

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

В'ЮН ТЕТЯНА ІВАНІВНА

УДК [616.12-008.331.1+616.37-002.2]-018.4-07(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОДУЛЯТОРІВ МІНЕРАЛЬНОЇ
ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ
ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ
ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

за спеціальністю 222 «Медицина»
спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ В'юн Т. І.

Науковий керівник: Пасієшвілі Людмила Михайлівна, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

В'юн Т. І. Прогностичне значення модуляторів мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (Внутрішні хвороби). – Харківський національний медичний університет, Харків, 2020.

Науковий керівник: Пасієшвілі Людмила Михайлівна, доктор медичних наук, професорка, завідувачка кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету.

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит (ХП) в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) шляхом визначення біохімічних маркерів мінеральної щільності кісткової тканини (кальцію сироватки крові, загальної кислої фосфатази, остеокальцину та тартратрезистентної кислої фосфатази) та поширеності поліморфізму генів лактази (LCT), вітаміну D (VDR) та фарнезилдифосфатсинтази (FDPS).

В роботі прийняло участь 110 пацієнтів з хронічним панкреатитом, який у 70 випадках перебігав у поєднанні з гіпертонічною хворобою (основна група). 40 осіб склали групу порівняння, до якої увійшли пацієнти на ізольований перебіг хронічного панкреатиту.

Групи були співставними за віком $33,2 \pm 2,1$ (основна) та $32,9 \pm 3,1$ років (порівняння) (критерій Манна-Уїтні, $U = 1110$, $p = 0,07$) і статтю (КХП, $\chi^2 = 0,251$, $df = 1$, $p = 0,874$). У основній групі співвідношення чоловіків та жінок було 27,1 % (19/70) та 72,9 % (51/70), у другій 30 % (12/40) та 70 % (28/40) відповідно. До контрольної групи увійшло 78 практично здорових осіб аналогічного віку та статі, що дозволило співставити отримані результати. В групі контролю кількість чоловіків склала 29,5 % (23/78), жінок – 70,5 %

(55/78). Анамнез ХП з інтерквартильним розмахом 4-7 (ІР) років, з медіальною тенденцією - 5 років. Анамнез ГХ з ІР - 4-8 років та медіальною тенденцією - 5 років. У 27 випадках ГХ передувала формуванню ХП, у 19 пацієнтів – дебютував ХП. Решта 24 пацієнта не змогли визначитися з попереднім захворюванням.

На підставі проведеного дослідження визначили особливості клінічної симптоматики при поєднаному перебігу ХП та ГХ. Більшість пацієнтів основної групи та групи порівняння за рівнем панкреатичної еластази-1 у калі мали середню ступінь тяжкості екскреторної недостатності підшлункової залози (43 – 61,4 % та 25 - 62,5 % відповідно). Легкий ступінь екскреторної недостатності спостерігався у 38,6 % та 37,5 % осіб відповідно. У більшості хворих основної групи 60,0 % (42/70) загострення ХП було зареєстровано більше 2 разів на рік, у зв'язку з чим їм проводилося стаціонарне лікування; у 17 хворих (24,3 %) – 1-2 рази на рік. 11 осіб (15,7 %) відзначали, що загострення відбувалося менш ніж 1 раз на рік. У групі порівняння у 50 % (20/40) хворих загострення відбувалося 1-2 раз на рік, у 27,5 % (11/40) менш ніж 1 раз на рік, та у 22,5 % (9/40) більше 2 разів на рік. Більша частина обох груп хворих (80,9 %) пов'язували виникнення загострення з порушенням дієти (прийом жирної, смаженої їжі, свіжої здоби, вживанням алкоголю та газованих напоїв). У результаті опитування було встановлено, що найбільш частими клінічними ознаками при загостренні ХП в обох групах були больовий та диспептичний синдроми, які мали різну локалізацію, інтенсивність, виразність, зони іррадіації та тривалість. Особливістю перебігу ХП на тлі ГХ були: підвищення артеріального тиску при загостренні панкреатиту, яке супроводжувалося больовим синдромом в 94,3 % (тупий помірний чи виражений довготривалий біль у лівому підребер'ї з іррадіацією до спини), а також скаргами церебрального характеру (головний біль, запаморочення, тимчасове порушення зору, шум у вухах), астено-невротичного (загальна слабкість, швидка стомлюваність, емоційна лабільність, підвищена дратівливість, порушення сну, почуття жару, пітливість) та кардіального характеру (кардіалгії, відчуття

«перебоїв» в діяльності серця, серцебиття, відчуття нестачі повітря, задишка). Частина пацієнтів визначала біль у ділянці серця, який мав типовий характер нападів стенокардії напруги. Тоді, як у групі з ізольованим ХП періодичний біль помірної чи вираженої інтенсивності реєструвався у 85 % пацієнтів і частіше локалізувався в обох підребір'ях. Правостороння іррадіація болю відмічалася при поєднанні ХП з біліарною патологією. Купірування абдомінального больового синдрому не завжди одночасно супроводжувалося нормалізацією гемодинаміки.

Аналіз частоти та характеру абсорбціометрично верифікованих порушень мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) показав, що у пацієнтів з сукупним перебігом ХП та ГХ кількість хворих з означеними порушеннями була більше, ніж у групі порівняння (23(32,9 %) проти 10(25 %) відповідно). При аналізі даних анамнезу і результатів хвилинного тесту встановлено, що в основній групі пацієнтів з переломами кісток в анамнезі було достовірно більше, ніж в групі порівняння (35(50 %) і 3(7,5 %) відповідно, КХП, $\chi^2=20,81$, $p < 0,01$). При денситометричному обстеженні порушення МЩКТ в основній групі дослідженні зустрічалися менш часто - 23 проти 35. Дана розбіжність є результатом особливості обстежуваного контингенту - молоді люди з рухливим способом життя. В той же час порівняння результатів хвилинного тесту та показників денситометрії виявило, що у пацієнтів з наявністю остеодепресії (як в основній групі, так і в групі порівняння) достовірно частіше спостерігалися низькоенергетичні переломи при наявності в анамнезі вказівок на переломи стегна у найближчих родичів або самого пацієнта: у 15 пацієнтів із 23 основної групи і у 2 пацієнтів із 4 групи порівняння (КХП, $\chi^2=5,7$, $p < 0,05$). Ці дані спонукали до подальшого дослідження показників кісткового метаболізму та генетичної детермінованості таких порушень у пацієнтів обох груп.

Дослідивши вміст показників метаболізму кісткової тканини (кальцію сироватки крові, загальної кислої фосфатази, тартратрезистентної кислої фосфатази, остеокальцину) у хворих на ХП, що перебігає на тлі ГХ – захворювань, які належать до кальційзалежних нозологій, встановили, що

зменшення вмісту загального кальцію сироватки крові як у пацієнтів основної групи ($2,32 \pm 0,01$ ммоль/л), так і групи порівняння ($2,50 \pm 0,01$) проти контролю - $2,62 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$). Показник іонізованого кальцію також набув нижчих за контроль ($1,23 \pm 0,01$ ммоль/л) величин - $1,16 \pm 0,01$ та $1,18 \pm 0,01$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$). Такі зміни в показниках фракцій кальцію крові призводили до збільшення кальцієвого коефіцієнту з $46,9 \pm 0,2\%$ до $49,8 \pm 0,2\%$ у осіб основної групи, при відсутності його коливання у пацієнтів на ізольований ХП ($47,0 \pm 0,3\%$) ($p < 0,05$). На нашу думку, зміни в обох фракціях кальцію сироватки крові без їх впливу на кальцієвий коефіцієнт у пацієнтів з ізольованим ХП, є результатом порушення всмоктування даного макроелементу в тонкому кишечнику, обумовленого порушенням процесів травлення. В такому разі розвиток мальдигестії також зменшує надходження вітаміну D, що посилює гіпокальціємію. Іони кальцію приймають участь в синтезі ферментів підшлункової залози, тобто при розвитку гіпокальціємії можна очікувати формування екзокринної недостатності органу. Поєднання ГХ та ХП – кальцій залежних захворювань - відбувається за рахунок кількісних та якісних змін основних фракцій кальцію, що провокує надходження кальцію з депо – кісткової тканини.

Одночасно при сукупному перебігу ХП та ГХ включаються інші механізми, які контролюють мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ). Дослідивши вміст остеокальцину в сироватці крові в обох групах встановили, що в групі хворих на ХП показник остеокальцину був вищим за норму у $57,5 \pm 7,8\%$ осіб, у $37,5 \pm 7,7\%$ пацієнтів вміст показника лежав у межах норми та у $5 \pm 5,2\%$ був нижчим за норму ($p = 0,05$). В групі з коморбідністю ХП та ГХ показник остеокальцину мав такі значення: підвищення вмісту мали $55,7\% \pm 5,9\%$ хворих (але в жодному випадку значного (кількакратного) перевищення не спостерігалось), у $38,6 \pm 5,8\%$ пацієнтів він знаходився у межах норми та у $5,7 \pm 2,8\%$ був відбувалося зменшення показника, рівень якого відображає процеси синтезу кістки.

Встановлено збільшення вмісту загальної кислої фосфатази (ЗКФ) як у

групі з ізольованим ХП у $95 \pm 3,4$ % пацієнтів, так і у 100% осіб в групі з коморбідністю ХП та ГХ. При дослідженні вмісту тартратрезистентної кислоти фосфатази (ТРКФ) у сироватці крові було встановлено її підвищення у хворих на ізольований ХП у 12 хворих та у 47 пацієнтів з поєднанням ХП і ГХ рівень ТРКФ склав $6,4 \pm 1,68$ Од/л. Рівень ТРКФ мав тенденцію до підвищення при збільшенні тривалості анамнезу поєднаної патології, а також залежав від статі пацієнта - дещо перевищував у жінок. Тобто, формування остеопенічних станів у пацієнтів з сукупним перебігом ХП і ГХ є результатом дисбалансу між уповільненим синтезом кісткової тканини (де зменшення надходження кальцію є найважливішим чинником) і збільшенням кісткової резорбції. Означені показники: кальцієвого обміну, остеокальцину, загальну кислоту фосфатазу, тартратрезистентну кислоту фосфатазу можна використовувати в якості маркерів метаболізму кісткової тканини.

У роботі доведено, що наявність остеопоротичних змін у пацієнтів з коморбідністю хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби може бути обумовлено поліморфізмом гена рецепторів вітаміну D. Встановлено, що переважна більшість хворих на ХП, обтяжений ГХ (51,4 %), мали генотип ВВ гена VDR, який асоційований з більш високим ризиком виникнення остеопорозу, що в 1,5 разів частіше реєструвався по відношенню до групи порівняння (35 %) та в 1,9 рази по відношенню до контролю (27,1 %), що дозволяє вважати наявність В-алелі означеного гена предиктором формування остеопенічних станів.

Отримано дані, що у пацієнтів з ХП доволі часто (57,5 % випадків) формується лактазна недостатність, що призводить до погіршення клінічної симптоматики, потребує корекції дієтичних рекомендацій та може сприяти формуванню ускладнень. При поєднанні ХП та ГХ кількість осіб з лактазною недостатністю збільшується (68,6 %), що можна розглядати як результат судинної дисрегуляції підшлункової залози внаслідок розвитку системної ендотеліальної дисфункції та хронічного спазму судин при ГХ. Розвиток лактазної недостатності у хворих на ХП в більшості випадків є наслідком

генетичних аберацій гена лактази, а саме, несприятливий генотип СС у групі ХП мали 55 % хворих та 55,7 % у групі ХП в сукупності з ГХ. Встановлено відмінності поліморфізму гена LCT між пацієнтами з ХП та пацієнтами з поєднанням ХП і ГХ ($\chi^2=26,16$, $df=4$, $p=0,00003$.) В такому разі у осіб з лактазною недостатністю, на нашу думку, можна очікувати зміни в показниках кальцієвого обміну (як результат обмеження надходження його з їжею), тобто формування остеопенічних станів. Незважаючи на те, що у хворих на ХП і при його поєднанні з ГХ відмічено збільшення осіб з С-алелем гена FDPS, проте даний поліморфізм гена не був підтверджений особливостями клінічного перебігу та залежністю формування остеопенічних станів від його поліморфізму. При зіставленні патологічних генотипів всіх трьох генів для загальної вибірки пацієнтів найбільшу кількість випадків склало поєднання патологічних алелів ВВ гена VDR, СТ гена LCT і СС гена FDPS - 38,9 %. Це значення мало статистично значимий характер ($\chi^2 = 9,06011$, $df = 4$, $p = 0,05$).

В даній дисертаційній роботі дослідження питання взаємовідношення між показниками біохімічних маркерів остеопорозу та поліморфізмом генів VDR, LCT та FDPS пов'язано з аналізом складних таблиць, що призводить до стрімкого зменшення обсягів виборок у кожному конкретному випадку та, як наслідок, унеможлиблює одержання статистично значущих результатів. У доказовій медицині такі дослідження відносять до категорії «описання серії випадків» та розглядають як наукове підґрунтя для подальшого розвитку ідеї дослідження.

На підставі визначення найбільш прогностично цінних маркерів остеопенічних станів розроблено науково-дослідний діагностичний алгоритм тактики ведення та прогнозування остеодефіциту у пацієнтів із сукупним перебігом ХП та ГХ, який включає визначення рівня загального та іонізованого кальцію, остеокальцину та ТРКФ, а також діагностику патологічних алелів генів VDR та LCT. Дані дослідження підтверджують ризик виникнення патологічних змін у кістковій тканині у хворих на ХП, поєднаний з ГХ, і ці показники можна розглядати як схему ранньої діагностики остеопоротичних станів у хворих з

данною патологією.

За матеріалами дисертації отримано *патент України на винахід*: В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ, винахідники; Харк. нац. мед. ун-т, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку остеопорозу при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Патент України UA 118636. 2019 лют. 11 ; *патент на корисну модель*: В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ, винахідники; Харк. нац. мед. ун-т, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку остеопоротичних станів при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Патент України UA 127055. 2018 лип. 10.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України: КНП «Міська багатoproфільна лікарня № 18» Харківської міської ради, КП «Криворізька міська клінічна лікарня КМР № 8», Університетська клініка Одеського національного медичного університету, філія ПрАТ «Приазовкурорт» клінічного санаторію «Великий Луг», КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Сумської міської ради.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія), остеопоротичні стани, біохімічні маркери мінеральної щільності кісткової тканини, ген лактази (LCT), ген вітаміну D (VDR) та ген фарнезилдіфосфатсинтази (FDPS).

SUMMARY

Vyun T. I. Prognostic value of bone mineral density modulators in patients with combined chronic pancreatitis and arterial hypertension. – Qualifying scientific paper on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in Specialty 222 – Medicine (Internal diseases). – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2020.

Supervisor: Pasieshvily Lyudmyla Mykhailivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Practice - Family Medicine and Internal Diseases, Kharkiv National Medical University.

The aim of the study was to improve the efficiency of diagnosis and prognosis of osteoporotic conditions in patients with chronic pancreatitis (CP) in combination with Essential Arterial Hypertension (AH) by determining biochemical markers of bone mineral density (serum calcium, total acid phosphatase, osteocalcin and tartrate-resistant acid phosphatase) and the prevalence of lactase gene polymorphism (LCT), vitamin D (VDR) and farnesyl diphosphate synthase (FDPS).

