґрунтування змін функціонального стану ендотелію у пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутнім хронічним обструктивним захворюванням. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених. ВІМСО 2021: 44.

РОЗДІЛ 6

ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

Лікування пацієнтів обох груп проводилось згідно із вітчизняними клінічними протоколами первинної, вторинної медичної допомоги та медичної реабілітації при ХП (№638 від 10.09.2014 р.) та ХОЗЛ (№555 від 27.06.2013р.). В обох групах приймали базисну терапію та дотримувались раціонального дієтичного харчування.

З метою визначення доцільності та ефективності призначення коригуючої терапії усі пацієнти з коморбідною патологією залежно від визначеного генотипу VDR гена були поділені на дві групи. Перша група з генотипом G/G (22 хворих) та пацієнти, що володіють патологічним алелем А – G/A, A/A (42 хворих). Залежно від визначеного генотипу VDR пацієнтам із дефіцитом вітаміну D та коморбідною патологією до базисної терапії була призначена лікувальна корекція препаратом холекальциферолу

Пацієнтам обох груп крім базисного лікування проводили корекцію дефіциту вітаміну D препаратом холекальциферолу в індивідуально підібраній дозі з урахуванням поліморфізму гена VDR. При визначенні у пацієнтів генотипу G/G доза холекальциферолу склала 6000 МО на добу. Хворі з генотипом G/A та A/A отримували вищевказаний препарат у дозі 8000 МО на добу. Для респондентів нашого дослідження тривалість терапевтичного прийому препарату вітаміну D склала 3 місяці.

6.1. Вплив лікування на суб'єктивний стан хворого з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень

Внаслідок лікування абдомінальний біль зник у 55(85%) хворих основної групи. У пацієнтів, що скаржилися на персистування больового

синдрому, відзначали посилення болю у 2 (3,9%) пацієнтів. Це пояснювалось недотриманням основних дієтичних рекомендацій. У 2 (3,9%) пацієнтів основної групи біль залишався такої ж інтенсивності.

Явища диспепсії добре піддавались лікуванню в основній групі з додаванням холекальциферолу. Ознаки диспептичних явищ зникли або стали менш інтенсивними у 60 (93,75 %) пацієнтів основної групи. Диспепсичний синдром залишався у 4 (6,25%) пацієнтів групи коморбідної патології.

Достовірно високі показники з приводу відчуття астеничних явищ після призначеного лікування спостерігалися у основній групі з корекцією холекальциферолом ($p < 0,05$). Так, з 58 пацієнтів, які скаржились на загальну слабкість, дратівливість, пригнічений настрій та ін., 55 (94,8%) з них вказують на суттєве покращення свого стану (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Динаміка змін основних клінічних синдромів, що спостерігалися у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень, під впливом проведеного лікування

Синдром	До лікування		Після лікування	
	Кількість пацієнтів (%)	Довірчий інтервал, 95% СІ	Кількість пацієнтів (%)	Довірчий інтервал, 95% СІ
Больовий	59 (92,2 %)	0,813-0,972	5 (7,8%)	0-0,602
Диспепсичний	60 (93,75 %)	0,838-0,982	4 (6,25%)	0,0036-0,5787
Астеничний	58 (90,63%)	0,810-0,971	3 (9,37%)	0-0,708

Характерно, що загальні симптоми та скарги, які притаманні вітамінодефіциту в крові та порушенню фосфорно-кальцієвого обміну, у пацієнтів після прийому холекальциферолу згідно із вищевказаною схемою, достовірно зменшились (рис.6.1).

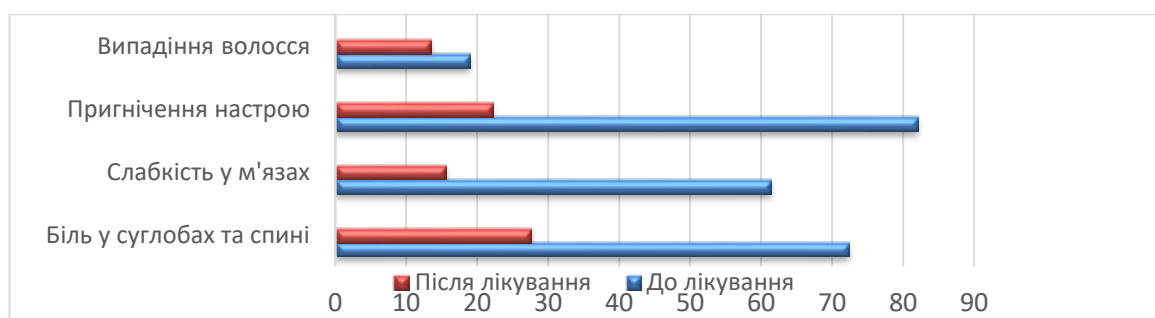


Рис. 6.1 - Динаміка проявів вітамінодефіциту під впливом лікування, %

6.2. Зміни функціонального стану підшлункової залози під впливом лікування

Динаміка проявів зовнішньосекреторної недостатності за даними проведеного тесту визначення еластази-1, що спостерігалася при ХП поєднаному з ХОЗЛ, під впливом проведеного лікування наведена в табл.6.2.

Таблиця 6.2 - Динаміка вираженості зовнішньосекреторної недостатності за даними еластазного тесту, що спостерігалися у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень, під впливом проведеного лікування, $M \pm m$

Рівень фекальної еластази-1, мкг/г	Група хворих з ХП та ХОЗЛ	
	Хворі на ХП (n=41)	Хворі на ХП та ХОЗЛ (n=64)
До лікування	142,75±5,84	140,1±1,98
Через 3 місяці	163,18±5,06**	150,12±2,81*/**

Примітки: * - вірогідність різниці показників між групами, ** - вірогідність різниці показників до і після лікування.

Спостерігаємо позитивну динаміку змін результатів фекального еластазного тесту та зростання рівня фекальної еластази-1 у обстежених

пацієнтів. У хворих групи з ХП даний показник збільшився на 13,4% ($p < 0,05$), у хворих групи поєднаної патології – на 9,3 % ($p < 0,05$).

Адекватна замісна терапія проявилась у зникненні симптомів стеатореї у всіх пацієнтів.

Якщо розглядати клінічні ознаки зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, обидві групи респондентів приймали ЗФТ і після проведеного лікування отримали схожі показники. Типові симптоми, характерні для екзокринної недостатності ПЗ, зникли або суттєво зменшилися у 60 (93,6%) з 64 хворих основної групи.

6.3. Вплив лікування на показники фосфорно-кальцієвого обміну, паратиреоїдного гормону та вміст вітаміну D в сироватці крові

Лікувальну тактику для пацієнтів основної групи було підібрано з урахуванням генотипу поліморфізму BsmI гена VDR (схема лікування наводиться вище). За наявності або відсутності у пацієнтів патологічного алеля А доза холекальциферолу підбиралась індивідуально. Внаслідок підбраної лікувальної тактики виявлено статистично значущу різницю показника сироваткового вітаміну D та іонізованого кальцію в основній групі обстежених ($p < 0,05$). Так, до прийому лікувальної терапії з урахуванням поліморфізму гена VDR вміст вітаміну D в сироватці крові пацієнтів, що володіють генотипом G/G становив $(9,16 \pm 1,09)$ нг/мл, у носіїв генотипу G/A — $(7,14 \pm 2,05)$ нг/мл, у хворих з генотипом A/A — $(7,09 \pm 2,23)$ нг/мл (табл.6.3). Після проведеної корекції рівень вітаміну D не дістався нормального показника у володарів патологічного алеля А, хоча він достовірно збільшився у 4,1 та 3,9 разів ($p < 0,05$) і становив $(28,64 \pm 2,42)$ нг/мл у пацієнтів з генотипом G/A, а в хворих з генотипом A/A – $(28,13 \pm 2,08)$ нг/мл відповідно (табл.6.3). У пацієнтів з генотипом G/G рівень вітаміну D до лікування знаходився на рівні $(9,16 \pm 1,09)$ нг/мл. Після лікування даний

показник зріс у 3,9 разів до нормального сироваткового рівня ($35,41 \pm 3,11$) нг/мл ($p < 0,05$).

Таблиця 6.3 - Динаміка рівня вітаміну D, кальцію, фосфору та паратиреоїдного гормону в сироватці крові під впливом двох варіантів лікування у пацієнтів основної групи

Показник	Група ПЗО (n=20)	Група хворих з ХП та ХОЗЛ, n=64					
		До лікування			Після лікування		
		G/G n=22	G/A n=29	A/A n=13	G/G n=22	G/A n=29	A/A n=13
Вітамін D, нг/мл	41,48± 6,71	9,16± 1,09*	7,14± 2,05*	7,09± 2,23*	35,41± 3,11 ^{*/**}	28,64± 2,42 ^{*/**}	28,13± 2,08 ^{*/**}
Кальцій іонізова- ний, ммоль/л	1,25± 0,01	1,13± 0,01*	1,09± 0,01 ^{*/**}	1,09± 0,04 ^{*/**}	1,16± 0,02*	1,19± 0,01 ^{*/**}	1,19± 0,02 ^{*/**}
Загальний кальцій сироватки крові, ммоль/л	2,58± 0,09	2,27± 0,06*	2,24± 0,05*	2,25± 0,06*	2,31± 0,42*	2,28± 0,36*	2,28± 0,51*
Фосфор, ммоль/л	1,33± 0,62	1,08± 0,72	1,02± 0,62	0,88± 0,21*	1,09± 0,43	1,04± 0,57	0,91± 0,18*
ПТГ, пг/мл	49,9± 0,78	68,68± 2,99*	71,09± 1,92	89,34± 2,18*	50,21± 1,15 ^{*/**}	57,13± 1,09 ^{*/**}	65,13± 1,49 ^{*/**}

Знаком * позначена достовірна різниця в показниках при порівнянні з групою ПЗО ($p < 0,05$); ** - різниця між показниками різних алелей гена VDR до лікування та після лікування достовірна ($p < 0,001-0,05$).

У пацієнтів групи порівняння середній показник рівня вітаміну D до лікування склав ($21,19 \pm 5,03$) нг/мл, після базисної терапії достовірно не змінився – ($25,34 \pm 3,26$) нг/мл.

Щодо змін концентрації ПТГ, то в основній групі до проведеного лікування спостерігалися виражені ознаки гіперпаратиреозу і рівень ПТГ з

урахуванням поліморфізму гена VDR в сироватці крові пацієнтів, що володіють генотипом G/G складав $(68,68 \pm 2,99)$ пг/мл, у носіїв генотипу G/A — $(71,09 \pm 1,92)$ пг/мл, у хворих з генотипом A/A — $(89,34 \pm 2,18)$ пг/мл. Після призначеного лікування у носіїв генотипу A/A концентрація ПТГ в сироватці крові знизилась до $(65,13 \pm 1,49)$ пг/мл, у пацієнтів з G/A генотипом — $(57,13 \pm 1,09)$ пг/мл, а з G/G — $(50,21 \pm 1,15)$ пг/мл (рис. 6.2 та рис. 6.3). Цей стан свідчить про вторинне підвищення ПТГ на тлі дефіциту вітаміну D, що може бути раціонально скореговане препаратами вітаміну D.

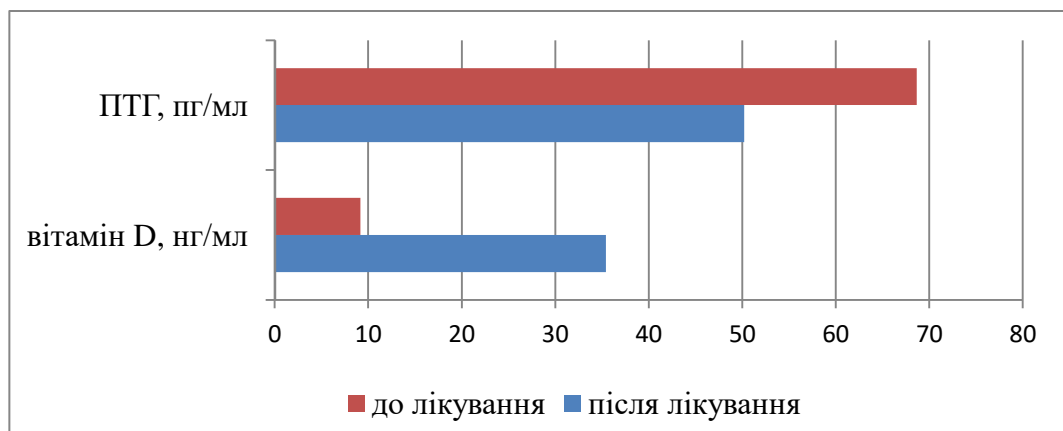


Рис. 6.2 – Динаміка змін вітаміну D, паратиреоїдного гормону під впливом лікування у групі хворих з генотипом G/G

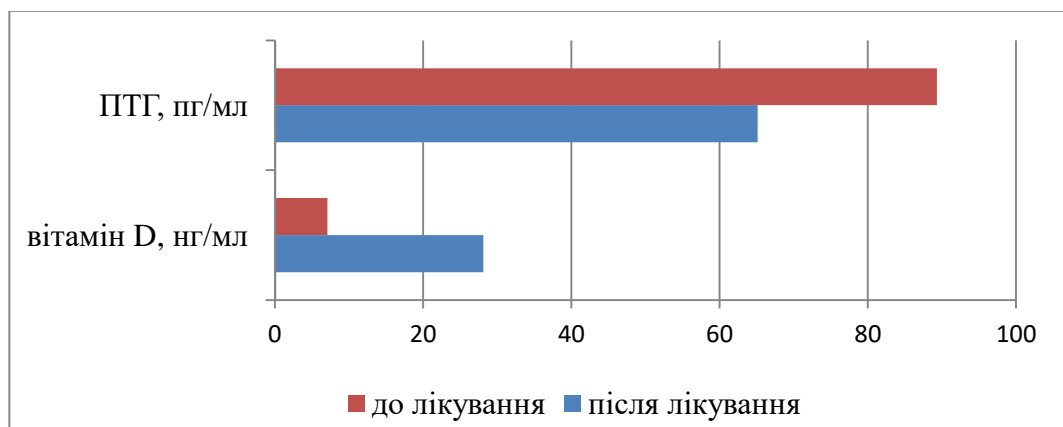


Рис. 6.3 – Динаміка змін вітаміну D, паратиреоїдного гормону під впливом лікування у групі хворих з патологічним алелем А

Вірогідних відмінностей показників концентрації загального кальцію сироватки крові у пацієнтів основної групи з коморбідною патологією та дефіцитом вітаміну D після лікування не виявлено. Рівень кальцію іонізованого до проведення корекції холекальциферолом був наступний: гіпокальціємія у носіїв генотипу G/G на рівні $(1,13 \pm 0,01)$ ммоль/л, у пацієнтів з G/A генотипом – $(1,09 \pm 0,01)$ ммоль/л та генотипом A/A – $(1,09 \pm 0,04)$ ммоль/л. Рівень кальцію після терапевтичної схеми з додаванням холекальциферолу у пацієнтів з G/G генотипом склав $1,16 \pm 0,02$ ммоль/л, у хворих з G/A – $(1,19 \pm 0,01)$ ммоль/л і у носіїв генотипу A/A – $(1,19 \pm 0,02)$ ммоль/л (рис. 6.4).