The study involved 110 patients with chronic pancreatitis, which in 70 cases was associated with hypertension (main group). 40 patients were included in the comparison group, which comprised patients with isolated course of chronic pancreatitis.

The groups were comparable by age at 33.2 ± 2.1 (main group) and 32.9 ± 3.1 years (comparison group) (Mann-Whitney test, $U = 1110$, $p = 0.07$) and gender (Pearson criterion, $\chi^2 = 0.251$, $df = 1$, $p = 0.884$). In the main group, the ratio of men and women was 27.1 % (19/70) and 72.9 % (51/70), in the second 30 % (12/40) and 70 % (28/40) respectively. The control group included 78 practically healthy persons of the same age and sex, which allowed us to compare the results obtained. In the control group, the number of men was 29.5 % (23/78), women – 70.5 % (55/78). The history of CP with an interquartile range of 4-7 (IR) years, with a median tendency of 5 years. The history of AH with IR of 4-8 years and a median tendency of 5 years. In 27 cases AH preceded the development of CP, CP debuted in 19 patients. The remaining 24 patients could not determine their previous disease.

The study showed features of clinical symptomatology in the combined course of CP and AH. Most patients in the main group and the comparison group according to the level of pancreatic elastase-1 in feces had an average severity of excretory pancreatic insufficiency (43-61.4 % and 25-62.5 %, respectively). A mild degree of impaired enzyme synthesis was observed in 38.6 % and 37.5 % of individuals, respectively. In the majority of patients in the main group 60.0 % (42/70) exacerbation of CP was registered more than 2 times a year, being the reason of their hospitalization; 17 patients (24.3 %) – 1-2 times a year. 11 patients (15.7 %) noted that exacerbation had occurred less than once a year. In the comparison group, 50 %

(20/40) patients had exacerbations 1-2 times a year, 27.5 % (11/40) less than once a year, and 22.5 % (9/40) more 2 times a year. The majority of the patients from both groups (80.9 %) associated exacerbation of their condition with faulty diet (eating fatty, fried foods, fresh pastries, drinking alcohol and fizzy drinks). The study showed that the most common clinical signs of exacerbation of CP in both groups were pain and dyspeptic syndromes, which had different localization, intensity, severity, areas of irradiation and duration. The patients with CP secondary to AH were found to have the following peculiarity: increased blood pressure with exacerbation of pancreatitis, accompanied by pain syndrome in 94.3 % (dull moderate or severe long-term pain in the left hypochondrium with irradiation to the back), as well as cerebral symptoms (headache, dizziness, temporary visual impairment, tinnitus), asthenic-neurotic (general weakness, rapid fatigue, emotional lability, increased irritability, sleep disturbance, burning sensation, sweating) and cardiac (cardialgia, arrhythmia, palpitation, sense of not getting enough air, dyspnea). Some patients identified pain in the heart region, typical for effort angina attacks. Whereas, in the group with isolated CP, periodic pain of moderate or pronounced intensity was recorded in 85 % of patients and more frequently localized in both subcostal areas. Right-sided irradiation of pain was noted in combined CP with biliary abnormalities. The relief of abdominal pain was not always simultaneously accompanied by normalization of hemodynamics.

Analysis of the frequency and nature of absorptiometrically verified bone mineral density disorders (BMD) showed that in patients with cumulative CP and AH the number of patients with identified disorders was greater than in the comparison group (23 (32.9%) vs. 10 (25%) respectively). When analyzing the anamnesis data and the results of the minute test, it was found that in the main group of there were significantly more patients with a history of bone fractures than in the comparison group (35 (50%) and 3 (7.5%), respectively, Pearson criterion, $\chi^2 = 20.81$, $p < 0.01$). At densitometric examination BMD disorders in the main group of the study were less common - 23 vs. 35. This discrepancy is the result of the peculiarities of the surveyed contingent - young people with a sedentary lifestyle. At the same time, a

comparison of the results of the minute test and densitometry revealed that patients with osteodepression (both in the main group and in the comparison group) were significantly more likely to have low-energy fractures with a history of indications for hip fractures in close relatives or the patient : in 15 patients from 23 of the main group and in 2 patients from 4 of comparison group (Pearson criterion, $\chi^2 = 5.7$, $p < 0.05$). These data prompted further study of bone metabolism and genetic determinism of such disorders in patients of both groups.

Assessment of the content of bone metabolism indices (serum calcium, total acid phosphatase, tartrate-resistant acid phosphatase, osteocalcin) in patients with CP secondary to AH, the diseases belonging to calcium-dependent conditions, found that the decrease in total serum calcium in patients of the main group (2.32 ± 0.01 mmol/l) and the comparison group (2.50 ± 0.01) against the control - 2.62 ± 0.03 mmol/l ($p < 0.05$). The ionized calcium index also acquired values lower than the control (1.23 ± 0.01 mmol/l) - 1.16 ± 0.01 and 1.18 ± 0.01 mmol/l, respectively ($p < 0.05$). Such changes in the parameters of blood calcium fractions led to an increase in the calcium ratio from $46.9 \pm 0.2\%$ to $49.8 \pm 0.2\%$ in the main group, in the absence of its fluctuations in patients with isolated CP ($47.0 \pm 0.3\%$) ($p < 0.05$). In our opinion, changes in both fractions of serum calcium without their effect on the calcium ratio in patients with isolated CP, are the result of impaired absorption of this macronutrient in the small intestine due to impaired digestion. In this case, the development of maldigestion also reduces the intake of vitamin D, which exacerbates hypocalcemia. Calcium ions are involved in the synthesis of pancreatic enzymes, i.e. the development of hypocalcemia can result in the formation of exocrine insufficiency of the organ. The combination of CP and AH - calcium-dependent diseases - is due to quantitative and qualitative changes in the main fractions of calcium, which provokes the influx of calcium from the depot - bone tissue.

At the same time, other mechanisms that control bone mineral density (BMD) are involved in the combined course of CP and AH. Examining the content of osteocalcin in serum in both groups it was found that in the group of patients with CP the osteocalcin index was higher than normal in $57.5 \pm 7.8\%$ of people, in $37.5 \pm$

7.7% of patients the indicator was within normal limits and in $5 \pm 5.2\%$ was lower than normal ($p = 0.05$). In the group with comorbidity of CP and AH, the osteocalcin index had the following values: $55.7\% \pm 5.9\%$ of patients had an increase in the content (but in no case a significant (multiple) excess was observed), in $38.6 \pm 5.8\%$ of patients it was within normal limits and in $5.7 \pm 2.8\%$ there was a decrease in the index, the level of which reflects the processes of bone synthesis.

An increase in the content of total acid phosphatase (TAP) was found both in the group with isolated CP in $95 \pm 3.4\%$ of patients and in 100% of people in the group with comorbidity of CP and AH. In the study of the content of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) in the serum of patients with isolated CP it was found the increase of it in 12 patients to 6.1 ± 1.65 IU/l with the control value of $- 0.9 \pm 0.15$ IU. In 47 patients with a combination of CP and AH, the level of TRAP was 6.4 ± 1.68 U/l. The level of TRAP tended to increase with increasing duration of history of combined pathology, and it is also depended on the sex of the patient - slightly higher in women. That is, the formation of osteopenic conditions in patients with a combined course of CP and AH is the result of an imbalance between slow bone synthesis (where a decrease in calcium intake is the most important factor) and an increase in bone resorption. Found indicators: calcium metabolism, osteocalcin, total acid phosphatase, tartrate-resistant acid phosphatase can be used as markers of bone metabolism.

The study proved that the presence of osteoporotic changes in patients with comorbidity of chronic pancreatitis and Arterial Hypertension may be caused by vitamin D receptor gene polymorphism. Patients with chronic pancreatitis and Arterial Hypertension mainly include persons with unfavorable BB-genotype (51.4 %) of VDR gene, which is associated with a higher risk of osteoporosis, which was 1.5 times more often registered in relation to the comparison group (35%) and 1.9 times in relation to the control (27.1%), which allows us to assume the presence of the B-allele of the specified gene as a predictor of the formation of osteopenic conditions.

The study showed that patients with CP often (57.5 % of cases) develop lactase

deficiency, which leads to worsening of clinical symptoms and requires correction of dietary recommendations and can contribute to the formation of complications. In comorbidity of CP and AH, the number of persons with lactase deficiency increases (68.6 %), which can be considered as a result of vascular dysregulation of the pancreas due to the development of systemic endothelial dysfunction and chronic vascular spasm in AH. The development of lactase deficiency in patients with CP in most cases is a consequence of genetic aberrations of the lactase gene, namely, the unfavorable CC genotype, in the group of CP it was found in 55% of patients and 55.7% in the group of CP in combination with AH. Differences in LCT gene polymorphism between patients with CP and patients with a combination of CP and AH ($\chi^2 = 26.16$, $df = 4$, $p = 0.00003$). In this case, patients with lactase deficiency can expect changes in calcium metabolism (as a result of limiting their intake of food), i.e. the formation of osteopenic conditions. Despite the fact that among patients with CP and in its comorbidity with AH, there are more individuals with the C-allele of the FDPS gene, this gene polymorphism was not confirmed by the peculiarities of the clinical course and the dependence of osteopenic states formation on its polymorphism. Comparison of pathological genotypes of all three genes for the total sample of patients showed that the highest number of cases was the combination of pathological BB-alleles of the VDR gene, CT gene LCT and CC gene FDPS – 38.9 %. This value was statistically significant ($\chi^2 = 9.06011$, $df = 4$, $p = 0.05$).

In this dissertation, the study of the relationship between biochemical markers of osteoporosis and polymorphism of the VDR, LCT, and FDPS genes is associated with the analysis of complex tables, which leads to a rapid decrease in sample volumes in each case and, consequently, renders statistical significance of findings impossible. In evidence-based medicine, such studies fall into the category of “case series descriptions” and are considered as a scientific basis for the further development of the research idea.

On the basis of determining the most valuable prognostic markers of osteopenic conditions, a diagnostic algorithm for predicting the development of osteoporosis in patients with CP and AH has been developed, which includes determining the level of

total and ionized calcium, osteocalcin and tartrate-resistant acid phosphatase, as well as diagnosis of abnormal alleles of the VDR and LCT genes. The study confirms the risk of pathological changes in bone tissue in patients with chronic pancreatitis associated with Arterial Hypertension, and can be considered as a scheme for early diagnosis of osteoporotic conditions in patients with this abnormality.

Based on the materials of the dissertation, the *patent of Ukraine for inventions*: Viun TI, Pasieshvili LM, inventor; Kharkiv National Medical University, assignee. A method for predicting the risk of osteoporosis in comorbid chronic pancreatitis and arterial hypertension. Patent of Ukraine UA 118636. 2019 Feb 11 ; and *Utility Model Patent*: Viun TI, Pasieshvili LM, inventor; Kharkiv National Medical University, assignee. A method for predicting the risk of osteoporotic conditions in comorbid course of chronic pancreatitis and arterial hypertension. Patent of Ukraine UA 127055. 2018 July 10.

The main provisions and conclusions of the dissertation were implemented in the practice of medical and preventive institutions of Ukraine: Municipal Non-profit Institution “City Multidisciplinary Hospital No. 18” of Kharkiv City Council, Municipal Institution “Kryvyi Rih City Clinical Hospital No. 8” of Kryvyi Rih City Council, University Clinic of Odessa National Medical University, branch of Private Joint Stock Company “Priazovkurort” of the clinical sanatorium “Velikiy Luh”, Municipal Non-profit Institution “Central City Clinical Hospital” of Sumy City Council.

Key words: chronic pancreatitis, Essential Arterial Hypertension, osteoporotic conditions, biochemical markers of bone mineral density, lactase gene (LCT), vitamin D gene (VDR) and farnesyl diphosphate synthase gene (FDPS).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Показники ефективності диспансерного нагляду хворих з поєднанням хронічного панкреатиту і артеріальної гіпертензії. Здобутки клініч. і експеримент. медицини. 2017;2(30):145-6. doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7738.
2. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ, Лазуткіна ОА. Асоціація метаболічних і генетичних маркерів у ризику розвитку остеопенічних станів при поєднанні хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби. Здобутки клініч. і експеримент. медицини. 2018;2(34):81-85. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8585.
3. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Вплив поліморфізму гена рецепторів вітаміна D на виразність остеопенічного синдрому у пацієнтів на хронічний панкреатит з супутньою гіпертонічною хворобою. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2018;3(2):114-9. doi: 10.26693/jmbs03.02.114.
4. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Взаємозв'язок поліморфізму гена лактази з перебігом хронічного панкреатиту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Сучасна гастроентерологія. 2018;1(99):20-6.
5. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ. Приоритеты диагностического поиска остеопенических состояний у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Сучасна гастроентерологія. 2018;3(101):14-20. doi: 10.3978/MG-2018-3-14.
6. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ. Диагностическая роль биохимических маркеров костного метаболизма и гена FDPS в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Наука и здравоохранение (Казахстан). 2018;4(20):5-21.
7. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Хромосомные aberrации как возможный механизм ранних осложнений при сочетанном течении хронического панкреатита и гипертонической болезни. Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. 2018;(9):64-8. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-64-68.

8. В'юн ТІ. Механізми реалізації остеопенічних станів у пацієнтів із сукупним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби. Вестник клуба панкреатологов. 2018;4(41):36-41.

9. Viun T, Pasiashvili LM. Pathogenetic links of the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease and their role in the formation of complications. Georgian Medical News. 2018;10(283):81-4.

10. В'юн ТІ, Пасиешвили ЛМ. Диагностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Вестник клуба панкреатологов. 2019;2(43):52-9. doi: 10.33149/vkr.2019.02.08

11. Viun T, Pasiashvili LM. Genetic determinants of osteoporotic risk in calcium-dependent diseases - chronic pancreatitis and hypertensive disease. Inter collegas. 2019;6(1):43-9. doi: 10.35339/ic.6.1.

12. В'юн ТІ. Кореляційні зв'язки між клініко-анамнестичними характеристиками та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини з коморбідністю хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Укр. терапевт. журн. 2019;3:47-52. doi: 10.30978/UTJ2019-3-47.

13. Pasiashvili LM, Viun TI, Viun S. Biochemical and genetic characteristics of secondary osteoporosis in patients with combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease. The scientific heritage. 2019;40(2):35-41.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

14. В'юн Т.І. Особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєданого з артеріальною гіпертензією. В: Медицина III тисячоліття. Зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів; 2018 січ. 22-24; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2018. с. 92-3.

15. В'юн ТІ, Лазуткина ЕА. Артериальная гипертензия как возможный фактор формирования осложнений у больных хроническим панкреатитом. В: Університетська клініка: патологія судин з позицій поліпрофільного підходу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2018 берез. 16; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2018. с. 22-24.

16. Viun T. Diagnostic opportunities of tartratresistant acid phosphatase in comorbidity of hypertensive disease and chronic pancreatitis. In: ISIC-2018. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists. Abstract book; 2018 May 23-25; Kharkiv. Kharkiv: KNMU; 2018. p. 137-8.

17. Вьюн ТИ. Диагностические возможности тартратрезистентной кислой фосфатазы при коморбидности гипертонической болезни и хронического панкреатита. В: Многопрофильная больница: проблемы и решения. Материалы XXI Всерос. науч.-практ. конф.; 2018 май 25-26; Ленинск-Кузнецкий. Кемерово: ООО «Примула»; 2018. с. 181-2.