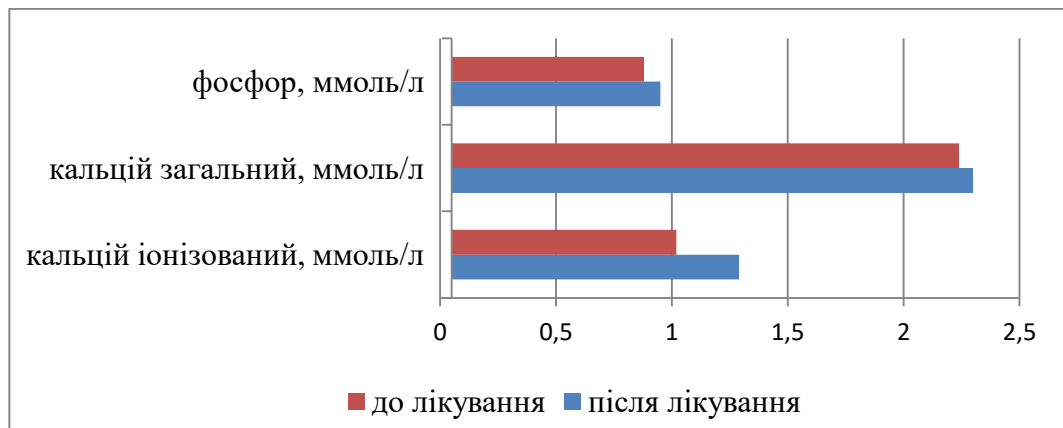


Рис. 6.4 – Динаміка змін кальцієво-фосфорного обміну під впливом лікування у групі хворих з генотипом G/G

У пацієнтів з генотипом G/G до проведення терапевтичного втручання фіксувалася початкова гіпофосфатемія на рівні $1,08 \pm 0,72$ ммоль/л, з генотипом G/A – $(1,02 \pm 0,62)$ ммоль/л та генотипом A/A – $(0,88 \pm 0,21)$ ммоль/л без достовірної міжгрупової різниці ($p > 0,05$). Після проведеного лікування холекальциферолом спостерігався підйом показників без вірогідної міжгрупової різниці - у носіїв генотипу G/G концентрація фосфору склала $(1,09 \pm 0,43)$ ммоль/л, у пацієнтів з G/A $(1,04 \pm 0,57)$ ммоль/л, у хворих з A/A генотипом – $(0,91 \pm 0,18)$ ммоль/л (рис.6.5).

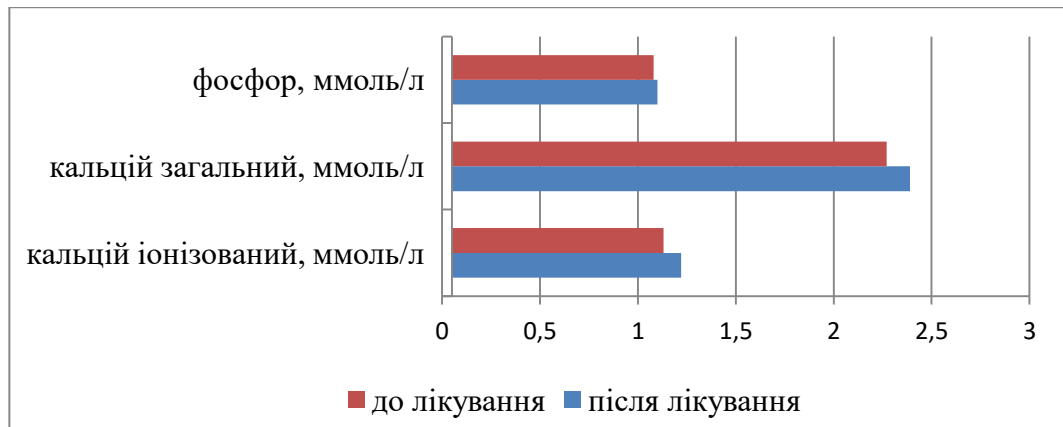


Рис. 6.5 – Динаміка змін кальцієво-фосфорного обміну під впливом лікування у групі хворих з патологічним алелем А

Аналізуючи вищесказане, можна констатувати, що лікувальна доза та тривалість прийому вітаміну D не повністю нормалізувала забезпеченість організму фосфором, проте концентрація іонізованого кальцію, вітаміну D та ПТГ у досліджуваній групі достовірно збільшилася у відповідь на лікування.

6.4. Якість життя пацієнтів з коморбідною патологією після лікування

В основі твердження щодо ефективності лікування пацієнтів з будь-якою патологією лежить покращення показників якості життя. Високе медико-соціальне значення ХП, так і поєднання ХП з ХОЗЛ, визначається значним внеском у патологію людей соціально активного віку, значними витратами на діагностику та лікування, суттєвим зниженням якості життя і працездатності. Саме тому оцінюванню його показників в останні роки приділяється ретельна увага.

Аналіз якості життя за даними опитувальника MOS SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36) показав наступні результати (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 - Динаміка показників якості життя за даними опитувальника MOS SF-36 під впливом лікування, ($M \pm m$)

Показник	ПЗО (n=20)	Група хворих з ХП та ХОЗЛ	
		До лікування	Після лікування
РФ - фізичне функціонування	96,47±1,48	37,41±4,22	64,86±3,27 */**
RF - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	89,92±5,14	25,35±3,76	47,62±3,25 */**
ВР - інтенсивність болю	91,41±3,19	49,43±4,15	65,19±3,09 */**
ГН - загальний стан здоров'я	71,04±3,42	40,16±1,26	42,31±1,13
VT - життєва активність	63,33±2,54	27,18±2,87	39,6±3,31 *
SF - соціальне функціонування	88,05±5,41	56,16±3,17	69,51±3,09*
РЕ - рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	86,67±8,51	31,18±7,72	42,6±3,12
МН - оцінка психічного здоров'я	67,81±3,31	42,25±2,91	45,6±3,29
РН - фізичний компонент здоров'я	53,43±1,19	33,12±1,42	51,55±2,21 */**
МН - психічний компонент здоров'я	47,43±2,71	34,87±1,19	44,6±1,62

Примітка: * - зміна показника в процесі лікування вірогідна ($p < 0,001-0,05$);

** - показники основної групи та групи порівняння відрізняються вірогідно ($p < 0,001-0,05$).

За результатами опитувальника MOS SF-36 через 3 місяці проведеного лікування оцінка фізичної складової якості життя склала ($51,55 \pm 2,21$) бали, психічної – ($44,6 \pm 1,62$) бала. Тобто фізичний та психічний компоненти якості життя хворих через вказаний термін в основній групі були вірогідно кращими ($p < 0,05$).

За даними аналізу показників опитувальника GSRS, встановлено, що у хворих основної групи, які отримували базисне лікування з додаванням холекальциферолу, ознаки ХП зменшувались із наявною вірогідною

різницею за декількома показниками, а саме, абдомінального болю та диспепсичного синдрому (табл.6.5).

Таблиця 6.5 - Показники якості життя за даними опитувальника GSRS у хворих на хронічний панкреатит та хронічний панкреатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень після проведеного лікування, $M \pm m$

Показники GSRS	Група хворих з ХП та ХОЗЛ, n=64	
	До лікування	Після лікування
Абдомінальний біль	2,80±0,15	1,73±0,19*/**
Рефлюкс-синдром	3,03±0,15	2,37± 0,24*
Діарейний синдром	3,18±0,19	2,99± 0,28*
Диспепсичний синдром	2,36±0,18	1,15±0,35*/**
Синдром закрепів	2,96±0,13	2,25± 0,38*

Примітка: * - зміна показника в процесі лікування вірогідна ($p < 0,001-0,05$); ** - відмінність між показниками I та II групи достовірна ($p < 0,001-0,05$).

Резюме. Внаслідок лікування абдомінальний біль зник у 55(85%) хворих основної групи. У пацієнтів, що скаржилися на персистування больового синдрому, відзначали посилення болю у 2 (3,9%) пацієнтів. Це пояснювалось недотриманням основних дієтичних рекомендацій. У 2 (3,9%) пацієнтів основної групи біль залишався такої ж інтенсивності.

Явища диспепсії добре піддавались лікуванню в основній групі з додаванням холекальциферолу. Ознаки диспептичних явищ зникли або стали менш інтенсивними у 60 (93,75 %) пацієнтів основної групи. Диспептичний синдром залишався у 4 (6,25%) пацієнтів групи коморбідної патології.

Достовірно високі показники з приводу відчуття астеничних явищ після призначеного лікування спостерігалися у основній групі з корекцією холекальциферолом ($p < 0,05$). Так, з 58 пацієнтів, які скаржились на загальну

слабкість, дратівливість, пригнічений настрій та ін., 55 (94,8%) з них вказують на суттєве покращення свого стану. Характерно, що загальні симптоми та скарги, які притаманні вітамінодефіциту в крові та порушенню фосфорно-кальцієвого обміну, у пацієнтів після прийому холекальциферолу згідно з вищевказаною схемою, достовірно зменшились ($p < 0,05$).

Спостерігаємо позитивну динаміку змін результатів фекального еластазного тесту та зростання рівня фекальної еластази-1 у обстежених пацієнтів. У хворих групи з ХП даний показник збільшився на 13,4% ($p < 0,05$), у хворих групи поєднаної патології – на 9,3 % ($p < 0,05$).

Адекватна замісна терапія сприяла зникненню стеатореї, яка була елімінована. Якщо розглядати клінічні ознаки зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, типові симптоми, характерні для екзокринної недостатності ПЗ, зникли або суттєво зменшилися у 60 (93,6%) з 64 хворих основної групи, а також у 38 (92,7%) з 41 хворих групи порівняння.

Внаслідок підбраної лікувальної тактики виявлено статистично значущу різницю показника сироваткового вітаміну D, іонізованого кальцію та фосфору в основній групі обстежених ($p < 0,05$). Лікувальну тактику для пацієнтів основної групи було підбрано з урахуванням генотипу поліморфізму VsmI гена VDR. Після проведеної корекції рівень вітаміну D не дістався нормального показника у володарів патологічного алеля A, хоча він достовірно збільшився у 4,1 та 3,9 разів ($p < 0,05$) і становив $(28,64 \pm 2,42)$ нг/мл у пацієнтів з генотипом G/A, а в хворих з генотипом A/A – $(28,13 \pm 2,08)$ нг/мл відповідно. У пацієнтів з генотипом G/G рівень вітаміну D після лікування зріс у 3,9 разів до нормального сироваткового рівня $(35,41 \pm 3,11)$ нг/мл ($p < 0,05$).

Щодо змін концентрації ПТГ, то в основній групі до проведеного лікування спостерігалися виражені ознаки гіперпаратиреозу і рівень ПТГ з урахуванням поліморфізму гена VDR в сироватці крові пацієнтів, що володіють генотипом G/G складав $(68,68 \pm 2,99)$ пг/мл, у носіїв генотипу G/A — $(71,09 \pm 1,92)$ пг/мл, у хворих з генотипом A/A — $(89,34 \pm 3,18)$ пг/мл. Після

призначеного лікування у носіїв генотипу A/A концентрація ПТГ в сироватці крові знизилась до $(65,13 \pm 1,49)$ пг/мл, у пацієнтів з G/A генотипом – $(57,13 \pm 1,09)$ пг/мл, а з G/G – $(50,21 \pm 1,15)$ пг/мл. Цей стан свідчить про вторинне підвищення ПТГ на тлі дефіциту вітаміну D, що було раціонально скориговане препаратами вітаміну D.

Вірогідних відмінностей показників концентрації загального кальцію сироватки крові у пацієнтів основної групи з коморбідною патологією та дефіцитом вітаміну D після лікування не виявлено. Рівень кальцію іонізованого до проведення корекції холекальциферолом був наступний: гіпокальціємія у носіїв генотипу G/G на рівні $(1,13 \pm 0,01)$ ммоль/л, у пацієнтів з G/A генотипом – $(1,09 \pm 0,01)$ ммоль/л та генотипом A/A – $(1,09 \pm 0,04)$ ммоль/л. Рівень кальцію після терапевтичної схеми з додаванням холекальциферолу у пацієнтів з G/G генотипом склав $(1,16 \pm 0,02)$ ммоль/л, у хворих з G/A – $(1,11 \pm 0,01)$ ммоль/л і у носіїв генотипу A/A – $(1,11 \pm 0,04)$ ммоль/л.