18. Вьюн ТИ, Лазуткина ЕА. Диагностическая роль остеокальцина в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и артериальной гипертензией [тези доп.]. В: X Конгресс Ассоциации кардиологов и V Съезд терапевтов Республики Казахстан, IX Конгресс Ассоциации кардиологов Тюркского мира, посвященные 40-летию Алма-Атинской декларации ВОЗ по ПМСП; 2018 июнь 5-8; Алматы, Казахстан. Терапевт. вестн. 2018: Спец. вып. 1(47):43.

19. В'юн ТІ, Лазуткіна ОА, Пасієшвілі ЛМ. Порушення синтезу кісткової тканини як результат поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного панкреатиту [тези доп.]. В: XIX Національний конгрес кардіологів України; 2018 верес. 26-28; Київ. Укр. кардіолог. журн. 2018; Дод. 1:11-12.

20. В'юн Т. Визначення тартратрезистентної кислій фосфатази у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби для ранньої діагностики остеопоротичних станів. В: Медицина III тисячоліття. Зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів; 2019 січ. 30-31; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2019. с. 95-6.

21. Вьюн ТИ. Маркеры формирования остеопенических состояний при сочетании хронического панкреатита и гипертонической болезни. In: The Third International scientific congress of scientists of Europe. Proceedings of the III International Scientific Forum of Scientists "East-West"; 2019 Jan 11; Vienna,

Austria. Vienna: Premier Publishing s.r.o.; 2019. p. 429-36.

22. В'юн ТІ, Лазуткіна ОА. Спосіб діагностики остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит поєданого з гіпертонічною хворобою. В: Пасієшвілі ЛМ, ред. Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2019 берез. 14; Харків, Україна. Харків: Стиль-Іздат; 2019. с. 28-30.

23. Viun TI. Diagnosis of osteoporotic conditions in patients with combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease by determination of tartrate-resistant acid phosphatase. В: Фадєєнко ГД, ред. Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю від дня народж. акад. ЛТ. Малої; 2019 квіт. 11-12; Харків. Харків: ДУ «Нац. ін-т терапії ім. ЛТ Малої НАМН України»; 2019. с. 301.

24. В'юн ТІ. Роль остеокальцину в оцінці вторинного остеопорозу у пацієнтів з хронічним панкреатитом та артеріальною гіпертензією. В: Медицина III тисячоліття. Зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів; 2019 січ. 30-31; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2019. с. 116-7.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

25. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ, винахідники; Харк. нац. мед. ун-т, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку остеопоротичних станів при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Патент України UA 127055. 2018 лип. 10.

26. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ, винахідники; Харк. нац. мед. ун-т, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку остеопорозу при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Патент України UA 118636. 2019 лют. 11.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	33
1.1. Сучасний погляд на патогенез гіпертонічної хвороби. Роль іонів кальцію та вітаміну D в формуванні та перебігу захворювання.....	33
1.2. Патогенетичні ланки хронічного панкреатиту. Роль макроелементів та генетичних складових в розвитку та перебігу хронічного панкреатиту.....	37
1.3. Кальцієвий дисбаланс як можливий механізм прогресування та розвитку ускладнень при поєднанні хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби	45
1.4. Генетичні складові патогенезу хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби; предиктори ризику виникнення ускладнень при їх поєднанні.....	47
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	55
2.1. Загальна характеристика обстеженого контингенту хворих	55
2.2. Методи обстеження хворих.....	67
2.3. Статистична обробка результатів дослідження	80
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	82
3.1. Стратифікація остеопоротичного ризику за вмістом маркерів кісткового ремоделювання (загальний та іонізований кальцій крові, остеокальцин, загальна кисла фосфатаза, тартратрезистентна кисла фосфатаза) у пацієнтів з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби	82
3.2. Роль поліморфізму гена рецепторів вітаміну D у клінічних проявах поєданого перебігу хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби	91
3.3. Поліморфні варіації гена лактази (LCT) та гена фарнезилдифосфатсинтази (FDPS) та їх асоціація у хворих з коморбідним	

перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби	97
3.4. Частота інсерційно-делеційного поліморфізму генів VDR, LCT і FDPS та їх асоціація з перебігом захворювання за умов коморбідності хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби.	102
3.5. Взаємозв'язок клінічної симптоматики, параметрів біохімічних маркерів остеопорозу та поліморфізму генів VDR, LCT і FDPS у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби	105
3.6. Науково-дослідний діагностичний алгоритм прогнозування розвитку остеопорозу в хворих на хронічний панкреатит та гіпертонічну хворобу....	114
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	118
ВИСНОВКИ.....	136
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	140
Додаток А Список опублікованих праць за темою дисертації	166
Додаток Б.....	170

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АКТГ	–	адрено-кортикотропний гормон
АТ	–	артеріальний тиск
ЕКГ	–	електрокардіографія
ІР	–	інтерквартильний розмах
ІАП-1	–	інгібітор активатора плазміногена-1
ІЛ	–	інтерлейкін
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ГХ	–	гіпертонічна хвороба
ЗСН	–	зовнішньосекреторна недостатність
КТ	–	комп'ютерний томограф
КФ	–	кісткова фосфатаза
ЛН	–	лактозна непереносимість
МЦКТ	–	мінеральна щільність кісткової тканини
ОК	–	остеокальцин
ОП	–	остеопороз
ПЗ	–	підшлункова залоза
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
ПКТ	–	пik кісткової тканини
ПОЛ-АОС	–	перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантна система
ПТГ	–	паратиреоїдний гормон
СФСКТ	–	структурно-функціональний стан кісткової тканини
ТРКФ	–	тартратрезистентна кисла фосфатаза
ХП	–	хронічний панкреатит
ЧСС	–	частота серцевих скорочень

Ca ²⁺	–	іон кальцію
CFTR	–	ген регулятор трансмембранної провідності при муковісцидозі
DEXA	–	двухенергетична рентгенівська абсорбціометрія
FDPS	–	ген фарнезилдифосфатсинтази (с.IVS1 T-99G)
LCT	–	ген лактази (-13910T>C)
NO	–	оксид азоту
PRSS1	–	ген Kazal типу 1
SPINK1	–	ген катіонного трипсину
TAP	–	трипсиноген
VDR	–	ген рецепторів вітаміну D (BsmI с.IVS7 G>A)
W	–	індекс WOMAC

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. На теперішній час доволі часто в спеціалізованій медичній літературі використовується термін «коморбідні захворювання» або стани (comorbid diseases, comorbid conditions), що пов'язано з переважанням осіб з сукупним перебігом найбільш розповсюджених та соціально-значущих хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів [1]. Така зацікавленість медичної спільноти до поєданого перебігу захворювань має декілька причин. По-перше, коморбідність захворювань утруднює визначення передуючого на даному етапі захворювання, тобто потребує визначення провідних ланок патогенезу у такому випадку. По-друге, при поєднанні патологічних станів оговорюється можливість використання лікарських засобів, які можна поєднувати. По-третє, поєднаний перебіг захворювань може сприяти значному прогресуванню кожного з них, подовженню періоду загострення процесу та формуванню ускладнень.

Серед захворювань, які можуть доволі часто поєднуватися між собою, потребують розробки плану діагностичних і лікувальних заходів та мають негативний вплив на формування ускладнень є хронічний панкреатит та гіпертонічна хвороба.

Хронічний панкреатит (ХП) - поліетіологічне запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ), що має схильність до рецидивування та прогресування, характеризується поступовим заміщенням ацинарної та острівкової тканини, що призводить у подальшому до розвитку екзокринної та ендокринної недостатності органу різного ступеня вираженості [2]. За статистичними викладками ХП є одним з найбільш розповсюджених захворювань гастроентерологічного профілю [3]. Його визначають у 10,5 % пацієнтів із захворюваннями органів травлення; при цьому доволі часто мова йде про його первинно-хронічний перебіг з частими рецидивами [4].

У країнах Європи захворюваність на ХП складає 4-8 випадків на 100 тисяч населення на рік, а поширеність – 20-200 випадків. У Німеччині нараховується

понад 20 тисяч пацієнтів з ХП, у Росії – понад 60 тисяч хворих [5,6]. В Україні рівень захворюваності патологією підшлункової залози в 2012 р. склав 226 випадків на 100 тис. населення та поширеність – 2471 на 100 тис. [7]. За останні 20 років показники захворюваності та розповсюдженості ХП зросли на 49,9 % і 71,3 % відповідно. Хворі на ХП складають 25 % серед усіх осіб, які звертаються до гастроентерологічних кабінетів поліклінік нашої країни; в спеціалізованих стаціонарах ці пацієнти займають 9–12 % ліжок [8]. Таку різницю в кількості хворих на ХП в Україні та в інших країнах пов'язують з декількома моментами: гіпердіагностикою при встановленні діагнозу, яка виникає при проведенні ультразвукового або комп'ютерного дослідження; зловживання алкоголем, що є однією з основних причин розвитку ХП, розповсюдженістю вірусної інфекції (цитомегаловірус, вірус Епштейн-Барр, вітряної віспи тощо) та незбалансованим харчуванням [9].

Є доведеним, що майже у 40 % пацієнтів на ХП виникає екзокринна недостатність органу та в 50 % - цукровий діабет [10]. Серед хворих на ХП у 30 % випадків розвиваються ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної зони, тромбоз у системі портальної вени, стеноз холедоха або дванадцятипалої кишки тощо), серед яких летальність складає 5,1 % [11].

В той же час багатьма практикуючими лікарями відзначається виникнення труднощів на первинному етапі діагностики, що обумовлено атиповим перебігом патологічного процесу з раннім розвитком ускладнень (до 30 %), низькою ефективністю лікувальних заходів та високою частотою поєднання з іншими захворюваннями, які нівелюють прояви ХП [12].

Значна розповсюдженість хвороби, тривалий характер перебігу, схильність до частого рецидивування та виникнення його у осіб молодого віку сприяють частому поєднанню ХП з іншими захворюваннями внутрішніх органів [13].

Іншою соціально-значимою хворобою суспільства є есенціальна артеріальна гіпертензія. Гіпертонічна хвороба (ГХ) посідає одне з перших місць у світі в структурі захворюваності населення розвинутих країн. У загальній

популяції поширеність ГХ становить від 20 % до 45 %. Очікується, що у 2025 році у світі кількість хворих на ГХ зросте на 60 % і сягне 1,56 млрд. осіб [14]. У звітах NHANES показано, що в період з 2007 по 2010 роки у США, незважаючи на терапевтичні заходи при наявності ГХ, у 50 % гіпертензивних пацієнтів не досягаються цільові рівні артеріального тиску (АТ) [15]. Такі негаразди науковці пояснюють тим, що спостерігається лікарська інерція та низька відданість лікуванню, а головна запорака покращення стану – спрощення режиму дозування за рахунок фіксованих комбінацій [12].

У нашій країні проблема розповсюженості ГХ має загрозливий характер: 32,2 % населення страждає на ГХ [16,17]. За даними офіційної статистики у 2016 році в Україні поширеність ГХ становила 47,3 % серед чоловіків та 46,3 % - серед жінок [18]. У 27 % осіб, які звертаються до заходів охорони здоров'я, реєструють підвищений АТ [19,20].

Серед пацієнтів з ГХ патологія системи органів травлення виявлена у 62,35 %, з-поміж останніх ХП зустрічається у 28,0 % випадків [21].

Виникнення ГХ пов'язують з передумовами, які на певному етапі поєднують несприятливі генотипічні та фенотипічні відносини. Генетичні маркери, які можуть оказувати вплив на кров'яний тиск, визначено доволі багато, але ні один з них не обумовлює усю різноманітність клінічних проявів захворювання. Найбільш вивченими з них є гени ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) та оксиду азоту, доведено їх вплив на судинну систему [22].

Серед фенотипічних передумов формування ГХ розглядають: спосіб життя, хронічний стрес, наявність хибних звичок (куріння та зловживання алкоголю), незбалансоване харчування, низьку фізичну активність, надмірне вживання кофеїну та дефіцит вітаміну D [23,24]. Тобто, наведені фактори ризику ГХ в більшості своїй можна розглядати як етіологічні фактори ХП. Таким чином, поєднання ХП і ГХ може бути не тільки наслідком їх великої розповсюженості, але й подібних етіопатогенетичних ланок. При цьому спільними механізмами їх перебігу можна розглядати: системне ураження судин з формуванням ендотеліальної дисфункції, однією з ланок якої є взаємодія про-

та протизапальних імунних механізмів; порушення клітинної мембрани як внаслідок змін у складі жирних кислот, так і дисбалансу процесів ПОЛ-АОС (перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантна система); кальційзалежний механізм їх перебігу (калій-натрій-кальцієвий насос при ГХ та синтез ферментів та гормонів у підшлунковій залозі (ПЗ) в присутності іонів кальцію); вітамінний дисбаланс (нестача вітаміну D внаслідок порушення надходження і всмоктування) [23,25]. У такому разі можна припустити, що односпрямовані патогенетичні ланки при коморбідності ХП та ГХ можуть посилюватися та сприяти виникненню ускладнень. В якості такого несприятливого сукупного перебігу розглядають остеопоротичні стани [25].

Остеопороз (ОП) є найбільш поширеним метаболічним захворюванням, що проявляється порушенням якості кісткової тканини і підвищеним ризиком переломів. Він займає лідируючі позиції в структурі захворюваності і смертності в усьому світі. Ще нещодавно остеопенічні стани розглядали як фактор вікових змін, пов'язаний зі зменшенням синтезу статевих гормонів, то на теперішній час їх виникнення спостерігається у осіб молодого віку з різними захворюваннями та станами, серед яких передують хвороби ендокринної системи, шлунково-кишкового тракту, ревматичні захворювання, дефіцитні стани, обумовлені нестачею кальцію та вітаміну D в їжі тощо [26,27].

Поєднання ХП і ГХ відбувається на тлі структурних і генетичних змін, тобто спільність окремих ланок патогенезу може обумовлювати обтяжений перебіг обох захворювань, що зумовлює необхідність розробки системного підходу до ведення таких хворих.

Однак, залишаються нез'ясованими деякі питання коморбідності ХП та ГХ, а саме: при яких умовах можна очікувати формування вторинного остеопорозу; як часто виникає дане ускладнення; коли потрібно проводити скринінг на остеопоротичні стани; які генетичні та біохімічні маркери можуть бути в нагоді при встановленні остеопорозу? Означені питання стали підставою для проведення даної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Клінічні, метаболічні та імунні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів у хворих різного віку з патологією опорно-рухової системи та шляхи їх медикаментозної корекції» (номер держреєстрації 0113U002270).

Матеріали клінічного дослідження були розглянуті на засіданні комісії з біоетики «Харківського національного медичного університету» (протокол № 6 від 02.10.2019 р.). Члени комісії дійшли узгодженої думки, що протокол дослідження, процедура залучення та інформування учасників дослідження відповідають біоетичним нормам та правилам, прийнятим міжнародним співтовариством та українським законодавством; проведене дослідження відповідає сучасним етичним нормам та принципам проведення клінічних досліджень.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом визначення біохімічних маркерів мінеральної щільності кісткової тканини (кальцію сироватки крові, загальної кислої фосфатази, остеокальцину та тартратрезистентної кислої фосфатази) та поширеності поліморфізму генів лактази (LCT), рецепторів вітаміну D (VDR) та фарнезилдифосфатсинтази (FDPS).

Для досягнення мети дослідження були встановлені наступні завдання.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості клінічної симптоматики при поєднаному перебігу хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби.

2. Дослідити вміст показників метаболізму кісткової тканини (кальцію сироватки крові, загальної кислої фосфатази, тартратрезистентної кислої фосфатази, остеокальцину) у хворих на хронічний панкреатит, що перебігає на

тлі гіпертонічної хвороби.

3. Визначити поширеність поліморфізму генів-кандидатів остеопротичних змін – лактази, рецепторів вітаміну D та фарнезилдифосфатсинтази у пацієнтів з коморбідністю хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби.

4. Установити наявність кореляційних зв'язків між біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини та поліморфізмом генів – маркерів остеопорозу у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби.

5. На підставі визначення найбільш прогностично цінних маркерів остеопенічних станів розробити науково-дослідний діагностичний алгоритм тактики ведення та прогнозування остеодефіциту в хворих на хронічний панкреатит та гіпертонічну хворобу.

Об'єкт дослідження: остеопенічні стани при поєднанні хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби.

Предмет дослідження: клінічна симптоматика, показники біохімічних маркерів остеопорозу (загального та іонізованого кальцію сироватки крові, загальної кислої фосфатази, остеокальцину та тартратрезистентної кислої фосфатази), поліморфізм генів LCT, VDR і FDPS.

Методи дослідження: стандартизовані загальноклінічні, біохімічні, генетичні, інструментальні та статистичні. Структурно-функціональний стан ПЗ оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД); екскреторну функцію - шляхом визначення фекальної панкреатичної еластази-1. Тест-набір для імуноферментного аналізу (ІФА) калу для визначення панкреатичної еластази-1 за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1-ELISA. Діагностику ГХ проводили за рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESH) (2018) та рекомендацій робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ (2019) з урахуванням класифікації ступеня та стадії ГХ, ризику ГХ (стратифікація ризику для оцінки прогнозу ГХ). До роботи залучались хворі з підтвердженим діагнозом ГХ II стадії, проводили

вимірювання АТ у стандартних умовах на обох руках та реєстрували ЕКГ в 12-ти відведеннях.

Оцінку спрямованості змін метаболізму кісткової тканини здійснювали шляхом аналізу стану кальцієвого обміну за допомогою визначення іона Са в сироватці крові - біохімічний метод (набір реактивів PLIVA-Lachema, Чехія). Іонізований кальцій сироватки крові розраховували за формулою Д.І.Міцури. Визначення вмісту остеокальцину в сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем «IDS» виробництва фірми «ELISA» (США) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). Активність загальної кислої фосфатази (ЗКФ) визначали кінетичним методом з використанням α -нафтілфосфата за допомогою комерційної тест-системи фірми DAC-SpectroMed (Молдова) на біохімічному аналізаторі LabLine-80 (Австрія). Активність тартратрезистентної кислої фосфатази (ТРКФ) встановлювали кінетичним методом з використанням натрію тартрату за допомогою комерційної тест-системи фірми DAC-SpectroMed (Молдова) на біохімічному аналізаторі LabLine-80 (Австрія). Дослідження рівня людського рецептора вітаміну D (VDR), рівня лактази (LCT) та рівня фарнезилдифосфатсинтази людини (FDPS) в сироватці крові пацієнтів проводили методом ІФА з використанням комерційних тест-систем «Human VDR ELISA KIT», «Human LCT ELISA KIT» та «Human FDPS ELISA KIT» відповідно фірми «Human» (Німеччина). Мінеральну щільність кісткової тканини вивчали за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA). Отримані дані оброблювалися статистично за допомогою програмного середовища «STATISTICA».

Наукова новизна отриманих результатів. За результатами комплексного обстеження хворих встановлено особливості клінічного перебігу хронічного панкреатит у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Уточнено та доповнено наукові дані щодо діагностичної цінності досліджень вмісту показників метаболізму кісткової тканини (загального та іонізованого кальцію сироватки крові, загальної кислої фосфатази, тартратрезистентної кислої фосфатази,

остеокальцину) у хворих на ХП, що перебігає на тлі ГХ.

Встановлена поширеність поліморфізму генів-кандидатів LCT, VDR та FDPS, зміни в яких визначають схильність до формування остеопенічних станів. Проведено вивчення кореляційних зв'язків між біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини та поліморфізмом генів – маркерів остеопорозу – у хворих з поєднаним перебігом ХП та ГХ, що дає змогу прогнозувати формування остеопоротичних станів. На підставі визначення найбільш прогностичних маркерів мінеральної щільності кісткової тканини розроблено науково-дослідний діагностичний алгоритм прогнозування розвитку вторинного остеопорозу у хворих на ХП та ГХ.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано, розроблено та верифіковано алгоритм прогнозування порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (остеопенії, остеопорозу) в осіб молодого віку з хронічним панкреатитом, що перебігає в поєднанні з гіпертонічною хворобою, із урахуванням клінічних та генетичних факторів.

Визначення поліморфізму генів VDR, LCT та FDPS у обстежених пацієнтів дозволяє підвищити якість прогнозування та ранню діагностику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини, що може бути використано лікарями практичної ланки охорони здоров'я для розробки заходів індивідуальної профілактики та удосконалення комплексного лікування остеопоротичних станів в осіб молодого віку з ХП та ГХ.

Визначення рівнів біохімічних маркерів остеопорозу (загального та іонізованого кальцію, загальної кислої фосфатази, тартратрезистентної кислої фосфатази, остеокальцину) у сироватці крові дозволяє лікарям-терапевтам, ревматологам та сімейним лікарям удосконалити клінічний моніторинг ранніх проявів остеопоротичних станів та використовувати ці дані у якості індикатора ефективності лікування у системі індивідуального прогнозування перебігу захворювань.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у практику відділень КНП «Міська багатопрофільна лікарня № 18» Харківської міської ради, КП

«Криворізька міська клінічна лікарня КМР № 8», Університетська клініка Одеського національного медичного університету, філія ПрАТ «Приазовкурорт» клінічного санаторію «Великий Луг», КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Сумської міської ради.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто визначено напрямок дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук за темою роботи, розроблено дизайн дослідження; проведено набір хворих, їх клінічне обстеження, проаналізовано результати лабораторних та інструментальних досліджень. Самостійно підготовлена база даних, виконана статистична обробка та аналіз результатів дослідження. Особисто здобувачем було проведено узагальнення отриманих даних, формулювання висновків і практичних рекомендацій, здійснено впровадження результатів у практичну діяльність закладів охорони здоров'я та навчальний процес.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були оприлюднені в матеріалах наступних конференцій: науково-практичній конференції «Медицина третього тисячоліття» - м. Харків, 22-24 січня 2018 р.; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Університетська клініка: патологія судин з позицій поліпрофільного підходу», м. Харків, 16 березня 2018 р.; III Міжнародній заочній науково-практичній конференції «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук», м. Миколаїв, 16 травня 2018р.; International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC), 25th May 2018, Kharkiv; III International Scientific Forum of Scientists "East - West" (Austria - Russia - Kazakhstan - Canada - Ukraine - Czech Republic) - 11th January 2019 Vienna, Austria; міжнародній науково-практичній конференції «Медицина третього тисячоліття» - м. Харків, 30-31 січня 2019 р.; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні», м. Харків, 14 березня 2019 р.; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», м. Харків, 11-12

квітня 2019 р.; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. М. Малої (м. Харків, 15-16 жовтня 2019 р.); науково-практичній конференції «Медицина третього тисячоліття» - м. Харків, 20-22 січня 2020 р.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 26 наукових праць, серед яких статей 13 у фахових наукових виданнях (2 одноосібно; 2 статті в іноземних журналах та 2 - у виданнях, що містяться в базі даних SCOPUS); 11 тез в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів. Отримано патенти на корисну модель та на винахід.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 171 сторінці машинописного тексту; складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 219 наукових праць (65 – кирилицею, 154 – латиницею), додатків. Роботу ілюстровано 12 таблицями, 13 рисунками та 1 схемою.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасний погляд на патогенез гіпертонічної хвороби. Роль іонів кальцію та вітаміну D в формуванні та перебігу захворювання

Перше рангове місце в структурі захворюваності та поширеності нозологій за показниками інвалідності та смертності належить захворюванням серцево-судинної системи [28]. Близько 12 млн. населення України має гіпертонічну хворобу (ГХ) [29]. За даними офіційної статистики, у 2016 році в країні артеріальна гіпертензія (АГ) була зареєстрована у 47,3 % чоловіків і 46,3 % - жінок. У 27 % пацієнтів, які звертаються до лікувальних закладів з різними захворюваннями внутрішніх органів, також реєструється ГХ [30].

В останні роки переглянуто більшість патогенетичних ланок ГХ. Так, доведено, що формування ГХ відбувається внаслідок дисбалансу пресорної та депресорної систем на тлі ендотеліальної дисфункції [31]. Наслідком таких негараздів є зміни в роботі калій-натрій-кальцієвого насосу, тобто відбувається перерозподіл даних мікро- і макроелементів, зокрема кальцію, між біологічними рідинами – внутрішньо- та позаклітинним простором [32]. Накопичення іонізованого кальцію у клітинах призводить до порушення роботи системи, тим самим сприяє посиленню пресорного механізму судин. Одночасно спостерігається зменшення кальцію в сироватці крові, що потребує його підвищеного надходження. В той же час недостатнє всмоктування кальцію з їжею, як результат його обмеження в раціоні (чому також може сприяти генералізований спазм судин з порушенням процесів абсорбції кальцію), призводить до його надходження з кісткової тканини, і, таким чином, формуванню остеопенічних станів [33].

Є доведеним, що окремі патогенетичні ланки гіпертонічної хвороби і остеопоротичних станів співпадають. Це, перш за все, генетична обумовленість патології, а також вплив різних негенетичних факторів. Найбільш релевантними етіологічними чинниками обох захворювань є низьке споживання кальцію,

рівень дефіциту вітамінів D і K, високе вживання натрієвої солі, а також низькі або дуже високі рівні оксиду азоту [34]. Зниженню мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) при обох нозологічних формах також сприяє ожиріння, а саме, дія активних речовин, які синтезують адипоцити [35]. Високий АТ та хронічний перебіг захворювання розглядають як один із основних серцево-судинних факторів ризику переломів [36,37,38]. Деякі антигіпертензивні препарати можуть або опосередковано чинити дію на стан кісткової тканини, посилюючи згубний ефект високого кров'яного тиску, або прямо негативно впливати на кістковий метаболізм [39,40].

Кальцій, як головний мінерал кісток, визначає міцність кісткової тканини і впливає на стан ремоделювання. Приблизно 99 % від загального вмісту кальцію знаходиться в кістках, переважно у вигляді кристалів гідроксиапатиту. Ще 1 % вільного кальцію знаходиться в позаклітинній рідині і відіграє важливу роль у ряді життєвих процесів. Низьке споживання кальцію протягом тривалого часу призводить до вивільнення кальцію з кісток для підтримування концентрації кальцію в плазмі і кістки стають пористими та схильними до переломів [41,42].

Встановлено, що хворі на гіпертензію мають знижену абсорбцію даного макроелемента у кишечнику і підвищене виведення кальцію з сечею, як наслідок зниження концентрації кальцію в плазмі, вторинної активації паращитовидних залоз і посилення мобілізації кальцію з кісток [43].

Наразі розглядають дві гіпотези для пояснення причини збільшення кальційурії у таких хворих. У першому випадку виникнення підвищеної кальційурії зв'язують зі збільшенням об'єму крові і, тим самим, ниркового кальцію. Друга гіпотеза - гіпотеза «протікання», яка припускає, що втрати кальцію виникають через розлад на рівні каналців. В обох випадках зниження кальцію в сироватці активується паратиреоїдним гормоном (ПТГ), який додатково збільшує кістковий метаболізм [44].

Проведені раніше дослідження показали, що у жінок після 40 років щорічна втрата кісткової маси залежить не тільки від показників естрогенемії, а й від рівня систолічного тиску [45]. У чоловіків підвищений систолічний АТ

статистично достовірно корелює зі зниженням МЩКТ, ($p = 0,04$), в той час як підвищений діастолічний АТ пов'язаний не тільки зі зниженням МЩКТ ($p < 0,01$), але й вмістом кальцію в крові ($p < 0,05$) [46].

Кальцій впливає на кров'яний тиск або безпосередньо збільшуючи периферійний судинний опір, або опосередковано, за допомогою інших електролітів, серед яких важливим є натрій. Наявні дані показують зворотне співвідношення між рівнем кальцію у гладком'язових клітинах судин і кістковим кальцієм. Коли рівень кальцію в сироватці крові низький, концентрація кальцію в гладком'язових клітинах судин збільшується, що призводить до підвищення судинного опору і вазоконстрикції [47,48]. Підвищення рівню кальцію посилює втрату натрію і, таким чином, зменшується внутрішньосудинний об'єм, що знову призводить до зменшення периферійного судинного опору і кров'яного тиску [49,50].

Кальцій розглядають як важливий чинник судинної кальцифікації; клітинний механізм його виникнення нагадує формування і резорбцію кісток [51]. Було встановлено, що практично усі атеросклеротичні ураження кальциновані і ця судинна кальцифікація є фактором ризику для збільшення загальної смертності від серцево-судинних захворювань [29].

Всмоктування кальцію і фосфатів у тонкому кишечнику контролює вітамін D; він підвищує реабсорбцію кальцію у ниркових каналцях і його мобілізацію з кісток. Вітамін D контролює всмоктування і реабсорбцію кальцію шляхом впливу на синтез кальцій-зв'язуючого білка, що важливо для процесу транспортування кальцію. Це впливає на формування кісткової тканини і резорбцію кістки, стимулює синтез остеокальцину (білок кісткового матриксу) і знижує синтез колагена, опосередковано стимулюючи активність і дозрівання остеокластів [52].

Ефект вітаміну D на кісткову тканину є складним, і його безпосередній вплив на кальцій ще не повністю з'ясований. Однак, загальновідомо, що недостатня мінералізація кісток відбувається в тих осіб, які мають дефіцит вітаміну D [53]. Великий дефіцит вітаміну D сприяє виникненню рахіту або

остеомалаяції, де нова кістка, остеоїд, не мінералізована. Менш виразний дефіцит вітаміну D викликає збільшення сироваткового ПТГ, що призводить до високого кісткового метаболізму і збільшення кісткової резорбції тканини. Це викликає втрату кісткової тканини і вивільнення іонів кальцію в кров, що може призвести до остеопорозу і переломів [50,54]. Крім того, вітамін D пов'язаний з підтримкою м'язової сили: пацієнти з гіповітамінозом D мають зниження м'язової маси і сили. Цим може пояснити збільшення числа падінь, що спостерігаються при дефіциті вітаміну D [55]. Тому підвищений ризик переломів не тільки викликаний змінами в ремоделюванні кісткової тканини і МЩКТ, але також пов'язаний з підвищеною схильністю до падінь через втрату м'язової сили [56]. Також встановлено, що низький рівень вітаміну D (визначається плазмовою концентрацією 25-гідроксівітаміну D [25 (ОН) D]) корелює з гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю і гіперпаратиреозом [53]. Показана зворотна кореляція концентрації 25 (ОН) D в плазмі крові з діастолічним рівнем тиску [50]. Механізми, за допомогою яких вітамін D впливає на серцево-судинні хвороби, різні. Вітамін D стимулює синтез простагліну у гладком'язових клітинах судин; доведена позитивна кореляція між рівнями 25 (ОН) D та 1,25-дигідроксівітаміном D (1,25 [ОН] 2D) і розширенням кровоносних судин [50,51]. Крім того, вітамін D пригнічує проліферацію гладком'язових клітин у кровоносних судинах, пригнічує судинні кальцинози і впливає на ренін-ангіотензинову систему [53,55,56].