У пацієнтів з генотипом G/G до проведення терапевтичного втручання фіксувалася початкова гіпофосфатемія на рівні $(1,08 \pm 0,72)$ ммоль/л, з генотипом G/A – $(1,02 \pm 0,62)$ ммоль/л та генотипом A/A – $(0,88 \pm 0,21)$ ммоль/л без достовірної міжгрупової різниці ($p > 0,05$). Після проведеного лікування холекальциферолом спостерігався підйом показників без вірогідної міжгрупової різниці

Лікування з використанням холекальциферолу сприяло досягненню вищих показників якості життя ($p < 0,05$), ніж в групі пацієнтів на базисній терапії.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях автора:

Лазарук ТЮ, Федів ОІ, Оліник ОЮ. Аналіз зв'язку Vsm1 поліморфізму гена VDR із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози у пацієнтів з коморбідною патологією: хронічним панкреатитом та хронічним

обструктивним захворюванням легень. Буковинський медичний вісник. 2021; 25 № 2 (98): 68-74. DOI: 10.24061/2413- 0737.XXV.2.98.2021.11.

Лазарук ТЮ. Корекція порушень дефіциту вітаміну D та кальцієво-фосфорного гомеостазу у пацієнтів з коморбідною патологією: хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. Вісник морської медицини. 2021; №2 (91): 31-37.

Lazaruk TYu. Treatment features of calcium-phosphorus metabolism disorders and vitamin D defeciciency in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. Abstracts of XVIII International Scientific and Practical Conference. Athens, Greece 2021: 94-95.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними останніх років захворювання шлунково-кишкового тракту займають другу позицію у списку звернень населення по медичну допомогу незалежно від віку, після хвороб органів дихання [17]. За останніми даними, пацієнти, що приходять на прийом до лікаря зі скаргами, характерними для ХП, складають 25 % від всіх хворих, що потребують допомоги та додаткового обстеження лікаря в гастроентерологічних кабінетах поліклінік нашої держави, а у стаціонарах гастроентерологічних відділень такі пацієнти займають 9-12 % від загальної кількості ліжок [17, 18]. Приріст показника поширеності захворювань підшлункової залози в Україні впродовж п'яти років виявився найбільшим серед усієї гастроентерологічної патології (12,8%) [18-21, 23, 24].

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це мультифакторіальне захворювання, яке за прогностичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я на сьогодні упевнено займає четверте місце серед найпоширеніших причин смерті у всьому світі. Понад три мільйони людей померли від ХОЗЛ у 2012 році, а це становить 6% від усіх причин смерті [9, 10].

ХП та ХОЗЛ володіють схожими патогенетичними ланками – порушення в системі протеаз-антипротеаз, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові, змін морфофункціональних властивостей еритроцитів та ендотеліальної дисфункції, фібротизації та ін. [30-36].

Як відомо, ендотеліальну дисфункцію сприймають як універсальний патологічний процес, який грає невід'ємну роль у в патогенезі практично всіх захворювань внутрішніх органів [176]. Говорячи про ендотеліальну дисфункцію маємо на увазі дисбаланс між різними системами ендотеліальних медіаторів (вазодилітаторами - вазоконстрикторами, анти- та прокоагулянтами, факторами росту та їх інгібіторами тощо) [177].

Дисфункція ендотелію передусім характеризується погіршенням здатності судин розширюватися. Це зумовлює зміну вазомоторного тону, міграцію лейкоцитів у стінку судини, ріст і проліферацію гладких м'язів, посилення впливу прокоагулянтних факторів, збільшення утворення кисеньзалежних вільних радикалів. Наслідком цих змін може бути тромбоз, вазоконстрикція, ремоделювання судин, які призводять до поглиблення запальних процесів у місці запалення, провокують розвиток локальних і системних ускладнень [176-178].

Ендотелін-1 є найпоширенішим представником сімейства ендотелінів, а також найдзвичайно потужним вазоконстриктором, який має дію в 10 разів вираженішу, ніж ангіотензин II і в 100 разів перевищує прогнозовані ефекти норадреналіну. Цей білок має схожість з токсичним компонентом отрути павуків і деяких видів змій по своїй послідовності амінокислот [178, 179]. Деякі науковці притримуються тієї думки, що високий рівень ендотеліну [179-182] пришвидшує розвиток фіброзних змін, спричиняє хронізацію запального процесу в підшлунковій залозі та є головним фактором розвитку поліорганної недостатності при гострому панкреатиті.

Очевидно, що оцінка функціонування ендотелію має важливе значення для розуміння та уточнення деталей патогенетичного виникнення багатьох захворювань, включаючи особливості розвитку хронічної запальної реакції та імунної відповіді на запалення.

У розвитку гіпоксії та ендотеліальної дисфункції важливу позицію займають еритроцити. Їх рух крізь мікроциркуляторне русло забезпечує еритроцитарна деформабельність. При власному розмірі 7-8 мкм ця клітина крові може проходити кровоносні капіляри розміром до 3 мкм [183].

Як відомо, окреслено перелік захворювань, що пов'язані з дефіцитом вітаміну D (серед них захворювання легень – ХОЗЛ, а також хвороби, що характеризуються мальдигестією). Звичайно, вітамін D не є патогенетичним чинником розвитку цих захворювань, але він бере участь в патологічних побудовах, призводить до важчого перебігу та резистентності до лікування

[42, 45, 48, 56]. Багато питань ще залишилось не до кінця вивченими і потребують подальшого дослідження при коморбідній патології ХП та ХОЗЛ.

Метою дослідження стала оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень, на підставі нових наукових даних про генетичні та клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідної патології.

У зв'язку з вищевказаною метою нашого дослідження було удосконалення результатів лікування ХП поєднаного з ХОЗЛ з призначенням препарату холекальциферолу в поєднанні з базисною терапією коморбідних захворювань, попередньо провівши генетичне дослідження поліморфізму BsmI гена VDR для підбору ефективної дози та тривалості прийому залежно від визначеного генотипу. Для досягнення цієї цілі ми провели комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень у ретельно відібраних пацієнтів, які згодом сформували основну групу та групу порівняння. Розробили диференційоване лікування ХП з ХОЗЛ із включенням препарату холекальциферолу з урахуванням поліморфізму BsmI гена VDR.

Загалом було обстежено 105 пацієнтів з діагнозом ХП в стадії загострення та коморбідним перебігом ХП в стадії загострення та ХОЗЛ на етапі нестійкої або стійкої ремісії. Всі обстежувані пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні КНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у 2017-2019 рр. Вік обстежених пацієнтів коливався від 40 до 69 років. Проте, загалом, переважали особи працездатного віку (47-59 років).

Згідно анамнестичних даних, 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, була створена контрольна група, що складалася з 20 практично здорових осіб, репрезентативних за статтю та віком від 40 до 64 років. У контрольній групі було 11 (55,0%) жінок та 9 (45,0%) чоловіків.

Аналізуючи дані щодо супутніх захворювань, звертали особливу увагу на захворювання жовчних шляхів, як першопричину виникнення біліарного ХП. Хронічний некам'яний холецистит діагностовано у 32 (30,4%) пацієнтів, діагноз ЖКХ встановили у 14 (13,3%) хворих (9 з них були прооперовані з приводу холецистектомії за 1-2 роки до поступлення в стаціонар), дисфункція жовчного міхура та/або сфінктера Одді – у 7 (6,7%) хворих. Крім вищевказаних захворювань в обстежених пацієнтів діагностовані наступні патологічні стани: неалкогольний стеатогепатит – у 21 (20%) хворого, пептична виразка шлунка/дванадцятипалої кишки, неактивна фаза – у 16 (15,2%) хворих, хронічний гастродуоденіт – у 47 (44,8%) пацієнтів, ожиріння I-II ступеня – у 11 (10,5%) хворих. Всі вказані супутні захворювання знаходилися в стані ремісії.

Усім пацієнтам проводили обстеження, що передбачало: ретельний збір анамнезу (скарги, анамнез захворювання, вивчалися документи, що були надані пацієнтом з інших лікувальних закладів), фізикальне дослідження внутрішніх органів, антропометричні виміри, біоімпедансометрія, термометрія, вимірювання частоти пульсу та артеріального тиску. З інструментальних методів використовували рентгенологічне обстеження, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, дослідження функції зовнішнього дихання.

Кров для визначення біохімічних показників забирали з ліктьової вени вранці натще після 12-годинного голодування, об'ємом 20 мл, у день поступлення до стаціонару та після закінчення лікування.

До та після лікування усім обстеженим хворим провели загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, визначення електролітів крові та фекальної еластази-1, загальний аналіз сечі, копроскопію.

Кількісне визначення концентрації 25-ОН загального вітаміну D (25-OH Vitamin D (Vit D-Direct) Test System) в людській сироватці проводили за допомогою імуноферментного методу (ІФА) відповідно до вкладеної до набору інструкції на аналізаторі біохімічному STAT FAX 303/PLUS (виробник AWARENESS TECHNOLOGY, INC., США).

Кількісне визначення паратиреоїдного гормону (PTH) (Parathyroid Hormone (PTH) Test System) в людській сироватці крові за допомогою мікропланшетного імуноферментного аналізу відповідно до вкладеної до набору інструкції на аналізаторі біохімічному STAT FAX 303/PLUS (виробник AWARENESS TECHNOLOGY, INC., США).

Для визначення макроелементів в сироватці крові (Ca^{2+} та P^+) користувалися методом ІФА згідно інструкції. Використовували аналізатор біохімічний Accent 200, фірма "Cormay", Польща.

Визначення гену VDR (BsmI поліморфізм), міжнародний код поліморфізму – rs1544410, проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів в режимі реального часу. Після отримання зразків виділеної ДНК одночасно було проведено дві реакції ампліфікації з двома парами алель-специфічних праймерів (прямого та зворотного). Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю закону Hardy-Weinberg. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Морфологічно-функціональні властивості еритроцитів вивчали за їх здатністю до деформації - індекс деформації еритроцитів (ІДЕ) та відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) вивчали за допомогою фільтраційного методу Tannert C. і Lux W. у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової.

Вміст відновленого глутатіону (ВГ) в крові визначали титраційним методом за О.В. Травіною в модифікації І.Ф. Мецишена, І.В. Петрової.

Сумарну фібринолітичну активність (СФА), ферментативний (ФФА), неферментативний фібриноліз (НФА) та протеолітичну активність за лізісом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу визначали за методикою О.Л.Кухарчука за

допомогою реактивів “Danish Ltd.” (Україна) та фотоелектроколориметру КФК-3.

Рівень С-реактивного білку визначали у сироватці крові за допомогою набору Human Surfactant Protein D ELISA, заснованому на чутливому «сандвіч» методі імуноферментного аналізу з використанням двох типів моноклональних антитіл (BioVendor, Чехія).

Функціональний стан ендотелію досліджували за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів) та ендотеліну-1. Вміст у крові стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) досліджували за методом L.C. Green et al. (1982), рівень ET-1 – за допомогою імуноферментного аналізу із використанням реактивів «Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG» (Австрія).

З метою визначення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ досліджували рівень фекальної еластази-1 за допомогою набору Pancreatic Elastase ELISA от BIOSERV Diagnostics до та після лікування.

Для отримання об'єктивних даних про склад біологічних тканин кожного пацієнта застосовували методику біоімпедансного аналізу, яка вказує на можливі відхилення і функціональні порушення в організмі. Виміри проводили на аналізаторі складу тіла BC-601 (TANITA, Японія).

Структурні зміни ПЗ досліджували за допомогою ультрасонографічного дослідження («Алока» SS-630, Японія). Оцінювали загалом розміри ПЗ та окремо її частин (голівки, тіла, хвоста), ехогенність, чіткість меж та контурів, однорідність чи неоднорідність структури, діаметр вірсунгової протоки, наявність псевдокіст, конкрементів, кальцифікатів.

До та після визначеного терміну лікування проводили оцінку якості життя хворих за допомогою опитувальника MOS SF-36 та GSRS.

Усі пацієнти з коморбідною патологією залежно від визначеного генотипу VDR гена були поділені на дві групи. Перша група з генотипом G/G (22 хворих) та пацієнти, що володіють патологічним алелем А – G/A, A/A (42 хворих). В обох групах проводили лікування згідно вітчизняних клінічних

протоколів первинної, вторинної медичної допомоги та медичної реабілітації при ХП (№638 від 10.09.2014 р.) та ХОЗЛ (№555 від 27.06.2013р.). В обох групах приймали базисну терапію та дотримувались раціонального дієтичного харчування. Пацієнтам обох груп крім базисного лікування проводили корекцію дефіциту вітаміну D 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.

У більшості пацієнтів основної групи переважав больовий та астеничний синдроми, в групі порівняння – диспепсичний та больовий. Пацієнти також скаржилися на пригнічення настрою (83%), біль у спині, кістках, суглобах (72%), невмотивовану слабкість в м'язах (62%), випадіння волосся (18%). Ймовірно, дані ознаки свідчать про нестачу або дефіцит вітаміну D.

Для доповнення уявлення про функціональну спроможність ПЗ було проведено дослідження калу (копроскопія) на предмет виявлення стеатореї, креатореї та амілореї у пацієнтів з ХП та синтропією ХП з ХОЗЛ. Після проведеної копроскопії виявлено стеаторею у 9 (21,9%) хворих з ХП та у 13 (20,3%) пацієнтів з коморбідною патологією. Креаторею визначали у 7 обстежених з ХП (17,07%), а також у 12 (18,8%) пацієнтів з ХП та ХОЗЛ. Наявність амілореї спостерігали лише у 6 (14,6%) пацієнтів з ХП та у 9 (14,06%) обстежених пацієнтів з ХП та ХОЗЛ.

Аналізуючи отримані результати дослідження фекальної панкреатичної еластази-1, з усіх включених у дослідження пацієнтів з коморбідною патологією 38% мали легку форму ЗСН ПЗ, 32% - помірну ЗСН ПЗ і 30 % страждали від важкої ЗСН ПЗ. Спостерігалась чітка

закономірність: у групі ізольованого ХП переважали пацієнти з недостатністю вітаміну D, а в групі коморбідної патології – з дефіцитом вітаміну D (92,2% і 7,8% проти 100%). За даними результатів дослідження говоримо про взаємообтяжений перебіг хронічного панкреатиту за рахунок хронічного обструктивного захворювання легень, одним із проявів якого є порушення метаболізму вітаміну D та кальцій-фосфорного обміну. Концентрація вітаміну D в крові обстежуваних з ХП використовувалась для діагностики ускладнень зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, проте визначення генотипу VDR гена не проводилось.

Рівень паратиреоїдного гормону був вищим за нормальні показники в 27% пацієнтів, до того ж у 94,3% випадків – на фоні недостатності або дефіциту вітаміну D (вторинний гіперпаратиреоз).

Виявлений достовірний зворотній кореляційний зв'язок помірної сили між показниками рівня вітаміну D та паратиреоїдного гормону у пацієнтів з коморбідною патологією ($r = -0,47$, $p < 0,05$). Також, встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок помірної сили між показниками рівня вітаміну D та рівнем іонізованого кальцію сироватки крові ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

При ультрасонографічному обстеженні пацієнтів з ХП спостерігали збільшення в розмірах самої залози або її частини, також мало місце зниження ехогенності та розширення вірсунгової протоки.

Аналізуючи отримані дані, спостерігаємо достовірне зростання показника малонового альдегіду плазми крові в обох групах, порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Щодо стану антиоксидантної системи крові пацієнтів з коморбідною патологією, то встановлено вірогідні зміни значень глутатіонпероксидази по відношенню до групи практично здорових осіб. Визначаючи вміст глутатіону відновленого в плазмі крові спостерігаємо достовірне зниження його концентрації в усіх групах пацієнтів порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Найбільш виражені зміни з вірогідною міжгруповою різницею реєструються в показниках глутатіонпероксидази у носіїв патологічного алелю А-генотипу гена VDR ($p < 0,05$). У I групі

респондентів виявлено тенденцію до підйому показника лізису колагену порівняно із групою практично здорових осіб ($p < 0,05$), у II групі даний показник перевищував такий у групі контролю на 38,1% ($p < 0,05$). У групі коморбідної патології спостерігаємо значне зростання високомолекулярних білків порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). Показники протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну зросли на 46% у пацієнтів з G/A генотипом та на 52% з A/A генотипом. Відзначено активацію протеолізу за лізисом азоказеїну та колагену у пацієнтів з G/A-генотипом та A/A-генотипом гена VDR ($p < 0,05$). ФФА у всіх генотипів групи з супутнім захворюванням достовірно знизилось ($p < 0,05$), а показники НФА не показали вірогідної міжгрупової різниці. Аналізуючи рівень С-реактивного білка стосовно визначених генотипів гена VDR спостерігаємо достовірно вищі показники у пацієнтів носіїв A/A та G/A-генотипів у порівнянні з показником групи практично здорових осіб ($p < 0,05$). Спостерігаємо зниження рівня 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.

Аналізуючи дані опитувальників якості життя у пацієнтів з ХП на тлі ХОЗЛ, спостерігаємо зниження показників як фізичного, так і психічного здоров'я ($p < 0,05$).

Внаслідок лікування, абдомінальний біль зник у 55(85%) хворих основної групи. У пацієнтів, що скаржилися на персистування больового синдрому відзначали посилення болю у 2 (3,9%) пацієнтів. Це пояснювалось не дотриманням основних дієтичних рекомендацій. У 2 (3,9%) пацієнтів основної групи біль залишався такої ж інтенсивності.

Явища диспепсії добре піддавались лікуванню в основній групі з додаванням холекальциферолу. Ознаки диспептичних явищ зникли або стали менш інтенсивними у 60 (93,75 %) пацієнтів основної групи. Диспептичний синдром залишався у 4 (6,25%) пацієнтів групи коморбідної патології.

Достовірно високі показники з приводу відчуття астеничних явищ після призначеного лікування спостерігалися у основній групі з корекцією холекальциферолом ($p < 0,05$). Так, з 58 пацієнтів, які скаржились на загальну слабкість, дратівливість, пригнічений настрій та ін., 55 (94,8%) з них вказують на суттєве покращення свого стану.

Характерно, що загальні симптоми та скарги, які притаманні вітамінодефіциту в крові та порушенню фосфорно-кальцієвого обміну, у пацієнтів після прийому холекальциферолу згідно вищевказаної схеми, достовірно зменшились ($p < 0,05$).

Спостерігаємо позитивну динаміку змін результатів фекального еластазного тесту та зростання рівня фекальної еластази-1 у обстежених пацієнтів. У хворих групи з ХП даний показник збільшився на 13,4% ($p < 0,05$), у хворих групи поєднаної патології – на 9,3 % ($p < 0,05$).

Адекватна замісна терапія проявилась у зникненні симптомів стеатореї у всіх пацієнтів. Якщо розглядати клінічні ознаки зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, то переваг лікування в основній групі хворих не виявлено. Обидві групи респондентів приймали ЗФТ і після проведеного лікування отримали схожі показники. Типові симптоми, характерні для екзокринної недостатності ПЗ зникли або суттєво зменшилися у 60 (93,6%) з 64 хворих основної групи, а також у 38 (92,7%) з 41 хворих групи порівняння.

Внаслідок підбраної лікувальної тактики виявлено статистично значущу різницю показника сироваткового вітаміну D та іонізованого кальцію в основній групі обстежених ($p < 0,05$). Лікувальну тактику для пацієнтів основної групи було підбрано з урахуванням генотипу поліморфізму BsmI гена VDR (схема лікування наводиться вище). Так, до прийому лікувальної терапії з урахуванням поліморфізму гена VDR вміст вітаміну D в сироватці крові пацієнтів, що володіють генотипом G/G становив $(9,16 \pm 1,09)$ нг/мл, у носіїв генотипу G/A — $(7,14 \pm 2,05)$ нг/мл, у хворих з генотипом A/A — $(7,09 \pm 2,23)$ нг/мл. Після проведеної корекції

рівень вітаміну D не дістався нормального показника у володарів патологічного алеля A, хоча він достовірно збільшився у 4,1 та 3,9 разів ($p < 0,05$) і становив $(28,64 \pm 2,42)$ нг/мл у пацієнтів з генотипом G/A, а в хворих з генотипом A/A – $(28,13 \pm 2,08)$ нг/мл відповідно. У пацієнтів з генотипом G/G рівень вітаміну D до лікування знаходився на рівні $(9,16 \pm 1,09)$ нг/мл. Після лікування даний показник зріс у 3,9 разів до нормального сироваткового рівня $(35,41 \pm 3,11)$ нг/мл ($p < 0,05$).

Щодо змін концентрації ПТГ, то в основній групі до проведеного лікування спостерігалися виражені ознаки гіперпаратиреозу і рівень ПТГ з урахуванням поліморфізму гена VDR в сироватці крові пацієнтів, що володіють генотипом G/G складав $(68,68 \pm 2,99)$ пг/мл, у носіїв генотипу G/A — $(71,09 \pm 1,92)$ пг/мл, у хворих з генотипом A/A — $(89,34 \pm 3,18)$ пг/мл. Після призначеного лікування у носіїв генотипу A/A концентрація ПТГ в сироватці крові знизилась до $(65,13 \pm 1,49)$ пг/мл, у пацієнтів з G/A генотипом – $(57,13 \pm 1,09)$ пг/мл, а з G/G – $(50,21 \pm 1,15)$ пг/мл. Цей стан свідчить про вторинне підвищення ПТГ на тлі дефіциту вітаміну D, що може бути раціонально скореговане препаратами вітаміну D.

Вірогідних відмінностей показників концентрації загального кальцію сироватки крові у пацієнтів основної групи з коморбідною патологією та дефіцитом вітаміну D після лікування не виявлено. Зміни концентрації іонізованого кальцію у пацієнтів основної групи з коморбідною патологією та дефіцитом вітаміну D до проведення корекції холекальциферолом були наступні: гіпокальціємія у носіїв генотипу G/G на рівні $(1,13 \pm 0,01)$ ммоль/л, у пацієнтів з G/A генотипом – $(1,09 \pm 0,01)$ ммоль/л та генотипом A/A – $(1,09 \pm 0,04)$ ммоль/л. Рівень кальцію після терапевтичної схеми з додаванням холекальциферолу у пацієнтів з G/G генотипом склав $(1,16 \pm 0,02)$ ммоль/л, у хворих з G/A – $(1,11 \pm 0,01)$ ммоль/л і у носіїв генотипу A/A – $(1,11 \pm 0,04)$ ммоль/л.

У пацієнтів з генотипом G/G до проведення терапевтичного втручання фіксувалася початкова гіпофосфатемія на рівні $(1,08 \pm 0,72)$ ммоль/л, з

генотипом G/A – $(1,02 \pm 0,62)$ ммоль/л та генотипом A/A – $(0,88 \pm 0,21)$ ммоль/л без достовірної міжгрупової різниці ($p > 0,05$). Після проведеного лікування у носіїв генотипу G/G концентрація фосфору склала $(1,09 \pm 0,43)$ ммоль/л, у пацієнтів з G/A $(1,09 \pm 0,57)$ ммоль/л, у хворих A/A генотипом – $(0,92 \pm 0,18)$ ммоль/л. Аналізуючи вищесказане, лікувальна доза та тривалість прийому вітаміну D не повністю нормалізувала забезпеченість організму мінеральними компонентами кальцієм та фосфором.

Фіксувалися достовірно кращі показники якості життя (фізичне та психічне функціонування) після прийому курсу корегуючої терапії холекальциферолом ($p < 0,05$).

Отже, включення препарату холекациферолу до комплексного лікування ХП на фоні ХОЗЛ є патогенетично обґрунтованим та сприяє нормалізації оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної та фібринолітичної активності, покращенню морфофункціональних властивостей еритроцитів та функціонування ендотелію. Все вищевказане відображає покращення клінічної картини коморбідних станів, функціонального стану підшлункової залози та показників якості життя.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове наукове, теоретично обґрунтоване узагальнення результатів дослідження та науково-практичне вирішення актуальної задачі внутрішньої медицини – удосконалення методів діагностики та покращення ефективності лікування хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень, з урахуванням генетичних та клінічно-патогенетичних особливостей зазначеної коморбідної патології.

1. Генотипування хворих з синтропією хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень 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.

2. Перебіг хронічного панкреатиту, поєднаного з хронічним обструктивним захворюванням легень, 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%), 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.

3. Виявлений достовірний зворотний кореляційний зв'язок помірної сили між показниками рівня вітаміну D та паратиреоїдного гормону ($r = -0,47$, $p < 0,05$) та достовірний прямий кореляційний зв'язок помірної сили між показниками рівня вітаміну D та рівнем іонізованого кальцію сироватки крові ($r = 0,43$, $p < 0,05$) 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 (G/G $27,37 \pm 0,21$; A/A $19,34 \pm 0,18$) та м'язевої маси (G/G $30,21 \pm 0,87$; A/A $27,06 \pm 0,75$), за результатами біоелектричного імпедансу, що прямо корелює з рівнем фекальної еластази-1 (виражена зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози), що може слугувати додатковим критерієм ступеня тяжкості перебігу хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

4. Хронічний панкреатит на тлі хронічного обструктивного захворювання легень зумовлює рапідне виснаження глутатіонової активності та активну стимуляцію прооксидантного захисту, зокрема підвищення показника малонового альдегіду в плазмі та в еритроцитах у 1,3 і 1,4 рази ($p < 0,05$), зростання глутатіонпероксидази 1,45 рази і глутатіонтрансферази у 1,19 рази на тлі зниження глутатіону відновленого у 1,86 рази ($p < 0,05$), активацію системного запалення із підвищення показників С-реактивного білку, підвищення протеолітичної активності плазми крові за лізісом азоальбуміну 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.

5. Залежно від виявленого поліморфізму гену VDR, встановлено вірогідно вищий рівень ET-1 та нижчий вміст нітритів/нітратів незалежно від генотипів, що супроводжувалося зниженням рівня 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.

6. Під впливом комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит на фоні хронічного обструктивного захворювання легень з використанням холекальциферолу спостерігали зменшення проявів диспепсичного синдрому за даними опитувальника GSRS, покращання показників якості життя, особливо психічного компоненту за MOS SF-36.

Внаслідок запропонованої диференційованої лікувальної тактики призначення холекальциферолу було досягнуто позитивної статистично значущої динаміки вмісту сироваткового вітаміну D та іонізованого кальцію у групі дослідження за генотипами ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення ефективності лікування хворих з хронічним панкреатитом на тлі хронічного обструктивного захворювання легень рекомендовано проводити визначення рівня вітаміну Д в крові з подальшим генотипуванням поліморфного варіанта BsmI гена VDR за умови виявлення дефіциту контрольованого показника.

2. При визначенні генотипу G/G у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень рекомендована доза холекальциферолу становить 6000 МО упродовж 3 місяців з підтримуючою терапією у дозі 1500 МО з вересня по квітень.

3. За умов виявлення патологічного алеля А у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень доза холекальциферолу становить 8000 МО упродовж 3 місяців з призначенням підтримуючої терапії у дозі 2000 МО з вересня по квітень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко ВМ, Борткевич ОП. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. Український ревматологічний журнал. 2019; 3 (77): 33-44.
2. Boyd CD., McNabney MK., Brandt N. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. J. Am. Geriatr. Soc. 2012; 60(10): E1–E25. doi: 10.1111/j.1532–5415.2012.04188.x.
3. Хухліна ОС, Дудка ІВ, Дудка ТВ, Смандич ВС. Клінічна ефективність препарату Антраль у хворих на хронічний панкреатит. Здоров'я України. 2020; 3 (57): 16-17.
4. Островський ММ, Корж НВ. Маркери системного запалення та надмірна маса тіла у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із III ступенем бронхообструкції. Астма та алергія. 2019; Квітень-червень (2): 10-16.
5. Горбунов АА. Інтенсифікація процесів ліпопероксидації як один із провідних патогенетичних механізмів ускладнень у хворих на хронічний панкреатит: залучення до патологічного процесу еритроцитів. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. 2016; (2): 56-59.
6. Губергриц НБ., Беляева НВ., Зубов АД. Новости мировой панкреатологии (по материалам объединенной встречи Международной Ассоциации панкреатологов, Японского панкреатологического общества, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации панкреатологов (Сендай, Япония, 2016). Вестник клуба панкреатологов. 2017;1 (34): 5-12.
7. Бабінець ЛС, Палихата МВ, Сасик ГМ. Можливості комплексної реабілітації хронічного панкреатиту на етапі первинної медичної допомоги (огляд літератури). Вестник Клуба панкреатологов. 2018; 2: 4-11.