Ураження судинної стінки при ГХ призводить до формування ендотеліальної дисфункції з накопиченням багатьох активних речовин і серед них - прозапальних цитокінів [56,57]. Таким чином, ГХ не тільки призводить до гемодинамічних змін, але і за рахунок генералізованого спазму судин може обумовлювати порушення мікроциркуляції в різних органах і системах, а також підтримувати запальний компонент патогенезу супутніх нозологічних форм [58]. У зв'язку з цим можна припустити, що приєднання до ГХ будь-яких кальційзалежних нозологій, тобто розладів кальцієвого метаболізму, буде ускладнювати досягнення клінічної ремісії і, отже, тривалий період часу буде

існувати потреба в активних лікувально-реабілітаційних заходах.

1.2. Патогенетичні ланки хронічного панкреатиту. Роль макроелементів та генетичних складових в розвитку та перебігу хронічного панкреатиту

ХП відносять до тих захворювань внутрішніх органів, які за поширеністю, ростом захворюваності, тимчасової втрати працездатності та причинами інвалідизації розглядаються з позиції важливої соціально-економічної проблеми. Захворювання характеризується хронічним прогресуючим запаленням, що незворотно пошкоджує ПЗ і призводить до втрати її екзокринної та ендокринної функції [59].

Більшість епідеміологічних даних щодо ХП виникає з великих серій випадків і перехресних досліджень. У структурі захворюваності органів травлення ХП становить 5-9 %, а в загальній клінічній практиці він зустрічається у 0,2-0,6 % випадків [60].

У світі за останні кілька десятиліть статистика хворих на ХП збільшилася кілька разів. Крім того, дане захворювання істотно «помолодшало»: середній вік такого пацієнта знизився на 11 років - з 50 до 39. При цьому істотно зросла і доля алкогольного панкреатиту - колишні 40 % збільшилися до 75 % [61,62].

У Росії відзначене більш інтенсивне зростання захворюваності. Так, поширеність захворювань ПЗ серед дорослих за 10 років збільшилася в 3 рази, а серед підлітків - більш ніж в 4; причому серед хворих на 30 % зросла частка жінок. Дану тенденцію пов'язують зі збільшенням споживання алкоголю, зниженням якості їжі і загального рівня життя [59].

З метою оцінки формування та перебігу ХП була запропонована класифікація факторів ризику TIGAR-O та класифікація M-ANNHEIM, яка також визнає роль численних етіологічних факторів у розвитку захворювання [62,63].

Патогенез панкреатиту є багатофакторним [59-65]. В останні роки розглядаються наступні можливі фактори, що приймають участь у формуванні

захворювання: активація трипсиногена [64], порушення мікроциркуляції ПЗ [63], кальцієве (Ca^{2+}) перевантаження [65-67] і запальні процеси [68,69]. Серед них Ca^{2+} перевантаженню приділяється підвищена увага і його роль широко досліджується в патогенезі панкреатиту [70,71].

Ca^{2+} є універсальним носієм регулюючих сигналів багатьох аспектів клітинної активності і відіграє центральну роль у роботі організму.

ХП розглядають як кальційзалежне захворювання, що пов'язують з його роллю у синтезі ферментів ПЗ (наприклад, трипсиногена) та гормонів (інсуліну). Так, у контролі секреції ферментів ПЗ велику роль відіграють ацинарні клітини, у яких патологічна сигналізація Ca^{2+} (стимулюється жовчю, спиртовими метаболітами та іншими причинами) є ключовим фактором ініціації ураження клітин. При формуванні ХП, окрім інших патогенетичних складових (цитокіновий дисбаланс, антиоксидантний стрес, активність показників калікреїн-кінінової системи тощо) відбувається тривале і глобальне підвищення Ca^{2+} . Наслідком цих процесів є розвиток патологічного апоптозу з активацією вільнорадикального окиснення, вакуолізацією і некрозом клітин залози [72-77]. Тобто, як найбільш універсальний носій біологічних сигналів, внутрішньоклітинний Ca^{2+} бере участь у модуляції практично усіх клітинних функцій [76].

Внутрішньоклітинний Ca^{2+} діє як перший, так і другий месенджер для керування клітинними функціями через регулювання концентрацій вільного Ca^{2+} у цитоплазмі, наприклад, контролює скорочення і розслаблення м'язів, регулює екзокринну секрецію залози [77]. Сигнали Ca^{2+} , які викликані фізіологічною стимуляцією, є перехідними і в основному локалізовані в гранулі, що містить апікальний полюс, в той час як стійке глобальне підвищення концентрації цитозольного Ca^{2+} може бути фатальним [78]. Ферменти травного тракту, що продукуються панкреатичними ацинарними клітинами, упаковані в гранули зимогена в апікальному полюсі [79]. Фізіологічна стимуляція викликає екзоцитоз проферменту виключно через апікальну мембрану [80]. Перевантаження кальцієм призводить до неналежної внутрішньоклітинної

активації трипсину, вакуолізації і некрозу [77-82], які сприяють пошкодженню клітин і часто є смертельними [83]. Було виявлено, що розвиток патологічного апоптозу, активація трипсину, вакуолізація, руйнування скелета та ацинарний некроз клітин викликані перевантаженням Ca^{2+} [84].

Аберрантне збільшення цитозольного Ca^{2+} є ключовим молекулярним механізмом в патогенезі панкреатиту. Вплив негативних факторів та внутрішньоклітинні перевантаження Ca^{2+} є головною причиною пошкодження клітин ПЗ [77,85]. Аномальні тривалі глобальні сигнали Ca^{2+} призводять до передчасної активації трипсину, утворення вакуолі і ацинарного пошкодження клітин. Таким чином, клінічно ідентифікують мішені аберрантних сигналів Ca^{2+} [86]. Збільшення вивільнення Ca^{2+} у внутрішньоклітинний ендоплазматичний ретикулум та/або підвищений вихід Ca^{2+} через плазматичну мембрану є причинами таких пошкоджень клітин.

Хронічна екзокринна недостатність ПЗ, яка виникає при ХП, може призвести до ускладнень, які обумовлені не тільки запальними змінами або розвитком фіброзу в залозі, а й іншими ланками патогенезу, що запускають цей процес. Серед таких ускладнень розглядається вторинний остеопороз (ОП), виникнення якого пов'язують не тільки з порушенням процесів травлення, але й синтезом гормонів, зокрема, інсуліну [87,88]. Так, при неускладненому ХП зміну метаболізму кісткової тканини пов'язують з порушенням всмоктування Ca^{2+} і вітаміну D в кишечнику. При цьому ремоделювання кісткової тканини може бути наслідком як низького надходження кальцію в організм, так і його підвищеним виведенням [89,90]. У ряді раніше проведених досліджень (Argent B et al., 1973; Pederson O et al., 1981, 1983; Williams J, 1984) була встановлена роль кальцію в секреторному процесі травних залоз. Показано, що надходження іонів Ca^{2+} і синтез ферментів у ПЗ йде паралельно. Кальцій запускає секрецію ферментів і відкриває канали в клітинах, проникні для іонів Ca^{2+} , Cl^- , K^+ , призводячи, таким чином, до деполяризації клітинних мембран. Отже, недостатня кількість кальцію в сироватці крові може сприяти його виходу з депо - кісткової тканини [89,91].

Окрім того показано, що випаданню солей кальцію в осад сприяє гіподинамія, яка в 72 % випадків призводить до кальцифікації ПЗ [92]. Існує і зворотний зв'язок: наявність кальцифікатів у протоці ПЗ може потенціювати розвиток ХП. У протоці створюється великий тиск, в результаті чого може відбутися рух каменю, який порушить цілісність епітелію і протеолітичні ферменти проникнуть до незахищених ацинозних (секретуючих) клітин і перетравлять їх [90]. Отже, дисбаланс кальцію в організмі може не тільки запустити поліморфний процес в ПЗ, формувати загострення захворювання і приводити до його прогресування, а й сприяти розвитку остеопоротичних станів [89]. Тобто, розвиток ХП можна асоціювати з ОП і зниженням мінеральної щільності кісток.

За результатами низки досліджень встановлено, що навіть один епізод гострого панкреатиту може привести до ХП-подібних уражень з кальцифікацією протокової системи та тканини залози [93]. Проте, чи пов'язано гостре запалення підшлункової залози з остеопорозом все ще залишається невідомим. Duggan SN et al. показали, що у хворих на ХП, у яких розвинувся остеопороз, спостерігається високий рівень ІЛ-6 і висока чутливість С-реактивного білка [94]. Епізоди гострого панкреатиту призведуть до розвинення ХП, викликаючи недостатність ПЗ [95]. Часті загострення ХП викликають системне запалення, що також впливає на метаболізм кісток і сприяє остеопорозу [89].

Порушення всмоктування у тонкому кишечнику при ХП також сприяє мальабсорбції жиру, що пов'язано з дефіцитом панкреатичних ферментів та надходженням жиророзчинних вітамінів (А, D, Е і К). Роль даних вітамінів у синтезі кісткової тканини є доведеною. Так, вітамін К бере участь у гамма-карбоксілюванні остеокальцину, який захищає від остеопорозу [96]. Головна форма вітаміну D - 1,25 (ОН) 2D, стимулює різні сигнальні шляхи і транспорт кальцію через клітинні мембрани. Тобто, пацієнти з тривалим дефіцитом вітаміну К і вітаміну D можуть бути схильними до остеопорозу [97,98,99].

В останні роки увага науковців прикута до визначення ролі генетичних

факторів у формуванні ХП та його ускладнень. Але на теперішній час не було виявлено будь-яких генів-кандидатів до розвитку панкреатиту. Замість цього наводиться постійна звітність про зростаючу кількість тематичних досліджень, що доводять регіональні відмінності трьох основних панкреатичних генів (PRSS1, CFTR і SPINK1) [100,101].

Справжньою метою і викликом генетичних досліджень при захворюваннях підшлункової залози є визначення генетичної основи спорадичних або ідіопатичних випадків.

Першим проривом стало виявлення мутацій в гені катіонного трипсину (PRSS1), які були ідентифіковані як причина аутосомно-домінантного або спадкового панкреатиту [102]. Ці пацієнти становлять близько 2-3 % випадків ХП в США. Відомо, що близько 20 мутацій є мутаціями з придбаними функціями, в основному згрупованими навколо областей, що зв'язують кальцій, які регулюють активацію та інактивацію трипсину [103], ідентифікуються приблизно в 80 % сімей з ХП. Це відкриття стало важливим, оскільки воно показало [104], що рецидивуючий гострий панкреатит призводить до хронічного панкреатиту [105,106] - генетичної причини панкреатиту, яка за фенотиповими ознаками була ідентична іншим формам хронічного панкреатиту (демонструючи необхідне генетичне тестування для з'ясування причини) [107]. Ключовою молекулою в патофізіології гострого і хронічного панкреатиту був трипсин [108], що доведено через локалізацію патологічних мутацій в молекулі трипсиногена. Кальцій був найважливішим регулятором трипсину, особливо в ацинарній клітині. Крім того, цей акцент на активацію трипсиногена впливає на патофізіологію протокових клітин [109]. Як тільки трипсиноген виділяється із ацинарних клітин у проток ПЗ, концентрація кальцію стає настільки високою, що області зв'язування трипсиногена сприяють його активації і захищають від деградації трипсину [110]. Усередині протоки ПЗ підтримується високий рівень рН шляхом секреції бікарбонату з протокових клітин через трансмембранний регулятор провідності при муковісцидозі (CFTR), а при високому рН трипсин залишається неактивним, навіть якщо пептид активації трипсиногена (ТАР)

відщеплюється від трипсиногена, перетворюючи його в трипсин. Ці факти про ген трипсиногена відомі вже більше десяти років. Найбільш значуще нове дослідження, пов'язане з генетикою PRSS1. У матеріалах Європейського реєстру спадкових панкреатитів і раку підшлункової залози повідомлялося, що PRSS1 A16V є поширеним легким варіантом, який збільшує ризик панкреатиту, але має набагато нижчу проникність у порівнянні з основними мутаціями, такими як PRSS1 R122H або N29I [111]. Це дослідження демонструє, що навіть в критичному гені PRSS1 мутації можуть призводити до різних клінічних наслідків, і слід проявляти обережність при повідомленні та інтерпретації рідкісних або нових мутацій.

Інгібітор протеази сироватки, ген Kazal типу 1 (SPINK1), кодує секреторний інгібітор трипсину ПЗ, який є білком гострої фази і специфічним інгібітором трипсину. SPINK1 експресується в ацинарних клітинах ПЗ в контексті триваючого запалення. Тому він є критичним інгібітором зворотнього зв'язку трипсину в разі пошкодження ПЗ при запаленні, яке зазвичай ініціюється активацією трипсину. Важливість мутацій SPINK1 була продемонстрована Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. у дітей [112] і підтверджена при ідіопатичному панкреатиті дослідниками Pfutzer RH, Barmada MM, Brunskill AP, et al. [113]. Інтригуюче спостереження полягало в тому, що гомозиготні мутації PRSS1 N34S викликають сімейний рецидивуючий гострий і хронічний панкреатит, але у цих пацієнтів збільшилася кількість випадків гетерозиготних варіантів PRSS1 [114]. Повне секвенування гена в промоторній області SPINK1 не виявило додаткових поліморфізмів, які відповідали б складному гетерозиготному генотипу і моделі аутосомно-рецесивного захворювання. Той факт, що SPINK1 зазвичай не експресується в ацинарних клітинах (за винятком дуже низьких рівнів) [115], свідчить про те, що SPINK1 не є основним фактором ризику розвитку рецидивуючого гострого і хронічного панкреатиту, а скоріше являє собою невдалий зворотній зв'язок, інгібіруючий повторну активацію трипсину [113,115]. Новий спосіб оцінки такого випадку було опубліковано Aoun E, Chang CC, Greer JB, et al. [116].

В дослідженні була проведена серія мета-аналізів для перевірки гіпотези про те, що мутації SPINK1 були більш сильним фактором ризику у випадках хронічного панкреатиту, пов'язаного з рецидивуючою активацією трипсину, ніж при панкреатиті, викликаному іншими механізмами, наприклад, алкоголем чи курінням. Дійсно, було виявлено, що ідіопатичний ХП був значно сильніше пов'язаний з мутаціями SPINK1, ніж алкогольний панкреатит, дозволяючи припустити, що причина ідіопатичного панкреатиту була головним чином в механізмі активації трипсину [117]. Були вивчені молекулярні механізми, що лежать в основі варіантів з високим ризиком SPINK1. В той час як рідкісні мутації, ймовірно, викликають аутосомно-домінантний панкреатит, мають чіткі механізми дисфункції, такі як дефіцит сплайсингу РНК або порушення секреції [118]. Найбільш часто зустрічається варіант захворювання N34S, але він до сих пір не має відомої молекулярної основи [119].