8. Бабінець ЛС, Пінкевич ЗЯ. Клініко-патогенетичне обґрунтування впливу тютюнопаління на клінічний перебіг хронічного панкреатиту. *Здоров'я України*. 2013; 4: 46–48.

9. Визель АА, Визель ІЮ. Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации. *Медицинский совет*. 2019; 15: 17-21.

10. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc*. 2018 Oct;93(10):1488-502.

11. Семидоцька ЖД, Чернякова ІО, Піонова ОМ, Трифонова НС. Сучасні аспекти хронічного обструктивного захворювання легень. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2016; (2): 4-12.

12. Христич ТН, Гонцарюк ДА. Патогенетические аспекты коморбидности хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких. *Gastroenterologia*. 2019;53(1):54-61. DOI: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459

13. Христич ТМ, Гонцарюк ДО. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018; 3: 20-27.

14. Agrawal T, Gupta GK, Agrawal DK. Vitamin D deficiency decreases the expression of VDR and prohibitin in the lungs of mice with allergic airway inflammation. *Exp Mol Pathol*. 2012 Aug;93(1):74-81. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.04.004. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22537547; PMCID: PMC3410542.

15. Ishii M, Yamaguchi Y, Isumi K, Ogawa S, Akishita M. Transgenic Mice Overexpressing Vitamin D Receptor (VDR) Show Anti-Inflammatory Effects in Lung Tissues. *Inflammation*. 2017 Dec;40(6):2012-2019. doi: 10.1007/s10753-017-0641-2. PMID: 28803336.

16. Gale NS, Albarrati AM, Munnery MM, Hubbard RE, Tal-Singer R, Cockcroft JR, et al. A global measure of the multisystem impact of COPD. *Chron Respir Dis*. 2018 Nov;15(4):347-355. doi: 10.1177/1479972317752763. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29334783; PMCID: PMC6234567.
17. Харченко НВ, Скрыпник ИН, Коруля ИА. Новости Европейской гастро-недели. *Здоров'я України*. 2016; 1: 12-13.
18. Чепелевська ЛА, Дзюба ОМ, Карамзіна ЛА. Сучасні проблеми смертності населення України від хвороб органів травлення. *Україна. Здоров'я нації*. 2015;1: 14–18.
19. Степанов ЮМ, Скирда ІЮ, Петишко ОП. Епідеміологія і можливості діагностики захворювань підшлункової залози в Україні (2009–2015 гг.). *Вестник Клуба панкреатологов*. 2016;4: 21-27.
20. Губергриц НБ. Доказательная панкреатология 2018 (обзор результатов исследований по заболеваниям и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы). *Вестник клуба панкреатологов*. 2019; 2 (43): 4–14.
21. Маев ИВ, Кучерявий ЮА, Андреев ДН. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016; 2: 81–89.
22. Hori Y, Vege SS, Chari ST, Gleeson FC, Levy MJ, Pearson RK et al.: Classic chronic pancreatitis is associated with prior acute pancreatitis in only 50% of patients in a large single-institution study. *Pancreatology* 2019; 19: 224-229. doi: 10.1016/j.pan.2019.02.004.
23. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC et al.: Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: The multiethnic cohort. *Pancreas* 2016; 45: 819-825. doi: 10.1097/MPA.0000000000000657.
24. Hegyi P, Wilschanski M, Muallem S, Lukacs GL, Sahin-Toth M, Uc A et al.: Cftr: A new horizon in the pathomechanism and treatment of pancreatitis. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2016; 170: 37-66. doi: 10.1007/112_2015_5002

25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Fontana, WI, USA, 2020.

26. Жарікова ЮВ. ІХ Науково-практична конференція «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень». УКР. МЕД. ЧАСОПИС. 15 квітня 2021; [Електронна публікація]: 1-2.

27. Фещенко ЮІ, Гаврисяк ВК, Дзюблик ОЯ, Мостовой ЮМ, Перцева ТО, Полянська МО та ін. Адаптована Клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень (частина 1). Ukr. Pulmonol. J. 2019;2:5–18.

28. Гуменюк МІ, Ігнат'єва ВІ, Матвієнко ЮО. Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2014; 3: 33-36.

29. Lareau SC, Fahy B, Meek P, Wang A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Am J Respir Crit Care Med. 2019 Jan 1;199(1):P1-P2. doi: 10.1164/rccm.1991P1. PMID: 30592446.

30. Губергриц НБ, Крылова ЕА, Макарьчук ВА. Функциональное состояние поджелудочной железы у больных различными клинимоρφологическими формами хронического панкреатита. Дневник казанской медицинской школы, 2019; 1: 28-34.

31. Казюлин АН. Современные представления об этиологии хронического панкреатита. Вестник клуба панкреатологов. 2016; 3 (32): 40.

32. Христич ТН, Темерівська ТГ, Гонцарюк ДО. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку, лікування та медичну реабілітацію. Чернівці. 2018: 172.

33. Barnes PJ. COPD 2020: new directions needed. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020 Nov 1; 319(5): L884-L886. doi: 10.1152/ajplung.00473.2020. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33050739.

34. Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, Varga JT. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 4;20(18):4329. doi: 10.3390/ijms20184329.
35. Reich JM. Screening for COPD. *Chest*. 2020 Oct;158(4):1790. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.056. PMID: 33036102.
36. Hadzic S, Wu CY, Avdeev S, Weissmann N, Schermuly RT, Kosanovic D. Lung epithelium damage in COPD - An unstoppable pathological event? *Cell Signal*. 2020 Apr;68:109540. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109540.
37. Христич ТМ, Федів ОІ, Телекі ЯМ, Оліник ОЮ, Гонцарюк ДО. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції. Тернопіль; 2017: 246.
38. Forsmark C.E. Chronic Pancreatitis. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Edited by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 10th ed. 2015.
39. Бидеева ТВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Маев ИВ. Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии. *Медицинский совет*. 2019; 3: 156-160. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-156-160>.
40. Маев ИВ, Андреев НГ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН, Парцваниа-Виноградова ЕВ. *Лечебное питание больных хроническим панкреатитом. Учебно-методическое пособие*. М. 2018.
41. Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, Kaczka A, Malvik M, Waldthaler A et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016 Nov-Dec;16(6):988-994. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.008.
42. Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Fockens P, Boermeester MA, van Hooft JE. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2016 SepOct;16(5): 800-806. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.010.

43. Hou YC, Wu CC, Liao MT, Shyu JF, Hung CF, Yen TH et al. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment. *Clin Chim Acta*. 2018 Sep;484:179-191. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.035. Epub 2018 May 18. PMID: 29782843.
44. Schlereth F, Badenhop K. Osteoporose – gibt es Indikationen für eine Vitamin-D-Therapie? [Osteoporosis - Is There An Indication For Vitamin D Supplementation?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019 Aug;144(16):1120-1124. German. doi: 10.1055/a-0803-8126. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31416103.
45. Shahnazari B, Moghimi J, Foroutan M, Mirmohammadkhani M, Ghorbani A. Comparison of the effect of vitamin D on osteoporosis and osteoporotic patients with healthy individuals referred to the Bone Density Measurement Center. *Biomol Concepts*. 2019 Apr 3;10(1):44-50. doi: 10.1515/bmc-2019-0005. PMID: 30956224.
46. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020 Jan;106(1):14-29. doi: 10.1007/s00223-019-00559-4. Epub 2019 May 8. PMID: 31069443.
47. Geng C, Shaikh AS, Han W, Chen D, Guo Y, Jiang P. Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(4):689-694. doi: 10.6133/apjcn.201912_28(4).0003. PMID: 31826364.
48. Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct*. 2017 Jan;47(1): 77-84.
49. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583
50. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and

Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126.

51. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 28;55(9): 541. doi: 10.3390/medicina55090541. PMID: 31466220; PMCID: PMC6780345.

52. Harroud A, Richards JB. Mendelian randomization in multiple sclerosis: A causal role for vitamin D and obesity? *Mult Scler.* 2018 Jan;24(1):80-85. doi: 10.1177/1352458517737373. PMID: 29307294.

53. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S et al. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415629; PMCID: PMC6425757.

54. Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):1039-1059. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009. Epub 2017 Sep 29. PMID: 29080634; PMCID: PMC5675035.

55. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data *BMJ* 2017; 356 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.

56. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Vitamin D supplementation could prevent and Treat Influenza, Coronavirus and Pneumonia Infections. *Nutrients* 2020; 12: 988. DOI:10.3390/nu12040988.

57. Vitamin D₃ supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *FEBRUARY* 01, 2015; 3 (2): 120-130. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70255-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70255-3).

58. Mathysen C, Gayan-Ramirez G, Bouillon R, Janssens W. Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials. *Pol Arch Intern Med.* 2017 Nov 30;127(11):775-784. doi: 10.20452/pamw.4134. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29112181.

59. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 9;11(11):CD008824. doi: 10.1002/14651858.CD008824.pub2. PMID: 27826955; PMCID: PMC5450876.
60. Narang NK, Gupta RC, Jain MK. Role of vitamin D in pulmonary tuberculosis. *J Assoc Physicians India*. 1984 Feb;32(2):185-8. PMID: 6746514.
61. Rook GA. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Oct;138(4):768-70. doi: 10.1164/ajrccm/138.4.768. PMID: 2849343.
62. Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J, Stanford J. Vitamin D₃, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*. 1986 Jan;57(1):159-63. PMID: 3002968; PMCID: PMC1453883.
63. Hammami F, Koubaa M, Mejdoub Y, Turki M, Ben Ayed H, Chakroun A et al. The association between vitamin D deficiency and extrapulmonary tuberculosis: Case-control study. *Tuberculosis (Edinb)*. 2021 Jan;126:102034. doi: 10.1016/j.tube.2020.102034. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33291025.
64. Elsafi SSMS, Nour BM, Abakar AD, Omer IH, Almuqadam BS. Vitamin D level and its association with the severity of pulmonary tuberculosis in patients attended to Kosti Teaching Hospital, Sudan. *AIMS Microbiol*. 2020 Mar 13;6(1):65-74. doi: 10.3934/microbiol.2020004. PMID: 32226915; PMCID: PMC7099198.
65. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019 Jan;23(2):1-44. doi: 10.3310/hta23020. PMID: 30675873; PMCID: PMC6369419.
66. Murdoch DR, Slow S, Chambers ST, Jennings LC, Stewart AW, Priest PC et al. Effect of vitamin D₃ supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Oct 3;308(13):1333-9. doi: 10.1001/jama.2012.12505. PMID: 23032549.

67. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583. PMID: 28202713; PMCID: PMC5310969.

68. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 9;11(11):CD008824. doi: 10.1002/14651858.CD008824.pub2. PMID: 27826955; PMCID: PMC5450876.

69. Sluyter JD, Camargo CA, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Khaw KT, Scragg R. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D on Lung Function: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2017 Dec 13;9(12):1353. doi: 10.3390/nu9121353. PMID: 29236049; PMCID: PMC5748803.

70. Liu J, Dong YQ, Yin J, Yao J, Shen J, Sheng GJ, Li K, Lv HF, Fang X, Wu WF. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respir Res*. 2019 Oct 8;20(1):161. doi: 10.1186/s12931-019-1072-4. PMID: 31590675; PMCID: PMC6781357.

71. Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, Fraser WD, Tang JC, Wood AD. 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res*. 2018 Aug;33(8):1464-1469. doi: 10.1002/jbmr.3442. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29665087.

72. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Nov 25:2020.07.14.20152728. doi: 10.1101/2020.07.14.20152728.

73. Magnus MC, Stene LC, Håberg SE, Nafstad P, Stigum H, London SJ, Nystad W. Prospective study of maternal mid-pregnancy 25-hydroxyvitamin D level and early childhood respiratory disorders. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013

Nov;27(6):532-41. doi: 10.1111/ppe.12080. Epub 2013 Aug 20. Erratum in: Paediatr Perinat Epidemiol. 2014 May;28(3):276. PMID: 24134527; PMCID: PMC3811147.

74. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. Am J Respir Crit Care Med. 2011 May 15;183(10):1336-43. doi: 10.1164/rccm.201010-1596OC. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21297070.

75. Masri OA, Chalhoub JM, Sharara AI. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. World J Gastroenterol. 2015;21(17): 5191-5209. doi:10.3748/wjg.v21.i17.5191.

76. Колеснікова ОВ, Потапенко АВ. Стан підшлункової залози у хворих із метаболічними порушеннями. Здоров'я України. Грудень 2019; 24: 469.

77. Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. Nutr Clin Pract. 2014 Jun;29(3):348-54. doi: 10.1177/0884533614528361. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24727205.

78. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. Subcell Biochem. 2019;91:453-476. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_16. PMID: 30888662.

79. Hakamy A, McKeever TM, Gibson JE, Bolton CE. The recording and characteristics of pulmonary rehabilitation in patients with COPD using The Health Information Network (THIN) primary care database. NPJ Prim Care Respir Med. 2017 Oct 11;27(1):58. doi: 10.1038/s41533-017-0058-2. PMID: 29021576; PMCID: PMC5636897.

80. Sakurai-Iesato Y, Kawata N, Tada Y, Iesato K, Matsuura Y, Yahaba et al. The Relationship of Bone Mineral Density in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Classified According to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Combined Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Assessment System. Intern Med. 2017;56(14):1781-1790. doi:

10.2169/internalmedicine.56.6910. Epub 2017 Jul 15. PMID: 28717072; PMCID: PMC5548669.