Третім основним геном, залученим до хронічного панкреатиту, є CFTR. CFTR являє собою аніонний канал, який дозволяє переміщати хлорид або бікарбонат через апікальну (просвітню) мембрану з внутрішньої частини протокових клітин до протоки, в якому він відповідає за підвищення рН, а також за ініціювання та стимулювання потоку соку ПЗ. Давно відомо, що дві серйозні мутації CFTR призводять до муковісцидозу, який характеризується тяжким хронічним панкреатитом, що починається внутрішньоутробно, а також дисфункцією легень, потових залоз та інших органів. У 1998 році дві групи, очолювані Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, et al. [120, 121], продемонстрували, що тяжкі варіанти CFTR частіше спостерігаються у пацієнтів з хронічним панкреатитом без захворювання легень, ніж очікувалося. Оскільки CFTR експресується в клітинах протоків ПЗ, це вказує на те, що пов'язане з CFTR захворювання ПЗ ініціюється в клітинах протоків ПЗ, а не в ацинарних клітинах, хоча фенотипічні ознаки такі ж, як і у інших форм хронічного панкреатиту. CFTR є цАМФ-регульований іонний канал також є регулятором інших іонних каналів, таких як епітеліальний натрієвий канал (ENaC) і сім'я бікарбонатних переносників (SLC26), що підвищує значну ймовірність того, що

CFTR-опосередкована бікарбонатна провідність обумовлена фізично на інший канал. Проте, важливе дослідження Park H. та ін. [122] продемонструвало, що в клітинах протоків ПЗ людини секреція бікарбонату чітко здійснюється через молекулу CFTR, а інші мембранні транспортери (наприклад, SLC26A3 і SLC26A6) інгібуються під час акту секреції, що робить CFTR первинною молекулою з бікарбонатною провідністю. Другою дуже важливою особливістю клітин протоків ПЗ є те, що вони не експресують переносники хлориду на базальну бічну мембрану, тому хлорид не може проникати на базальну бічну поверхню, і, таким чином, клітини протоків можуть тільки секретувати бікарбонат. У ряді досліджень докладно описано частоту мутацій CFTR (таких як F508del) серед різних когорт хронічного панкреатиту [123,124], надаючи повторювані докази того, що статус носія добре відомих мутацій, які викликають ХП, значно збільшує ризик панкреатиту. Аналогічним чином у дослідженні з великою когортою пацієнтів, проведеним у Торонто, було встановлено, що пацієнти з ХП і захворюваннями ПЗ, тобто з двома загальними чітко визначеними мутаціями CFTR, дуже чутливі до нападів панкреатиту (23 %) і що клас та ступінь мутації CFTR були критично важливі для цього ризику; однак, ефект нетипових і рідкісних варіантів CFTR визначити складніше. Дослідження, проведене консорціумом NAPS2, та Пітсбурзьке дослідження спадкового панкреатиту, опубліковане в журналі Gastroenterology в січні 2011 року, показали, що варіант CFTR R75Q збільшує ризик хронічного панкреатиту, але не збільшує ризик захворювання легень [124]. Аналіз випадків як сімейного, так і спорадичного неалкогольного панкреатиту виявив, що F508del і R75Q є найбільш частими варіантами CFTR, представленими у пацієнтів. Функціональні дослідження також довели, що варіант R75Q специфічно порушує бікарбонат, але не секрецію хлориду. Мається на увазі, що в протоках ПЗ секреція помітно змінюється, тому що ні хлорид, ні бікарбонат не можуть транспортуватися через епітелій протоки. Хлорид не може проникнути до базальної бічної сторони, а бікарбонат не може вийти на апікальній стороні з чистим результатом помітно зменшеної секреції рідини. Слід зазначити, що це

не означає, що секреція рідини ПЗ відсутня, оскільки гетерозиготність варіантів CFTR впливає на ризик ізольованого панкреатиту, на відміну від гомозиготних мутацій, і існує кілька інших типів клітин (включаючи ацинарні клітини), які можуть секретувати рідину через натрій, транспортуючи хлориди. Проте, критичний рівень секреції бікарбонату, який захищає ПЗ, підтримує високий рН просвіту протоки, втрачається. Це відкриття припускає, що може існувати цілий клас варіантів CFTR, які вважалися доброякісними, оскільки вони не викликають класичний муковісцидоз, але викликають захворювання ПЗ [125]. Тобто, за останні роки було досягнуто значних успіхів у розумінні клінічного значення генетичних мутацій при захворюваннях ПЗ.

Таким чином, формування ХП, незалежно від етіологічного чинника, відбувається на тлі різноспрямованих патогенетичних процесів, серед яких одна з провідних ролей належить йонам кальцію. Участь кальцію у синтезі ферментів та гормону ПЗ, а також недостатнє надходження з їжею при розвитку ХП є підґрунтям для формування ускладнень, а саме, остеопоротичних станів.

1.3. Кальцієвий дисбаланс як можливий механізм прогресування та розвитку ускладнень при поєднанні хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби

Захворювання, перебіг яких супроводжується змінами у показниках маркерів кісткової тканини, або через підвищені втрати кальцієвого матриксу, або нестачу його складових для повноцінного формування кісток, тобто сприяють ураженню як суглобів та їх дериватів, так і самих кісток були названі кальційзалежними, а їх перебіг було асоційовано з формуванням вторинного остеопорозу [126,127]. Серед таких хвороб розглядають захворювання травного тракту, серцево-судинної системи, ендокринні захворювання, хвороби нирок тощо. Всесвітня організація охорони здоров'я офіційно визначила ОП як одне з десяти найважливіших хронічних захворювань людства, оскільки він дуже широко розповсюджений, має чітке визначення, методи діагностики та достатні можливості для профілактики та лікування [128].

ОП - системне захворювання скелета з групи метаболічних остеопатій, яке характеризується зменшенням кісткової маси та порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини, що призводить до зниження міцності кістки та, як наслідок, до підвищення ризику виникнення переломів [129,130]. Кісткова тканина відіграє велику роль в регулюванні кальцієвого гомеостазу [131]. Формування хронічних захворювань органів травлення, безперечно, негативно відбивається на метаболізмі кальцію. Так, виникнення синдромів мальдигестії та мальабсорбції при багатьох захворюваннях травного тракту призводить до порушення засвоєння мінеральних і органічних речовин, сприяє формуванню гіпокальціємії і, в кінцевому рахунку, зниженню МЩКТ [132,133]. Одним із таких захворювань, що негативно впливає на кістковий метаболізм, є ХП [134]. Тривалий перебіг захворювання, його рецидивуючий характер, що супроводжується порушенням всмоктування багатьох макро- та мікроелементів, сприяє формуванню патологічного процесу, тобто вторинного остеопорузу [135]. Іншою поширеною патологією, що робить вагомий внесок у розвиток ОП є ГХ [134]. Системне ураження судин з формуванням ендотеліальної дисфункції, одним з механізмів якої є взаємодія про- та протизапальних імунних механізмів, порушення клітинної мембрани як поточних змін у складі жирних кислот, так і дисбалансу процесів ПОЛ-АОС, вплив захворювань на макроелементний склад організму, вітамінний баланс можуть розглядатися в ролі спільних патогенетичних ланок ГХ та ХП [135]. У такому разі можна припустити, що окреслені патогенетичні ланки можуть посилюватися та сприяти виникненню ускладнень, причому не тільки завдяки їх поєднанню, але й провокуватися кожною нозологічною формою. Поєднання ГХ та ХП потенціює два напрямки втрати кальцію: при ГХ через зміни в перерозподілі показників калій-натрій-кальцієвого механізму між клітиною та позаклітинним простором, що потребує додаткової «присутності» кальцію. В той же час при ХП відбувається порушення його всмоктування, як внаслідок недостатнього перетравлення їжі та проносів, так і вітамінного дисбалансу - нестачі вітаміну D як внаслідок надходження, так і всмоктування [32,136]. Тобто при

коморбідності ГХ та ХП виникають обтяжуючі передумови, які діють в різних напрямках, але призводять до однакового результату – порушення кальцієвого обміну [137].

1.4. Генетичні складові патогенезу хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби; предиктори ризику виникнення ускладнень при їх поєднанні

В останні роки спостерігається збільшення вторинних остеопоротичних змін у хворих з хронічними захворюваннями внутрішніх органів [138]. Це може призвести до значного зростання витрат системи охорони здоров'я на діагностику, лікування і реабілітацію таких пацієнтів. З огляду на досвід зарубіжних країн по створенню систем скринінгу і програм профілактики з урахуванням ступеня ризику серцево-судинних та шлунково-кишкових ускладнень, можна сподіватися на ефективність подібних заходів і щодо остеопоротичних станів. Знання загальних закономірностей патогенезу цих груп захворювань дозволить розробити більш дієві заходи щодо профілактики їх грізних ускладнень і зниження захворюваності.

У літературі наведена низка досліджень, в яких було доведено високу поширеність таких захворювань, як ГХ, ХП та вторинний остеопороз. При чому, формування останнього не пов'язують з процесами старіння, а розглядають як нашарування спільних патогенетичних ланок ХП та ГХ [139]. Накопичені знання дозволяють говорити про них, як про «кальційзалежні хвороби». На даний час є підстави визнати існування загальних медіаторів патології кісткової, серцево-судинної і травної систем, внесок яких в формування захворювань серця, судин, ПЗ можна вважати частково доведеним або опосередковано свідчить про можливий взаємозв'язок.

ОП, на думку експертів, займає 4-е місце в структурі смертності слідом за кардіоваскулярною патологією, цукровим діабетом і онкологічними захворюваннями, що визначає його високу соціальну і економічну значимість [140,141]. Велика увага до ОП пояснюється високою і постійно зростаючою

поширеністю цього захворювання, що дозволяє багатьом науковцям говорити про епідемію цієї патології в світі [142].

Як показали численні епідеміологічні дослідження, немає жодної раси, нації, етнічної групи або країни, в якій би не зустрічався остеопороз [143,144]. На ОП страждає кожен п'ятий житель світу, причому дане захворювання є найчастішим серед патологій опорно-рухового апарату у всіх регіонах планети [145]. За даними статистики захворюваність на ОП в Україні становить близько 607300 осіб, а поширеність – 3172,6 на 100 тис населення, тобто загальне число хворих перевищує 1 203000 [146,147]. За звітом Міжнародного фонду остеопорозу (*Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden, 2013*), після 50 років захворювання діагностується у кожній третій жінки, а після перелому проксимального відділу стегнової кістки 24 % пацієнтів вмирають протягом першого року [148]. За іншими даними кожна друга жінка і кожен восьмий чоловік будуть мати ОП в наступні роки життя. У кожній другій жінки старше 50 років виявляється остеопенічний синдром, про який пацієнтка не знає. Вивчення епідеміології ОП має певні проблеми, так як власне низька МЩКТ не є причиною скарг, а особи з ОП не звертаються за медичною допомогою до тих пір, поки не з'являється біль у спині, не змінюється постава або не відбудуться переломи [149].

В Україні до теперішнього часу є лише поодинокі роботи з епідеміології ОП [139,149]. В рамках Європейського багатоцентрового дослідження EVOS-EPOS було проведено епідеміологічне дослідження стратифікованої за віком випадкової вибірки в кількості 600 людей у віці 50 років і старше (300 чоловіків і 300 жінок). При проведенні денситометрії двох відділів скелета ОП було виявлено у 33,8 % жінок та 26,9 % чоловіків, та показники остеопенії за критеріями ВООЗ, склали 43,3 % і 44,1 % відповідно. Частота ОП шийки стегна досягала 19,1 % у жінок і 17,3 % у чоловіків, а у поперековому відділі хребта - 21,0 % і 11,5 % відповідно [150].

У іншій незалежній вибірці із 2155 жінок у віці 55 років і старше поширеність ОП в поперековому відділі хребта була визначена у 29,8 %,

остеопенії – у 43,3 % осіб [151]. Близькі показники частоти ОП у жінок відзначені в Великобританії, у чоловіків – в Угорщині [152]. Отже, тільки у 1/4 жінок і 1/3 чоловіків відзначені нормальні показники МЩКТ у віці 50 років і старше. Статистичні дані говорять про зростання остеопоротичних переломів у світі: у 1990 році вони реєструвалися у 1,7 млн осіб, у 1999 році – у 2,5 млн, а до 2050 року прогнозується 6 млн випадків переломів на рік [153]. В Україні серед осіб старшого віку кожен десятий має перелом хребця, кожен двохсотий - перелом дистального відділу передпліччя і кожен тисячний - перелом проксимального відділу стегна [154]. Серед осіб старше 50 років хоча б один остеопоротичний перелом розвивається у кожної третьої жінки і у кожного восьмого чоловіка [155]. При цьому слід зазначити, що переломи шийки стегнової кістки, як найбільш важкого ускладнення системного ОП, характеризуються дуже високою смертністю - протягом перших 6 місяців після перелому, вона досягає 30 % [156].

Остеопоротичні переломи зазвичай виникають після низько-енергетичних травм стегна, хребта, проксимальної плечової кістки і передпліччя [157]. При цьому, досягнення повного відновлення остеопоротичних переломів є складним. Пацієнти з остеопоротичними переломами, особливо літні особи, часто втрачають можливість самостійного обслуговування, що впливає на якість життя. Приблизно 20 % пацієнтів з остеопоротичними переломами потребують тривалого догляду, ще біля 20 % помирають через рік [155]. Таким чином, раннє виявлення і попередження ОП є найважливішим кроком для зниження національного економічного та медичного навантаження.

Клінічні фактори ризику ОП включають постменопаузальні ускладнення, тривале застосування стероїдів, алкоголізм, ревматологічні розлади, порушення функції нирок, шлунково-кишкові розлади (шунтування шлунка, біліарний цироз, недостатність ПЗ) і недостатність харчування (нервова анорексія, надлишок вітаміну А, а також дефіцит вітаміну D [158,159,160].

Грунтуючись на епідеміологічних даних, можна говорити про схожість ХП, ГХ та ОП: захворювання мають високу поширеність, збільшується з віком,

частіше зустрічаються у жінок і призводять до тяжких ускладнень, що знижує якість життя і підвищує летальність.

Роботами низки дослідників визначено, що розвиток таких захворювань як ХП та ГХ, їх ускладнення (а саме ОП) може бути результатом наявності генів-кандидатів, несприятливий поліморфізм яких може провокувати зміни в патогенетичних напрямках перебігу хвороб. Тобто, поєднання захворювань може відбуватися не тільки випадково у конкретного пацієнта, а бути результатом збігу ряду обставин, серед яких провідна роль належить генетичним абераціям. Серед багатьох генів-кандидатів, що беруть участь в регуляції метаболізму кісткової тканини, особлива роль належить гена рецепторів вітаміну D (VDR), гена лактази (LCT) та гена фарнезил-дифосфатсинтази (FDPS) [129,161-173]. Тобто участь цих генів можна розглядати як провідний фактор, що обумовлює формування вторинного ОП.

Ген VDR кодує рецептор, який зв'язує вітамін D₃ (кальцитріол), регулює активність генів мінерального обміну та секрецію паращитоподібного гормону, призводячи до контролю гомеостазу кальцію та фосфору [161]. Ген вітаміну D розглядається як кандидат генетичної регуляції міцності кісток і метаболізму. Він локалізований на хромосомі 12 cent-q12, має 11 екзонів і охоплює ~ 75 кб геномної ДНК [162]. Рецептори вітаміну D експресовані у кишечнику, щитоподібній залозі та нирках і відіграють життєво важливу роль в гомеостазі кальцію [163]. Треба визначити, що основна функція вітаміну D – це регуляція кісткового метаболізму. Тільки 10-15 % кальцію та біля 60 % фосфору абсорбується без участі вітаміну D. 1,25(OH)₂D₃ - гормонально-активна форма вітаміну D, яка взаємодіє з рецепторами вітаміну D (VDR), підвищує всмоктування кальцію та фосфору в кишечнику до 30-40 % і 80 %, відповідно. Разом з тим під контролем вітаміну D знаходиться і процес мобілізації кальцію із кісткової тканини, що також є необхідним для створення умов її росту [161]. В той же час розвиток ХП сприяє порушенню всмоктування вітаміну D і кальцію в кишечнику, наявність ГХ збільшує потреби організму в даному макроелементі.

Одним із генних рецепторів ОП є фарнезилдифосфатсинтаза (FDPS). Дифосфати є потенційними інгібіторами активності остеокластів - клітин, що руйнують кісткову тканину при перебудові. Остеокласти знижують швидкість кісткового метаболізму, здатного знижувати масу кісткової тканини і її мінералізації. Азотвмісні дифосфати інгібують фермент фарнезилдифосфатсинтазу (FDPS), що відіграє значно більшу роль в синтезі холестеролу. Описаний механізм веде до уповільнення синтезу стерину в остеокластах і провокує їх апоптоз [129,164].

Раніше проведені дослідження показали, що активність FDPS може впливати на зниження рівня життєдіяльності тварин. Генетичні відмінності в гені FDPS, що впливають на його активність, можуть сприяти зменшенню щільності кісткової тканини у жінок після 40 років. Levy ME і співавт. (2007) провели вивчення ролі поліморфізму (A>C) гена FDPS у зниженні піку кісткової тканини (ПКТ) у 283 жінок однакового віку і індексу маси тіла в постменопаузальний період [165]. Було встановлено, що мінорний алель зв'язаний зі зниженням експресії FDPS. У подальшому було встановлено, що фермент FDPS грає основну роль у накопиченні кісткової тканини, що відбувається в пубертатному періоді. В той час генотип CC призводить до більш високої активності остеокластів під час нарощування кісткового масиву та зниження значень ПКТ. Однак не виключається, що основний вплив FDPS на щільність кісткової тканини проявляється саме в постменопаузальний період [166].

Marini F. et al. аналізували взаємозв'язок поліморфізму A>C гена FDPS з остеопорозом у 234 жінок, що знаходилися в періоді менопаузи у відповідь на лікування аміно-бісфосфонатами протягом двох років [167]. Було встановлено, що поліморфізм гена безпосередньо не пов'язаний зі щільністю кісткової тканини. Однак деякі маркери кісткового обміну при наявності генотипу CC досягають достовірно менших значень у відповідь на терапію аміно-бісфосфонатами у порівнянні з такими при AC або AA генотипах [168]. У той же час в літературі практично відсутні дані про частоту поліморфізму гена

FDPS у пацієнтів з ХП і ГХ, а також його взаємозв'язок з розвитком остеопоротичних станів.

Формування та перебіг ХП супроводжується розвитком синдромів мальдигестії та мальабсорбції, наявність яких провокує порушення всмоктування у кишечнику поживних речовин, синтез яких не відбувається в організмі. В основі цих механізмів лежить ушкодження слизової оболонки кишечника, однією з функцій якого є синтез ентероцитами лактази. Виникнення вторинної лактазної недостатності є типовим компонентом будь-якого захворювання, яке супроводжується ушкодженням ентероцитів або зменшенням їх кількості [169,170].

Доведено, що лактазна активність пов'язана в основному з синтезом ферменту лактазо-флоризингідролази (лактаза або β -D галактозидгідролаза), який розглядають як основний глікопротеїд мембрани мікророслин кишечника. Білок має дві ензиматичні активності: лактазну (β -D-галактозид гідролаза), яка відповідає за розщеплення лактози, і флоризингідролазну (глікозил N-ацетилсфінгозин глюкогідрази), яка приймає участь в розщепленні флоризину. Цей комплекс синтезується у вигляді одноланцюгового попередника з подальшим протеолізом усередині клітини. В подальшому означений фермент через послідовність на COOH-кінці проходить через мембрану і працює в глікокаліксі [171].

Лактоза є дисахаридом, що складається з глюкози і галактози. Лактоза як дисахарид не має можливості безпосередньо всмоктуватися через стінку тонкої кишки до крові. При відсутності лактази молекули цього цукру проходять без ферментативного розщиплення в товстому кишечнику. Лактоза – це молочний цукор, який складає біля 99 % всіх вуглеводів будь-якого молока [172]. Процес гліколізу молочного цукру пов'язаний з активністю ферменту лактазофлоризингідролази, що кодується лише одним геном – геном лактази (LCT), який перебуває на великому плечі хромосоми 2 у 21-му районі (локус 2q21) [173]. Прилеглий до нього ген MCM6 містить регуляторний елемент, який контролює зміни експресії LCT в залежності від віку. Встановлено чотири різні мутації в

регуляторному елементі МСМ6, які забезпечують синтез лактази, і таким чином, здатність споживати лактозу на протязі всього життя [174]. Доведено, що область гена МСМ6 є однією з важливих регуляторних елементів гена лактази, яка асоціюється з лактозною непереносимістю (ЛН) для поліморфізмів -13910 Т>С і -22018 Т>С [172].

ЛН є розповсюдженою проблемою. Так, в Швеції та Данії ЛН зустрічається майже у 3 % дорослих пацієнтів; у Фінляндії та Швейцарії — у 16 %, у Великій Британії — у 20–30 %, Франції — у 42 %, а в країнах Південно-Західної Азії та у афро-американців США — майже у 100 %. За даними Уриеля Штерна (2014) понад 40 % населення України мають ЛН [172,174].

Патогенетично розглядається три моменти в формуванні ЛН. По-перше, недостатня кількість або відсутність ферменту лактази у тонкому кишечнику перешкоджає всмоктуванню вуглеводів, які містяться у молочних та кисло-молочних продуктах. При недостатності лактази більша частина лактози залишається не розчиненою і надходить до товстого кишечника. Другим ланцюгом механізму стає бродіння лактози в товстому кишечнику внаслідок дії ферментів анаеробних бактерій. При надходженні до товстого кишечника лактози бактерії розщеплюють її на жирні кислоти, вуглекислий газ, водень і метан. Таким чином, в порожнині кишечника накопичується велика кількість газу і жирних кислот [173]. При надмірному газоутворенні внаслідок розтягування стінок збільшується товстий кишечник. Постійне його перерозтягування призводить до подразнення больових рецепторів із м'язового шару стінок кишечника. Третім ланцюгом патогенезу є підвищення осмотичного тиску в порожнині товстого кишечника внаслідок великої концентрації жирних кислот. Значний осмотичний тиск притягує воду із організму до просвіту кишечника. Накопичення великої кількості води призводить до діареї, тобто розгорнутої картини лактазної недостатності [171,172]. Виникнення означених механізмів ЛН, які обумовлені недостатнім синтезом ферменту лактазо-флоризингідролази, заважає таким хворим вживати молочні продукти, які є одними з основних постачальників іонів кальцію до

організму. Тому виникають передумови до раннього формування остеопоротичних станів [173,175].

Таким чином, при поєднанні ХП та ГХ виникають умови як до порушення кальцієвого обміну, так і його прогресування. Тобто, обидва кальційзалежні захворювання при їх коморбідності сприяють формуванню остеопоротичних станів. Однак, і до теперішнього часу не визначено: як впливають аберації в генах вітаміну D, лактази та фарнезилдифосфатсинтази на перебіг захворювань при їх поєднанні; як на тлі змін генетичних чинників змінюються біохімічні показники кісткового метаболізму; які методи профілактики можна застосовувати для попередження виникнення означених станів? Також залишаються нез'ясованими питання строку формування остеопенії та остеопорозу при коморбідності ХП та ГХ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Загальна характеристика обстеженого контингенту хворих

Дисертаційна робота виконана на кафедрі загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету (ХНМУ) в рамках науково-дослідної роботи «Клініко-генетичні, біохімічні та імунологічні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями та шляхи їх медикаментозної корекції» № держ. реєстрації 0116U004987.

Всі обстежувані пацієнти знаходились на диспансерному спостереженні в ННМК «Університетська клініка» ХНМУ та на стаціонарному лікуванні у відділенні соматичної патології. Джерелами інформативних даних були «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о) та «Медичні карти стаціонарного хворого» (ф. 003/о). Всі хворі були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами та отримували загальноприйняте лікування згідно з наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014 р.

До роботи було залучено 110 пацієнтів, що дозволило сформувати дві групи: основну - 70 осіб із сукупним перебігом ХП і ГХ та групу порівняння - 40 осіб на ізольований ХП.

Контрольні показники біохімічних досліджень, поліморфізм гені-кандидатів остеопоротичних змін визначали у 78 практично здорових осіб, репрезентативних основній групі за віком та статтю.

Критерії виключення з дослідження: вік старше 45 років; діти до 18 років; відсутність інформованої згоди або відмова від участі в дослідженні на будь-якому етапі; перенесені раніше вірусні гепатити; вагітні жінки; ВІЧ-позитивні або особи, хворі на СНІД; пацієнти з гострими або хронічними запальними процесами різної локалізації; дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози; наявність хронічного панкреатиту з тяжким ступенем екскреторної

недостатності ПЗ; цукровий діабет тяжкого перебігу, стадія субкомпенсації та субкомпенсації, ЦД 1 типу; симптоматична (вторинна) артеріальна гіпертензія; неконтрольована артеріальна гіпертензія, зокрема, ГХ III ст.; хронічна серцева недостатність; хронічне обструктивне захворювання легень, захворювання нирок; хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються синдромом мальабсорбції; хірургічна менопауза у жінок або рання менопауза; прийом глюкокортикостероїдів, антиконвульсантів; встановлений остеопороз. Таким чином, обрані пацієнти повністю відповідали задачам дослідження, що дозволило включити їх до даної роботи.

Від кожного пацієнта було отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях. Обстеження хворих проводили за єдиною програмою з використанням формалізованих карт хвороби та амбулаторних карт.

Діагноз ХП верифікували при комплексній оцінці скарг пацієнтів, даних анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, посилаючись на наказ МОЗ України №271 від 13.06.2005 р., оновлений 10.09.2014 р. (наказ № 638). Використовували Кембріджську класифікацію ХП, в яку входять критерії візуалізації ПЖ (УЗД/КТ), бальна система M-ANNHEIM для оцінки тяжкості захворювання, де оцінюється контроль болю, екзокринна і ендокринна недостатність ПЖ, наявність ускладнень з боку інших внутрішніх органів, що дозволяє визначити індекс тяжкості ХП (мінімальний, помірний, середній, виражений, тяжкий), яка розроблена в 2007 р. німецькими вченими і представлена в Україні проф. Н. Б. Губерґріц [176].

Згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 до роботи залучались хворі з підтвердженим діагнозом ГХ II стадії. Діагностику ГХ проводили за рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESH)

(2018) та рекомендацій робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ (2019) з урахуванням класифікації ступеня та стадії ГХ, ризику ГХ (стратифікація ризику для оцінки прогнозу ГХ). Так, систолічний АТ коливався в межах 159-170 мм рт. ст. і в середньому по групі становив $164 \pm 6,3$ мм рт. ст.; діастолічний АТ - 95-102 мм рт. ст., в середньому $98,4 \pm 3,1$ мм рт. ст., що відповідало ГХ II стадії, АГ 2 ступеню; на підставі анамнезу, попередньої медичної документації і висновків суміжних фахівців.

Групи були співставні за віком $33,2 \pm 2,1$ (основна) та $32,9 \pm 3,1$ років (порівняння) (критерій Манна-Уїтні, $U = 1110$, $p = 0,07$) і статтю (КХП, $\chi^2 = 0,251$, $df = 1$, $p = 0,874$). У основній групі співвідношення чоловіків та жінок було 27,1 % (19/70) та 72,9 % (51/70), у групі порівняння - 30 % (12/40) та 70 % (28/40) відповідно. В групі контролю кількість чоловіків склала 29,5 % (23/78), жінок – 70,5 % (55/78). Хворі були розподілені згідно до класифікації вікових періодів життя людини за ВООЗ. Всі пацієнти належали до найбільш працездатних категорій, а саме до молодого та середнього віку, що підкреслювало високу соціально-економічну значимість проблеми.

Анамнез ХП був у межах 2 - 15 років з інтерквартильним розмахом 4-7 (ІР) років, з медіальною тенденцією - 5 років. Анамнез із ГХ коливався від 3 до 17 років з ІК - 4-8 років та медіальною тенденцією - 5 років. У 27 (38,6 %) випадках ГХ передувала формуванню ХП, у 19 (27,1 %) пацієнтів - дебютував ХП. 24 хворих (34,3 %) не змогли визначитися з попереднім захворюванням.

Усім пацієнтам було проведено визначення стану екскреторної функції ПЗ (табл. 2.1) за допомогою визначення рівня фекальної α -еластази методом імуноферментного аналізу (BIOSERV ELASTASE 1- ELISA).

Таблиця 2.1.

Вміст фекальної панкреатичної еластази-1 у хворих з хронічним панкреатитом та при його поєднанні з гіпертонічною хворобою (Me (LQ; UQ))

Показник, що вивчали	Основна група (n=70)	Контрольна група (n=78)	Група порівняння (n=40)
Панкреатична еластаза-1 (мкг/г)	113,1 (85-156)*	391,8 (253-507)	127,8 (95-195)

Примітка: * статистично значущі відмінності від групи контролю ($p < 0,05$, ККУ, КМУ)

Значення показника панкреатичної еластази-1 у осіб основної групи та групи порівняння були суттєво нижче, ніж вміст панкреатичної еластази-1 у пацієнтів групи контролю ($p < 0,05$, ККУ, КМУ). Значення показника панкреатичної еластази-1 у пацієнтів основної групи та група порівняння відрізнялися недостовірно з тенденцією до зниження в основній групі, про що свідчать зсув вліво медіальних значень та інтерквартильного проміжку основної групи.

Загалом, більшість пацієнтів основної групи та групи порівняння за рівнем панкреатичної еластази-1 у сироватці крові мали середній ступінь тяжкості екскреторної недостатності ПЗ (43 – 61,4 % та 25 - 62,5 % відповідно). Легкий ступінь порушення синтезу ферментів спостерігався у 27(38,6 %) та 15(37,5 %) осіб відповідно.

Хворі з тяжкою формою екскреторної недостатності до роботи не залучалися.

Тобто, перебіг ХП в обох групах спостереження мав легкий та середній ступінь тяжкості порушення екскреторної функції залози, з переважанням останньої (до 2/3 пацієнтів у обох групах).

У більшості хворих основної групи 60,0 % (42/70) загострення ХП було зареєстровано частіше 2 разів на рік, у зв'язку з чим їм проводилося стаціонарне лікування; у 17 хворих (24,3 %) – 1-2 рази на рік. 11 осіб (15,7 %) відзначали, що загострення відбувалося менш ніж 1 раз на рік.