81. Семенова ІВ, Бабінець ЛС, Коцаба ЮЯ, Криськів ОІ, Велика ОБ, Заєць ТА. Шляхи корекції остеодефіциту при хронічному панкреатиті. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017. 2:147-150. DOI 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7747.

82. Ayo-Yusuf OA, Olutola BG. Epidemiological association between osteoporosis and combined smoking and use of snuff among South African women. *Niger J Clin Pract.* 2014 Mar-Apr;17(2):174-7. doi: 10.4103/1119-3077.127542. PMID: 24553027.

83. Пасиешвили ЛМ. Хронический панкреатит как предиктор формирования остеопороза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;(10): 41-44.

84. Szulc P. Osteoporotic Vertebral Fracture Prevalence Varies Widely: Reply Letter to the Editor. *J Bone Miner Res.* 2018 Aug;33(8):1548-1549. doi: 10.1002/jbmr.3542. Epub 2018 Jul 20. PMID: 29957838.

85. Abrams GD, Feldman D, Safran MR. Effects of Vitamin D on Skeletal Muscle and Athletic Performance. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018 Apr 15;26(8):278-285. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00464. PMID: 29561306.

86. Yang M, Yang BO, Gan H, Li X, Xu J, Yu J et al. Anti-inflammatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is associated with crosstalk between signal transducer and activator of transcription 5 and the vitamin D receptor in human monocytes. *Exp Ther Med.* 2015 May;9(5):1739-1744. doi: 10.3892/etm.2015.2321. Epub 2015 Mar 2. PMID: 26136886; PMCID: PMC4471802.

87. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015. PMID: 26681795; PMCID: PMC4839493.

88. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 Nov-Dec;10(6):1082-1093. doi: 10.1016/j.jcot.2019.07.004. Epub 2019 Jul 13. PMID: 31708633; PMCID: PMC6834997.

89. Scragg R. Limitations of vitamin D supplementation trials: Why observational studies will continue to help determine the role of vitamin D in health. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Mar;177:6-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.06.006. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28627485.

90. Lin R. Crosstalk between Vitamin D Metabolism, VDR Signalling, and Innate Immunity. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1375858. doi: 10.1155/2016/1375858. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27403416; PMCID: PMC4925964.

91. Areeshi MY, Mandal RK, Dar SA, Alshahrani AM, Ahmad A, Jawed A et al. A reappraised meta-analysis of the genetic association between vitamin D receptor *BsmI* (rs1544410) polymorphism and pulmonary tuberculosis risk. *Biosci Rep*. 2017 Jun 8;37(3):BSR20170247. doi: 10.1042/BSR20170247. PMID: 28533426; PMCID: PMC5463263.

92. Ban Y, Ban Y, Taniyama M, Katagiri T. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism in Japanese patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2000 May;10(5):375-80. doi: 10.1089/thy.2000.10.375. PMID: 10884183.

93. Kiyotaka Kohama, Jiro Uemasu, Hironaka Kawasaki, Eiji Nanba, AkihideTokumoto. Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Renal Osteodystrophy in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Yonago Acta medica*. 2000;43:27–38.

94. Zhou Q, Qin S, Zhang J, Zhon L, Pen Z, Xing T. 1,25(OH)₂D₃ induces regulatory T cell differentiation by influencing the VDR/PLC- γ 1/TGF- β 1/pathway. *Mol Immunol*. 2017 Nov;91:156-164. doi: 10.1016/j.molimm.2017.09.006. Epub 2017 Sep 17. PMID: 28926770.

95. Lee SM, Meyer MB, Benkusky NA, O'Brien CA, Pike JW. The impact of VDR expression and regulation in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol*.

2018 Mar;177:36-45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.06.002. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28602960; PMCID: PMC5723236.

96. Bianco SD, Peng JB, Takanaga H, Suzuki Y, Crescenzi A, Kos CH et al. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the *Trpv6* calcium channel gene. *J Bone Miner Res*. 2007 Feb;22(2):274-85. doi: 10.1359/jbmr.061110. PMID: 17129178; PMCID: PMC4548943.

97. Miliku K, Voortman T, Franco OH, McGrath JJ, Eyles DW, Burne TH et al. Vitamin D status during fetal life and childhood kidney outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2016 May;70(5):629-34. doi: 10.1038/ejcn.2015.216. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26695721; PMCID: PMC5576536.

98. Reid IR, Bolland MJ. Controversies in medicine: the role of calcium and vitamin D supplements in adults. *Med J Aust*. 2019 Nov;211(10):468-473. doi: 10.5694/mja2.50393. Epub 2019 Nov 3. PMID: 31680267.

99. DeLuca HF. Vitamin D: Historical Overview. *Vitam Horm*. 2016;100:1-20. doi: 10.1016/bs.vh.2015.11.001. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26827946.

100. Семенова ІВ, Бабінець ЛС, Коцаба ЮЯ, Криськів ОІ, Велика ОБ, Заєць ТА. Шляхи корекції остеодефіциту при хронічному панкреатиті. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017 № 2: 147-150. DOI 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7747.

101. Armas LA, Zena M, Lund R, Heaney RP. Calcium absorption response to cholecalciferol supplementation in hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Jun;8(6):1003-8. doi: 10.2215/CJN.08610812. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23411428; PMCID: PMC3675848.

102. Christakos S, Li S, De La Cruz J, Shroyer NF, Criss ZK, Verzi MP, Fleet JC. Vitamin D and the intestine: Review and update. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Feb;196:105501. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105501. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31655181; PMCID: PMC6954280.

103. Carrillo-López N, Panizo S, Alonso-Montes C, Martínez-Arias L, Avello N, Sosa P, Dusso AS, Cannata-Andía JB, Naves-Díaz M. High-serum

phosphate and parathyroid hormone distinctly regulate bone loss and vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Jun 1;34(6):934-941. doi: 10.1093/ndt/gfy287. PMID: 30189026.

104. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Sep 15;453:36-45. doi: 10.1016/j.mce.2017.04.008. Epub 2017 Apr 9. PMID: 28400273; PMCID: PMC5529228.

105. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1. PMID: 28516265.

106. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Povoroznyuk V, Balatska N, Barbosa AP, Karonova T, Rudenka E, Misiorowski W, Zakharova I, Rudenka A, Łukaszewicz J, Marciniowska-Suchowierska E, Łaszcz N, Abramowicz P, Bhattoa HP, Wimalawansa SJ. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jan;175:125-135. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021. Epub 2017 Feb 12. PMID: 28216084.

107. Kimball SM, Holick MF. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Nov;74(11):1514-1518. doi: 10.1038/s41430-020-00706-3. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32820241.

108. Muschitz C, Kocijan R, Stütz V, Kaider A, Muschitz GK, Resch H, Kapiotis S. Vitamin D levels and comorbidities in ambulatory and hospitalized patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Sep;127(17-18):675-84. doi: 10.1007/s00508-015-0824-5. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26184408.

109. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126. PMID: 30321335; PMCID: PMC6626501.

110. Lips P, Goldsmith D, de Jongh R. Vitamin D and osteoporosis in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2017 Oct;30(5):671-675. doi: 10.1007/s40620-017-0430-x. Epub 2017 Sep 23. PMID: 28940158; PMCID: PMC5628182.
111. Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. *Sci Rep.* 2019 Nov 27;9(1):17685. doi: 10.1038/s41598-019-53864-1. PMID: 31776371; PMCID: PMC6881448.
112. Pludowski P, Grant WB, Konstantynowicz J, Holick MF. Editorial: Classic and Pleiotropic Actions of Vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 May 29;10:341. doi: 10.3389/fendo.2019.00341. PMID: 31191460; PMCID: PMC6549583.
113. Білко ТМ. Значення кальцію в метаболічних процесах організму та шляхи подолання його дефіциту. *Preventive medicine.* 2013 31 № 3 (33): 30-34.
114. Архій ЕЙ, Прилипко ЛБ, Галай БМ. Розлади системи мікроелементів у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019 № 1: 28-33. DOI 10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10044.
115. Железнякова НМ, Пасиешвили. Особенности клинической манифестации хронического обструктивного заболевания легких у больных с хроническим панкреатитом. *Семейная медицина.* 2015; 6 (62): 69.
116. Христич ТН. Хронический панкреатит: что важно учитывать в диагностическом моменте, лечении и прогнозе. *Вестник клуба панкреатологов.* Ноябрь 2020: 64-72. doi: 10.33149/vkr.2020.04.07.
117. Христич ТМ, Гонцарюк ДО. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2018; 3: 20-27. DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9221.

118. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 8;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573. PMID: 32911795; PMCID: PMC7554947.

119. Okano T. The role of the liver in vitamin D metabolism. *Clin Calcium.* 2015 Nov;25(11):1613-8. Japanese. PMID: 26503864.

120. Min M, Patel B, Han S, Bocelli L, Kheder J, Vaze A, Wassef W. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas.* 2018 Sep; 47(8):1015-1018. doi: 10.1097/MPA.0000000000001137.

121. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Aug;16(8):479-496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2. PMID: 31138897.

122. Пасієшвілі ЛМ, Моргуліс МВ. Роль кальцію у формуванні клініко-лабораторних синдромів при різних варіантах хронічного панкреатиту. *Сучасна гастроентерологія.* 2006; 4 (30): 31-34.

123. Li J, Zhou R, Zhang J, Li ZF. Calcium signaling of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 21;20(43):16146-52. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16146. PMID: 25473167; PMCID: PMC4239501.

124. Kanai K, Maruyama M, Kameko F, Kawasaki K, Asano J, Oguchi T, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Arakura N, Kawa S. Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Features Similar to Advanced Chronic Pancreatitis With Functional Insufficiency Following Severe Calcification. *Pancreas.* 2016 Sep;45(8):1189-95. doi: 10.1097/MPA.0000000000000598. PMID: 27400257.

125. Паньків ІВ. Вітамін D: нові аспекти застосування, ефективні дози. Сучасний стан проблеми. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2021;17(1):38-42. doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430.

126. Nudy M, Krakowski G, Ghahramani M, Ruzieh M, Foy AJ. Vitamin D supplementation, cardiac events and stroke: A systematic review and meta-

regression analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 May 20;28:100537. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100537. Erratum in: *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 Dec 19;32:100698. PMID: 32462077; PMCID: PMC7240168.

127. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 4;21(18):6483. doi: 10.3390/ijms21186483. PMID: 32899880; PMCID: PMC7555466.

128. Feghaly J, Johnson P, Kalhan A. Vitamin D and obesity in adults: a pathophysiological and clinical update. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020 Jan 2;81(1):1-5. doi: 10.12968/hmed.2019.0291. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32003617.

129. Duan L, Han L, Liu Q, Zhao Y, Wang L, Wang Y: Effects of Vitamin D Supplementation on General and Central Obesity: Results from 20 Randomized Controlled Trials Involving Apparently Healthy Populations. *Ann Nutr Metab* 2020;76:153-164. doi: 10.1159/000507418

130. Noe S, Heldwein S, Pascucchi R, Oldenbüttel C, Wiese C, von Krosigk A, Jägel-Guedes E, Jäger H, Mayer W, Spinner CD, Wolf E. Cholecalciferol 20 000 IU Once Weekly in HIV-Positive Patients with Low Vitamin D Levels: Result from a Cohort Study. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2017 Jul/Aug;16(4):315-320. doi: 10.1177/2325957417702487. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28393662.

131. Поворознюк ВВ. Епідеміологія, діагностика та особливості клінічного перебігу дефіциту вітаміну Д у дорослого населення України. Метод. Рекомендації. Київ. 2013

132. Паньків ВІ, Поворознюк ВВ, Паньків ІВ, Бойко ВІ, Глугувська СВ. Стан забезпечення вітаміном D населення Західного регіону України. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(3):268-271. doi: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172115.

133. Carlson CR Jr, Uriu-Adams JY, Chambers CD, Yevtushok L, Zymak-Zakutnya N, Chan PH, Schafer JJ, Wertelecki W, Keen CL. Vitamin D Deficiency in Pregnant Ukrainian Women: Effects of Alcohol Consumption on Vitamin D

Status. *J Am Coll Nutr.* 2017 Jan;36(1):44-56. doi: 10.1080/07315724.2016.1174091. PMID: 28169608; PMCID: PMC5478197.

134. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, Sempos C, Adler RA, Bollerslev J, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Feldman D, Heijboer A, Jones G, Kovacs CS, Lazaretti-Castro M, Lips P, Marcocci C, Minisola S, Napoli N, Rizzoli R, Scragg R, White JH, Formenti AM, Bilezikian JP. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBMR Plus.* 2020 Nov 10;4(12):e10417. doi: 10.1002/jbm4.10417. PMID: 33354643; PMCID: PMC7745884.

135. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, Dawson-Hughes B. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res.* 2014 Nov;29(11):2520-6. doi: 10.1002/jbmr.2269. PMID: 24771492; PMCID: PMC4757905.

136. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Nov;6(11):847-858. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30293909.

137. Samuel L, Borrell LN. The effect of body mass index on adequacy of serum 25-hydroxyvitamin D levels in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006. *Ann Epidemiol.* 2014 Oct;24(10):781-4. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.07.016. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25172233.

138. Greene-Finestone LS, Garriguet D, Brooks S, Langlois K, Whiting SJ. Overweight and obesity are associated with lower vitamin D status in Canadian children and adolescents. *Paediatr Child Health.* 2017 Nov;22(8):438-444. doi: 10.1093/pch/pxx116. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29479261; PMCID: PMC5804960.

139. Brooks SPJ, Greene-Finestone L, Whiting S, Fioletov VE, Laffey P, Petronella N. An Analysis of Factors Associated with 25-Hydroxyvitamin D

Levels in White and Non-White Canadians. *J AOAC Int.* 2017 Sep 1;100(5):1345-1354. doi: 10.5740/jaoacint.17-0250. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28776491.

140. Hart PH, Jones AP, Trend S, Cha L, Fabis-Pedrini MJ, Cooper MN, d'Este C, Geldenhuys S, Carroll WM, Byrne SN, Booth DR, Cole JM, Lucas RM, Kermod AG. A randomised, controlled clinical trial of narrowband UVB phototherapy for clinically isolated syndrome: The PhoCIS study. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018 Apr 27;4(2):2055217318773112. doi: 10.1177/2055217318773112. PMID: 29780610; PMCID: PMC5954316.

141. Neale RE, Khan SR, Lucas RM, Waterhouse M, Whiteman DC, Olsen CM. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. *Br J Dermatol.* 2019 Nov;181(5):907-915. doi: 10.1111/bjd.17980. Epub 2019 Jul 9. PMID: 30945275.

142. Сорокман Т. В. Клінічні форми лактазної недостатності в дітей / Т. В. Сорокман, Н. О. Попелюк, Л. В. Швиگار // Гастроентерологія. - 2018. - Т. 52, № 2. - С. 93-97. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2018_52_2_9.

143. Kaminskyi OV, Pankiv VI, Pankiv IV, Afanasyev DE. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2018 Dec;23:442-451. English, Ukrainian. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451. PMID: 30582861.

144. Pankiv V, Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases.* 2018;25(4):377-381

145. Kuprinenko N. Vitamin D and Iodine Deficiency: Impact on Health and Aging. *International journal of endocrinology.* June 2016; 12(3.75):82 DOI: 10.22141/2224-0721.3.75.2016.76641.

146. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13(8):466–479. DOI: 10.1038/nrendo.2017.31.

147. Ringe JD. Plain vitamin D or active vitamin D in the treatment of osteoporosis: where do we stand today? *Arch Osteoporos.* 2020 Nov 14;15(1):182. doi: 10.1007/s11657-020-00842-0. PMID: 33188611.

148. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2020 May 31;12(6):1617. doi: 10.3390/nu12061617. PMID: 32486496; PMCID: PMC7352679.

149. Dereje S, Muradov I, Nazzal S, Nguyen T. Cholecalciferol (D₃) Versus Ergocalciferol (D₂) in Older Adults. *Consult Pharm*. 2017 Jun 1;32(6):337-339. doi: 10.4140/TCP.n.2017.337. PMID: 28595683.

150. Nasim B. Efficacy of Vitamin D₃ versus Vitamin D₂ in deficient and insufficient patients: An open-label, randomized controlled trial. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*. 2019; 11(2); 57-61.

151. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May;9(5):276-292. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798465.

152. Sansanayudh N, Wongwiwatthananut S, Phetkrajaysang N, Krittiyanunt S. Comparative efficacy and safety of different doses of ergocalciferol supplementation in patients with metabolic syndrome. *Int J Clin Pharm*. 2014 Aug;36(4):771-8. doi: 10.1007/s11096-014-9958-1. Epub 2014 May 23. PMID: 24853094.

153. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, Castello R, Chiodini I, Falchetti A, Guglielmi R, Papini E, Santonati A, Scillitani A, Toscano V, Triggiani V, Vescini F, Zini M; AME and Italian AACE Chapter. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2018 Apr 27;10(5):546. doi: 10.3390/nu10050546. PMID: 29702603; PMCID: PMC5986426.

154. Holick MF. Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health. *Anticancer Res*. 2016 Mar;36(3):1345-56. PMID: 26977036.

155. Holick MF. Sunlight, UV Radiation, Vitamin D, and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need? *Adv Exp Med Biol.* 2020;1268:19-36. doi: 10.1007/978-3-030-46227-7_2. PMID: 32918212.

156. Hoel DG, Berwick M, de Gruijl FR, Holick MF. The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermatoendocrinol.* 2016 Oct 19;8(1):e1248325. doi: 10.1080/19381980.2016.1248325. PMID: 27942349; PMCID: PMC5129901.

157. Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, Fraser WD, Tang JC, Wood AD. 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res.* 2018 Aug;33(8):1464-1469. doi: 10.1002/jbmr.3442. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29665087.

158. Alfredsson L, Armstrong BK, Butterfield DA, Chowdhury R, de Gruijl FR, Feelisch M, Garland CF, Hart PH, Hoel DG, Jacobsen R, Lindqvist PG, Llewellyn DJ, Tiemeier H, Weller RB, Young AR. Insufficient Sun Exposure Has Become a Real Public Health Problem. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jul 13;17(14):5014. doi: 10.3390/ijerph17145014. PMID: 32668607; PMCID: PMC7400257.

159. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, Cumming RG, Durvasula S, Herrmann M, Kok C, Lord SR, Macara M, March LM, Mason RS, Seibel MJ, Wilson N, Simpson JM. Does increased sunlight exposure work as a strategy to improve vitamin D status in the elderly: a cluster randomised controlled trial. *Osteoporos Int.* 2012 Feb;23(2):615-24. doi: 10.1007/s00198-011-1590-5. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21369788.

160. Gao Q, Luan D, Wang X, Xin S, Liu Y, Li J. Effect of sun exposure on cognitive function among elderly individuals in Northeast China. *Clin Interv Aging.* 2018 Oct 18;13:2075-2082. doi: 10.2147/CIA.S179355. PMID: 30425462; PMCID: PMC6202005.

161. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes

in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012. PMID: 24002961.

162. Наказ МОЗ України від 10.09.2014 № 638. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті. Київ; 2014.

163. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хронічного обструктивного захворювання легень. Київ; 2013.

164. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Morgado-Nunes S, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Evaluation of Prognostic Factors of Severity in Acute Biliary Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 16;21(12):4300. doi: 10.3390/ijms21124300. PMID: 32560276; PMCID: PMC7352282.

165. Klochkov A, Kudaravalli P, Lim Y, Sun Y. Alcoholic Pancreatitis. 2021 May 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30725876.

166. Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in Pain Management. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 18;18(10):2170. doi: 10.3390/ijms18102170. PMID: 29057787; PMCID: PMC5666851.

167. Yamanaka M. Association of estrogen receptor gene polymorphism with the long-term results of rotational acetabular osteotomy / M. Yamanaka, M. Ishijima, A. Tokita [et al.] // *Int. Orthop.* - 2009. - Vol. 33. - 4. - P.1155-1164

168. Shen F, Wang Y, Sun H. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with triceps skin fold thickness and body fat percentage but not with body mass index or waist circumference. *Han Chinese. Lipids Health Dis.* 2019; 18, (97). <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1027-2>

169. Бабінець ЛС, Квасницька ОС. Якість життя пацієнта при коморбідності хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень на тлі тютюнопаління. *Infusion & Chemotherapy.* 2019; 4: 19-22. DOI: 10.32902/2663-0338-2019-4-18-22.

170. Wassef, Wahid MD, MPH, FACP; DeWitt, John MD, FACP; McGreevy, Kathleen RN; Wilcox, Mel MD, FACP; Whitcomb, David MD, PhD, FACP; Yadav, Dhiraj MD, MPH; Amann, Stephen MD⁵; Mishra, Girish MD; Alkaade, Samer MD. Pancreatitis Quality of Life Instrument: A Psychometric Evaluation American Journal of Gastroenterology. August 2016; Volume 111(8): 1177-1186. doi: 10.1038/ajg.2016.225

171. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3908. PMID: 21646368.

172. Daire R, Donabédian H, Tambouras V, Sagot C. Qualité de vie en soins palliatifs [Quality of life in palliative care]. *Soins Gerontol.* 2019 Sep-Oct;24(139):25-27. French. doi: 10.1016/j.sger.2019.07.006. PMID: 31540718.

173. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J. Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126. PMID: 30321335; PMCID: PMC6626501.

174. Margulies SL, Kurian D, Elliott MS, Han Z. Vitamin D deficiency in patients with intestinal malabsorption syndromes-think in and outside the gut. *J Dig Dis.* 2015 Nov;16(11):617-33. doi: 10.1111/1751-2980.12283. PMID: 26316334.

175. Сірчак ЄС, Опаленик СМ, Курчак НЮ. Особливості біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019; 1: 121-124.

176. Русин ВІ, Сірчак ЄС, Курчак НЮ. Роль дисфункції ендотелію у формуванні хронічного панкреатиту у хворих після холецистектомії. *Гастроентерологія.* 2014; 4 (54): 76-80.

177. Коваль ВЮ. Адипоцитокіни та ендотеліальна дисфункція при хронічному панкреатиті. Україна. Здоров'я нації. 2015; 1 (33): 144-148.

178. Дремина НН, Шурыгин МГ, Шурыгина ИА. Эндотелины в норме и патологии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 10-2: 210-214.

179. Шідловський ВА, Черноמידз АВ. Ендотеліальна дисфункція при гострому панкреатиті. Сучасні медичні технології. 2012; 4: 49-52.

180. Grunewald ZI, Jurrissen TJ, Woodford ML, Ramirez-Perez FI, Park LK, Pettit-Mee R, Ghiarone T, Brown SM, Morales-Quinones M, Ball JR, Staveley-O'Carroll KF, Aroor AR, Fadel PJ, Paradis P, Schiffrin EL, Bender SB, Martinez-Lemus LA, Padilla J. Chronic Elevation of Endothelin-1 Alone May Not Be Sufficient to Impair Endothelium-Dependent Relaxation. Hypertension. 2019 Dec;74(6):1409-1419. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13676. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31630572; PMCID: PMC6854321.

181. Hartopo AB, Arfian N, Nakayama K, Suzuki Y, Yagi K, Emoto N. Endothelial-derived endothelin-1 promotes pulmonary vascular remodeling in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Physiol Res. 2018 Jun 27;67(Suppl 1):S185-S197. doi: 10.33549/physiolres.933812. PMID: 29947539

182. Titus A, Marappa-Ganeshan R. Physiology, Endothelin. 2020 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31869091.

183. Сергунова ВА, Черняев АП, Козлов АП, Близнюк УА, Борщеговская ПЮ, Козлова ЕК, Черныш АМ. Наноструктура мембран эритроцитов при интоксикации крови. Исследование с помощью атомной силовой микроскопии. Альманах клинической медицины. 2016; 44(2): 234-241. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-2-234-241>.

184. Лазарук ТЮ. Корекція порушень дефіциту вітаміну D та кальцієво-фосфорного гомеостазу у пацієнтів з коморбідною патологією: хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень

з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. Вісник морської медицини. 2021; №2 (91): 31-37. DOI <https://zenodo.org/deposit/5084723>

185. Lazaruk TJu, Fediv OI. Assessment of bioelectrical impedance analysis in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease considering exocrine pancreatic insufficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(1): 219-224. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.1.021>

186. Лазарук ТЮ, Федів ОІ, Оліник ОЮ. Аналіз зв'язку BsmI поліморфізму гена VDR із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози у пацієнтів з коморбідною патологією: хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. Буковинський медичний вісник. 2021; 25 № 2 (98): 68-74. DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.11

187. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Оцінка якості життя хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень. Art of Medicine. 2020; 4(16): 51-55. DOI: 10.21802/artm.2020.4.16.51

188. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; 6, 1 (29): 96-100. DOI: 10.26693/jmbs06.01.096

189. Lazaruk T, Fediv O, Saenko V. Features of bioelectrical impedance analysis in patients with comorbid pathology: chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. Abstr. 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors. Student's Scientific Society of the Medical University of Lublin. Lublin, 26th-28th November, 2020: 219.

190. Лазарук ТЮ. Рівень вітаміну D, паратиреоїдного гормону та кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. 2-га Міжнародна студентська наукова конференція «International Medical Students Conference in Poltava 2021» (IMEDSCOP 2021): 10-11.

191. Лазарук ТЮ. Вивчення поліморфізму *Vsml* гена рецептора вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. I International scientific and practical conference «Scientific practice: modern and classical research methods». BOSTON, USA. February 26, 2021: 65-66. DOI 10.36074/logos-26.02.2021.v3.22.

192. Лазарук ТЮ. Особливості фібринолітичної активності плазми крові у хворих на коморбідну патологію – хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень. 102 – а підсумкова науково-практична з міжнародною участю конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. 08, 10, 15 лютого 2021: 153-154.

193. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Рівень вітаміну D у сироватці крові хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень з урахуванням поліморфізму *Vsml* гену рецептора вітаміну D. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини». Чернівці. 15-16 квітня 2021: 74-75.

194. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Біоімпедансний аналіз в оцінці нутритивного статусу пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. Internationalen wissenschaftlich-praktischen konferenz «Multidisziplinäre forschung: perspektiven, probleme und muster». Wien, Republik Österreich. 9 April 2021: 82-83. DOI 10.36074/logos-09.04.2021.v2.25.

195. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Особливості протеолітичної активності плазми крові у пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. II-d International Scientific and Practical Conference «The combination of theory and Practice, Experience and Perspectives». Amsterdam, Netherlands, February 12–13, 2021: 24-26.

196. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. 90-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації». Івано-Франківськ, 25-27 березня 2021: 88-89.

197. Лазарук ТЮ, Сиротюк ЯВ. Патогенетичне обґрунтування змін функціонального стану ендотелію у пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутнім хронічним обструктивним захворюванням. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених. ВІМСО 2021: 44.

198. Lazaruk TYu. Treatment features of calcium-phosphorus metabolism disorders and vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. Abstracts of XVIII International Scientific and Practical Conference. Athens, Greece 2021: 94-95.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Лазарук ТЮ. Корекція порушень дефіциту вітаміну D та кальцієво-фосфорного гомеостазу у пацієнтів з коморбідною патологією: хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень з урахуванням BsmI поліморфізму гена VDR. Вісник морської медицини. 2021; №2 (91): 31-37. DOI <https://zenodo.org/deposit/5084723> (Здобувачем проаналізовано літературу щодо поєданого перебігу захворювань, вивчено дані вітчизняної та закордонної літератури про поліморфізм генів, підготовлено статтю до друку).

2. Lazaruk TJu, Fediv OI. Assessment of bioelectrical impedance analysis in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease considering exocrine pancreatic insufficiency. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(1): 219-224. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.1.021>. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, збір матеріалу, його аналіз та підготовка статті до друку).

3. Лазарук ТЮ, Федів ОІ, Оліник ОЮ. Аналіз зв'язку BsmI поліморфізму гена VDR із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози у пацієнтів з коморбідною патологією: хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. Буковинський медичний вісник. 2021; 25 № 2 (98): 68-74. DOI: 10.24061/2413- 0737.XXV.2.98.2021.11. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, збір матеріалу, його аналіз та підготовка статті до друку).

4. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Оцінка якості життя хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень. Art of Medicine. 2020; 4(16): 51-55. DOI: 10.21802/artm.2020.4.16.51.

(Здобувачем самостійно здійснювались аналіз літератури, його узагальнення та підготовка статті до друку)

5. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; 6, 1 (29): 96-100. DOI: 10.26693/jmbs06.01.096. *(Здобувачем здійснювались аналіз літератури, підбір хворих, самостійно проводились аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Lazaruk T, Fediv O, Saenko V. Features of bioelectrical impedance analysis in patients with comorbid pathology: chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. Abstr. 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors. Student's Scientific Society of the Medical University of Lublin. Lublin, 26th-28th November, 2020: 219. *(Здобувачем самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір хворих, узагальнення результатів).*

7. Лазарук ТЮ. Рівень вітаміну D, паратиреоїдного гормону та кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. 2-га Міжнародна студентська наукова конференція «International Medical Students Conference in Poltava 2021» (IMEDSCOP 2021): 10-11. *(Здобувачем самостійно проводився підбір хворих, узагальнення результатів, підготовка тез до друку).*

8. Лазарук ТЮ. Вивчення поліморфізму Bsm1 гена рецептора вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. I International scientific and practical conference «Scientific practice: modern and classical research methods». BOSTON, USA. February 26, 2021: 65-66. DOI 10.36074/logos-26.02.2021.v3.22. *(Здобувачем*

самостійно проводився підбір хворих, узагальнення результатів, підготовка тез до друку).

9. Лазарук ТЮ. Особливості фібринолітичної активності плазми крові у хворих на коморбідну патологію – хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень. 102 – а підсумкова науково-практична з міжнародною участю конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. 08, 10, 15 лютого 2021: 153-154. *(Здобувачем самостійно проводився підбір хворих, узагальнення результатів, підготовка тез до друку).*

10. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Рівень вітаміну D у сироватці крові хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень з урахуванням поліморфізму Vsm1 гену рецептора вітаміну D. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини». Чернівці. 15-16 квітня 2021: 74-75. *(Здобувачем самостійно проводився підбір хворих, узагальнення результатів, підготовка тез до друку).*

11. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Біоімпедансний аналіз в оцінці нутритивного статусу пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. Internationalen wissenschaftlich-praktischen konferenz «Multidisziplinäre forschung: perspektiven, probleme und muster». Wien, Republik Österreich. 9 April 2021: 82-83. DOI 10.36074/logos-09.04.2021.v2.25. *(Здобувачем самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір хворих, узагальнення результатів).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

12. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Особливості протеолітичної активності плазми крові у пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. II-d International Scientific and Practical Conference «The combination of theory and Practice, Experience and

Perspectives». Amsterdam, Netherlands, February 12–13, 2021: 24-26. *(Здобувачем самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір хворих, узагальнення результатів).*

13. Лазарук ТЮ, Федів ОІ. Зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. 90-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації». Івано-Франківськ, 25-27 березня 2021: 88-89. *(Здобувачем самостійно проводився підбір хворих, узагальнення результатів, підготовка тез до друку).*

14. Лазарук ТЮ, Сиротюк ЯВ. Патогенетичне обґрунтування змін функціонального стану ендотелію у пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутнім хронічним обструктивним захворюванням. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених. ВІМСО 2021: 44. *(Здобувачем самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір хворих, узагальнення результатів).*

15. Lazaruk TYu. Treatment features of calcium-phosphorus metabolism disorders and vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. Abstracts of XVIII International Scientific and Practical Conference. Athens, Greece 2021: 94-95. *(Здобувачем самостійно проводився підбір хворих, узагальнення результатів, підготовка тез до друку).*

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та інновацій

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Доктору медичних наук, професору Земскову С.В.

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція до впровадження:** "Оцінка та корекція порушень кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень"
2. **Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові автора:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, 58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. Федів Олександр Іванович, Лазарук Тетяна Юріївна
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень / О.І.Федів, Т.Ю.Лазарук// Український журнал медицини, біології та спорту. 2021. Т.6, №1 (29): 96-100.
 - 2) Assessment of bioelectrical impedance analysis in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease considering exocrine pancreatic insufficiency / O.I.Fediv, T.Ju.Lazaruk // Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(1): 219-224. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.1.021>
4. **Де впроваджено** в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
5. **Термін впровадження:** з березня по червень 2021 року
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації про впровадження (п.3):** комплексне лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень.
7. **Зауваження, пропозиції:** оформити авторське право на дану пропозицію

Відповідальний за впровадження,
завідувач кафедри внутрішньої медицини №1
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор

Шипулін В.П.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної діяльності

Тернопільського національного університету

медичного і фармацевтичного факультетів

І.Горбачевського, д.м.н., професор

Шульгай Л.М., д.м.н., професор

« _____ » _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція до впровадження:** "Оцінка та корекція порушень кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень"
2. **Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові автора:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, 58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. Федів Олександр Іванович, Лазарук Тетяна Юріївна
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень / О.І.Федів, Т.Ю.Лазарук // Український журнал медицини, біології та спорту. 2021, Т.6, №1 (29): 96-100.
 - 2) Assessment of bioelectrical impedance analysis in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease considering exocrine pancreatic insufficiency / O.I.Fediv, T.Ju.Lazaruk // Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(1): 219-224, eISSN 2391-8306, DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.1.021>
4. **Де впроваджено** в навчальний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотрії Тернопільського національного медичного університету імені І.Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** з березня по червень 2021 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації про впровадження (п.3):** комплексне лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень.
7. **Зауваження, пропозиції:** оформити авторське право на дану пропозицію

Відповідальний за впровадження,
завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини та фізіотрії
д.мед.н., професор

С.М. Андрейчук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету
 доц. Геруць Г.В.



« _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція до впровадження:** “Оцінка та корекція порушень кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень”
2. **Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові автора:** Буковинський державний медичний університет, кафедра хірургії №1, 58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. Федів Олександр Іванович, Лазарук Тетяна Юрївна
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень / О.І.Федів, Т.Ю.Лазарук// Український журнал медицини, біології та спорту. 2021. Т.6, №1 (29): 96-100.
 - 2) Assessment of bioelectrical impedance analysis in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease considering exocrine pancreatic insufficiency / O.I.Fediv, T.Ju.Lazaruk // Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(1): 219-224. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.1.021>
4. **Де впроваджено** в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету
5. **Термін впровадження:** з березня по червень 2021 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації про впровадження (п.3):** комплексне лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень.
7. **Зауваження, пропозиції:** оформити авторське право на дану пропозицію

Відповідальна за впровадження,
 доцент кафедри внутрішньої медицини та
 інфекційних хвороб, д.мед.н., доцент



Волошина Л.О.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор комунального
 некомерційного підприємства
 “Кельменецька багатoproфiльна
 лiкарня” Кельменецької селищної ради
 Днiстрoвського району Чернiвецької
 облaстi
 Дoгoтaр O. B.
 “ 30 *Сорочко* 2021 р.”

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** “Оцінка та корекція порушень кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень”.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, 58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. Федів Олександр Іванович, Лазарук Тетяна Юрiївна.
3. **Джерело інформації:** Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень / О.І.Федів, Т.Ю.Лазарук// Український журнал медицини, біології та спорту. 2021, Т.6, №1 (29): 96-100.
4. **Впроваджено в комунальне некомерційне підприємство** “Кельменецька багатoproфiльна лiкарня” Кельменецької селищної ради Днiстрoвського району Чернiвецької облaстi
5. **Термін впровадження:** з квітня по червень 2021 року
6. **Загальна кількість спостережень** 22.
7. **Ефективність впровадження порівняно з критеріями, викладеними в джерелі інформації**

ПОКАЗНИКИ	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 20 %	На 20%

8. **Зауваження, пропозиції:** Впровадити визначення та корекцію вітаміну D в комплексне лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень.

“ *за червень* 2021 року

Відповідальний за впровадження
 Завідувач терапевтичного відділення



O.I. Кульчак

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор комунального
 некомерційного підприємства
 “Сокирянська лікарня”
 Сокирянської міської ради
 Андрійчук О.П.
 “___” 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** “Оцінка та корекція порушень кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень”.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, 58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. Федів Олександр Іванович, Лазарук Тетяна Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень / О.І.Федів, Т.Ю.Лазарук// Український журнал медицини, біології та спорту. 2021. Т.6, №1 (29): 96-100.
4. **Впроваджено в** комунальне некомерційне підприємство “Сокирянська лікарня” Сокирянської міської ради.
5. **Термін впровадження:** з квітня по червень 2021 року
6. **Загальна кількість спостережень** 20.
7. **Ефективність впровадження порівняно з критеріями, викладеними в джерелі інформації**

ПОКАЗНИКИ	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 20 %	На 20%

8. **Зауваження, пропозиції:** Впровадити визначення та корекцію вітаміну D в комплексне лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень.

“24” 06 20 21 року

Відповідальний за впровадження
 Завідувач терапевтичного відділення



S.I. Мороз



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор комунального некомерційного підприємства «Хмельницький обласний госпіталь ветеранів війни» Хмельницької обласної ради
Бочкарьова О.В.

“23” 06 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** “Оцінка та корекція порушень кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень”.
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, 58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. Федів Олександр Іванович, Лазарук Тетяна Юрївна.
- Джерело інформації:** Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень / О.І.Федів, Т.Ю.Лазарук// Український журнал медицини, біології та спорту. 2021. Т.6, №1 (29): 96-100.
- Впроваджено в** терапевтичне відділення комунального некомерційного підприємства «Хмельницький обласний госпіталь ветеранів війни» Хмельницької обласної ради
- Термін впровадження:** з квітня по червень 2021 року
- Загальна кількість спостережень** 20.
- Ефективність впровадження порівняно з критеріями, викладеними в джерелі інформації**

ПОКАЗНИКИ	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 20 %	На 19%

- Зауваження, пропозиції:** Впровадити визначення та корекцію вітаміну D в комплексне лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень.

“23” 06 2021 року

Відповідальний за впровадження
Завідувач терапевтичного відділення

А.М.Бартко

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар комунального
некомерційного підприємства

«НОВОСЕЛИЦЬКА ЛІКАРНЯ»

Новоселицької міської ради

Чернівецького району

Чернівецької області

Калараш В.О.

20__ р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** “Оцінка та корекція порушень кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень”.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, 58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. Федів Олександр Іванович, Лазарук Тетяна Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень / О.І.Федів, Т.Ю.Лазарук// Український журнал медицини, біології та спорту. 2021. Т.6, №1 (29): 96-100.
4. **Впроваджено в комунальне некомерційне підприємство «НОВОСЕЛИЦЬКА ЛІКАРНЯ»** Новоселицької міської ради Чернівецького району Чернівецької області
5. **Термін впровадження:** з березня по червень 2021 року
6. **Загальна кількість спостережень** 19.
7. **Ефективність впровадження порівняно з критеріями, викладеними в джерелі інформації**

ПОКАЗНИКИ	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 20 %	На 19%

8. **Зауваження, пропозиції:** Впровадити визначення та корекцію вітаміну D в комплексне лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень.

“ ” _____ 20__ року

Відповідальний за впровадження
Завідувач терапевтичного відділення

М.В.Калараш

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор комунального підприємства
 «Сторожинецька багатoproфільна
 лікарня інтенсивного лікування»
 Войцеховський О.Ф.
 “ _____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** “Оцінка та корекція порушень кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень”.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, 58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. Федів Олександр Іванович, Лазарук Тетяна Юріївна.
3. **Джерело інформації:** Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень / О.І.Федів, Т.Ю.Лазарук// Український журнал медицини, біології та спорту. 2021. Т.6, №1 (29): 96-100.
4. **Впроваджено в** комунальне некомерційне підприємство «Сторожинецька багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування».
5. **Термін впровадження:** з березня по червень 2021 року
6. **Загальна кількість спостережень** 16.
7. **Ефективність впровадження порівняно з критеріями, викладеними в джерелі інформації**

ПОКАЗНИКИ	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 20 %	На 18%

8. **Зауваження, пропозиції:** Впровадити визначення та корекцію вітаміну D в комплексне лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень.

“ _____ 20__ року

Відповідальний за впровадження
 Завідувач терапевтичного відділення



М.Г. Гуцуляк



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор комунального
некомерційного підприємства
“Київська міська клінічна лікарня
№18” Київської міської державної
адміністрації

Пилипченко Л.В.
“17” серпня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** “Оцінка та корекція порушень кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень”.
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, 58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. Федів Олександр Іванович, Лазарук Тетяна Юрївна.
- Джерело інформації:** Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень / О.І.Федів, Т.Ю.Лазарук// Український журнал медицини, біології та спорту. 2021. Т.6, №1 (29): 96-100.
- Впроваджено в** комунальне некомерційне підприємство “Київська міська клінічна лікарня №18” Київської міської державної адміністрації.
- Термін впровадження:** з березня по червень 2021 року
- Загальна кількість спостережень** 16.
- Ефективність впровадження порівняно з критеріями, викладеними в джерелі інформації**

ПОКАЗНИКИ	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 20 %	На 18%

- Зауваження, пропозиції:** Впровадити визначення та корекцію вітаміну D в комплексне лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень.

“17” 08 2021 року

Відповідальний за впровадження
Завідувач терапевтичного відділення