У групі порівняння у 50 % (20/40) хворих загострення ХП відбувалося 1-2 рази на рік, у 27,5 % (11/40) менш ніж 1 раз на рік, та у 22,5 % (9/40) більше 2 разів на рік. Більша частина обох груп хворих (80,9 %) пов'язували виникнення загострення з порушенням дієти (прийом жирної, смаженої їжі, свіжої здоби, вживанням алкоголю та газованих напоїв).

З урахуванням етіологічного чинника захворювання всі пацієнти з ХП (110) були розділені на три групи. Так, біліарний «слід» у виникненні ХП був встановлений в 69 випадках (63 %); на зловживання алкоголем вказувало 33 пацієнта (30 %) і у 8 випадках (7 %) етіологія захворювання не була доведена, тому дана категорія була віднесена до ідіопатичного ХП.

На підставі результатів опитування було встановлено, що найбільш частою клінічною ознакою при загостренні ХП в обох групах (ХП+ГХ та ХП) був больовий синдром, який мав різну локалізацію, інтенсивність, зони іррадіації та тривалість (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

Характеристика больового синдрому у хворих на хронічний панкреатит та при його поєднанні з гіпертонічною хворобою

Больовий синдром	Кількість хворих			
	Основна група, (n=70)		Група порівняння, (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
локалізація				
епігастрій	4	5,7	2	5,0
епігастрій та ліве підребр'я	35	50,0	12	30,0
епігастрій, ліве та праве підребр'я	20	28,6	21	52,5
увесь живіт	11	15,7	7	17,5

1	2	3	4	5
інтенсивність				
Мінімальна	4	5,7	6	20,0
помірна	27	38,6	20	50,0
сильна	39	55,7	14	35,0
іrrадіація				
поперекова ділянка	33	47,1	13	32,5
лівий «напівпояс»	30	42,9	20	50,0
правий «напівпояс»	7	10,0	7	17,5
тривалість				
короткочасні (до 1 години)	10	14,3	18	45,0
довготривалі (від 1 до 6 годин)	33	47,1	12	30,0
постійні	27	38,6	10	25,0

Тобто, особливістю перебігу ХП на тлі ГХ було: підвищення артеріального тиску при загостренні панкреатиту, яке супроводжувалося больовим синдромом у 94,3 % опитуваних (тупий помірний чи виражений довготривалий біль у лівому підребер'ї з іrrадіацією до спини). Купірування абдомінального больового синдрому не завжди одночасно супроводжувалося нормалізацією гемодинаміки: було відзначено запізнювання контролю артеріального тиску в середньому на 2-3 дні.

В групі з ізольованим ХП нападоподібний або персистуючий біль помірної чи вираженої інтенсивності реєструвався у 85 % пацієнтів і частіше локалізувався в обох підребір'ях. Правостороння іrrадіація болу відмічалася тільки при біліарному ХП.

У більшості хворих біль виникав або підсилювався через 30-40 хвилин після їжі, особливо при вживанні значної кількості жирної, смаженої, гострої їжі, свіжої здоби, свіжих овочів та фруктів, алкоголю та газованих напоїв. 12 хворих основної групи (17,1 %) та 6 з групи порівняння (15 %) внаслідок цих обставин скаржилися на страх вживання їжі (ситофобію). Хворі обох груп 47,1 % (33/70) та 40,0 % (16/40) для поліпшення стану використовували холод та

утримувались від вживання їжі. В основній групі біль зменшувався при прийомі спазмолітиків у 43 хворих (61,4 %); позитивну дію гастрокінетиків відмічали 39 особи (55,7 %); 58 пацієнтів (82,9 %) використовували ферментні препарати. В групі порівняння ці співвідношення склали 31 – 77,5 %; 25 – 62,5; 37 – 92,5 % відповідно.

Другим за частотою був диспепсичний синдром. Так, виявлено, що у обстежених хворих спостерігалися різні диспепсичні розлади, а їх поодинокі прояви або сполучення були притаманні більшості пацієнтів (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Характеристика диспепсичного синдрому у хворих на хронічний панкреатит та при поєднанні хронічного панкреатиту з гіпертонічною хворобою

Клінічні прояви диспепсичного синдрому	Кількість хворих			
	ХП+ГХ (n=70)		ХП (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
симптоми шлункової диспепсії				
відрижка	22	31,4	13	32,5
печія	12	17,1	7	17,5
нудота	52	74,3	27	67,5
блювота	26	37,1	11	27,5
тяжкість у верхніх відділах живота	58	82,9	28	70,0
симптоми кишкової диспепсії				
здуття та буркотіння у животі	61	87,1	30	75,0
проноси	28	40,0	14	35,0
закрепи	11	15,7	10	25,0
нестійкі випорожнення	31	44,3	16	40,0

Найбільш типовими скаргами в обох групах досліджених були здуття та буркотіння у животі, відчуття тяжкості у верхніх ділянках живота, нудота, нестійкі випорожнення та проноси, що було проявами синдрому зовнішньо-секреторної недостатності ПЗ. Значно рідше серед скарг пацієнтів визначали

блювоту, відрижку, печію та закрепи. Крім того, більш ніж половина хворих як основної групи (52,9 %), так і групи порівняння (55 %) вказували на наявність «жирного» калу сірого кольору, та 34 (48,6 %) і 21 особи (52,5 %) відмічали наявність часток неперетравленої їжі.

Деякі хворі з основної групи (21,4 %) скаржилися на сухість шкіри; 17,3 % пацієнтів періодично відзначали болі у кістках та суглобах.

Прояви астено-невротичного синдрому з різною частотою були притаманні практично усім пацієнтам (88,6 % - основна група, 82,5 % - група порівняння). Так, 51,4 % (36/70) і 55 % (22/40) хворих вказували на загальну слабкість, підвищену втому та зниження працездатності; 30 % (17/70) та 27,5 % (11/40) пацієнтів скаржилися на швидку зміну настрою; 21,4 % (15/40) і 20 % (8/40) - на дратівливість та у 12,9 % (9/70) й 10 % (4/40) відповідно спостерігалися порушення сну.

Усім пацієнтам проводилося антропометричне обстеження, яке включало вимірювання зросту, маси тіла і обчислення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. Значення ІМТ нижче за 18,5 кг / м² вважали дефіцитом маси тіла, а антропометричними критеріями ожиріння вважався індекс Кетле, або ІМТ понад 30,0 кг/м² (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на ХП за показниками індексу Кетле

Пацієнти	Інтервали значень зросто-вагового індексу Кетле							
	<18,5 знижена маси тіла		18,5÷25 норма		25÷30 надмірна вага		>30 ожиріння	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ХП+ГХ (70)	37	52,9	32	45,7	1	1,4	0	0
ХП (40)	23	57,5	17	42,5	0	0	0	0

В обох наведених групах обстежені пацієнти мали як нормальні показники ІМТ, так і його зниження, що практично відповідає класичному перебігу захворювання з порушенням екскреторної функції органу та, таким чином,

обмеженим вживанням деяких продуктів (внаслідок дієтичних рекомендацій та ситофобії).

Проведена пальпація різних ділянок живота дала змогу визначити наступні фізикальні симптоми (табл. 2.5).

Таблиця 2.5.

Частота основних фізикальних симптомів у хворих на хронічний панкреатит та хронічний панкреатит, поєднаний з гіпертонічною хворобою

Фізикальні симптоми	Частота зустрічаємості			
	ХП+ГХ (70)		ХП (40)	
	абс	%	абс	%
біль у зоні Шофара	47	67,1	26	65
біль у точці Дежардена	42	60	22	55
біль у зоні Губерґріца-Скульського	36	51,4	19	47,5
біль у точці А. Губерґріца	31	44,3	18	45
біль у точці Мейо-Робсона	29	41,4	14	35
гіперестезія в зонах Захар'їна-Геда	24	34,3	9	22,5
симптом Мюсі ліворуч	9	12,9	4	10
симптом Чухрієнка	8	11,4	3	7,5

Особливістю перебігу гіпертонічної хвороби у хворих з ХП було: підвищення АТ при загостренні ХП, яке супроводжувалося скаргами церебрального характеру (головний біль, запаморочення, тимчасове порушення зору, шум у вухах), проявами астено-невротичного синдрому (загальною слабкістю, швидкою стомлюваністю, емоційною лабільністю, підвищеною дратівливістю, порушенням сну, відчуттям жару, пітливістю) та скаргами кардіального характеру (кардіалгії, відчуття «перебоїв» в діяльності серця, серцебиття, відчуття нестачі повітря, задишка). Частина пацієнтів визначала біль у ділянці серця, який мав типовий характер нападів стенокардії напруги (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Частота скарг, наявність яких у хворих з хронічним панкреатитом була обумовлена гіпертонічною хворобою

Скарги	Пацієнти з ХП+ГХ (n=70)	
	Абсолютна кількість	Відносна, %
Церебральні	68	97,1
Астено-невротичні	62	88,6
Кардіальні	39	55,7
Задишка	12	17,1
Пастозність і набряк гомілок	11	15,7

За даними об'єктивного дослідження виявлено низку неспецифічних перкуторних та аускультативних ознак ураження серця у хворих на ХП, поєднаний з ГХ (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Частота перкуторних та аускультативних ознак ураження серця у хворих на хронічний панкреатит та гіпертонічну хворобу

Об'єктивні дані	Пацієнти з ХП+ГХ (n=70)	
	Абсолютна кількість	Відносна, %
Приглушеність тонів серця	61	87,1
Зміщення лівої межі серця назовні	33	47,1
Акцент II-го тону над аортою	22	31,4
Порушення ритму	11	15,7
Систолічний шум над аортою або верхівкою	14	20,0

Проведене ультразвукове дослідження у всіх спостереженнях дозволило встановити ехо-ознаки ХП. Так, фіброзним змінам паренхіми відповідало збільшення ехогенності органу, виражена нерівномірність ехоструктури, зазубреність контуру і зменшення розмірів залози (23/70 – 32,9 % та 11/40 –

27,5 % відповідно). При переважанні компонентів запалення реєстрували збільшення ехогенності тканини органу, розмитість контуру залози, збільшення розмірів ПЗ або її частини, розширення вірсунгової протоки (24/70 – 34,3 % та 13/40 – 32,5 %). Поєднання перерахованих ознак реєстрували у 23/70 - 32,9 % та 16/40 – 40 % відповідно. У частини хворих - 30 % (21/70) та 5 % (2/40) на попередніх етапах спостереження проводилася комп'ютерна томографія, за результатами якої також було підтверджено наявність ХП.

За даними анамнезу і результатів опитування проведено «хвилинний тест» [177]. Давність переломів у всіх обстежених була в межах 5-7 років, причому у 14(12,7 %) пацієнтів переломи були низькоенергетичними.

Дослідження методом двухенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) показало (табл. 2.8), що зміна МЩКТ із 110 пацієнтів з ХП реєструвалися у 38 випадках (34,5 %). При цьому в основній групі ознаки остеопорозу були підтверджені у 11 осіб (15,7 %), а остеопенії - в 12 випадках (17,1 %).

Таблиця 2.8

Частота та характер абсорбціометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ХП

Хворі			Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DXA					
			остеопенія		остеопороз		не порушений	
Кількість хворих	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група n=70	70	100,0	12	17,1	11	15,7	47	67,2
Група порівняння n=40	40	100,0	6	15,0	4	10,0	30	75,0

Аналіз частоти та характеру абсорбціометрично верифікованих порушень МЩКТ показав, що у пацієнтів з сукупним перебігом ХП та ГХ кількість

хворих з означеними порушеннями була більше, ніж у групі порівняння (23(32,9 %) проти 10(25 %) відповідно), однак розбіжності статистичної значущості не мали (КХП, $\chi^2=0,78$, $p>0,05$). Але аналіз даних анамнезу і результатів хвилинного тесту показав, що в основній групі пацієнтів з переломами кісток в анамнезі було достовірно більше, ніж в групі порівняння (35(50 %) і 3(7,5 %) відповідно, КХП, $\chi^2=20,81$, $p < 0,01$).

При денситометричному обстеженні порушення МЦКТ в основній групі дослідженні зустрічалися менш часто - 23 проти 35 ($p>0,05$). Дана розбіжність статистичної значущості не мала та, швидше за все, була результатом особливості обстежуваного контингенту - молоді люди з рухливим способом життя і, отже, можливими травматичними ситуаціями. В той же час порівняння результатів хвилинного тесту та показників денситометрії виявило, що у пацієнтів з наявністю остеопорозу (як в основній групі, так і в групі порівняння) достовірно частіше спостерігалися низькоенергетичні переломи при наявності в анамнезі вказівок на переломи стегна у найближчих родичів або самого пацієнта: у 15 пацієнтів із 23 основної групи і у 2 пацієнтів із 4 групи порівняння (КХП, $\chi^2=5,7$, $p < 0,05$).

Прогнозування ризику переломів у найближчі 10 років за допомогою опитувальника FRAX нами не проводилося у зв'язку із середнім віком пацієнтів, який в обох групах становив менше 40 років.

Резюме. Таким чином, пацієнти, які були залучені до дослідження, належали до осіб молодого і середнього віку, мали ознаки ХП (група порівняння) або поєднання ХП та ГХ. Більшість пацієнтів (2/3) основної групи та групи порівняння за рівнем панкреатичної еластази-1 у сироватці крові мали середній ступінь тяжкості екскреторної недостатності ПЗ. ХП був у стадії загострення або неповної ремісії. Клінічні ознаки захворювання мали різноманітні прояви та відповідали больовому, диспепсичному та антено-вегетативному синдрому. Перебіг ГХ з урахуванням клінічних ознак, даних анамнезу, результатів об'єктивного та додаткових методів відносили до II стадії, 2 ступеня.

Переломи кісток в анамнезі реєструвалися у 38 пацієнтів (34,5 %), серед яких 35 (31,8 %) належали до основної групи ($p < 0,01$) з наявністю в анамнезі переломів кісток різної локалізації. При цьому остеопоротичні зміни за даними денситометричного дослідження реєстрували у 23 із 35 осіб основної групи, серед яких остеопороз реєстрували у 11 пацієнтів (15,7 %) та остеопенію – у 12 (17,1 %). При одноосібному перебігу ХП остеопоротичні зміни за даними денситометричного дослідження визначали у 10 (25 %) осіб, серед яких 4 (10 %) пацієнтів мали остеопороз. За даними хвилинного тесту, у пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння із остеодепресією достовірно частіше спостерігалися низькоенергетичні переломи при наявності в анамнезі вказівок на переломи стегна у найближчих родичів або самого пацієнта (КХП, $\chi^2 = 5,7$, $p < 0,05$)

Таким чином, особливістю обстежених хворих було доволі часте залучення до процесу кістково-суглобової системи, яке спостерігалось достовірно частіше ($p < 0,01$) у пацієнтів із коморбідним перебігом ХП та ГХ. Додатковим чинником ризику остеодепресії виступала наявність в анамнезі переломів стегна у найближчих родичів або самого пацієнта. Це спонукало до подальшого дослідження показників кісткового метаболізму та генетичної детермінованості таких порушень у пацієнтів обох груп.

2.2. Методи обстеження хворих

Клінічне дослідження пацієнтів, залучених до роботи, включало: збір анамнезу та огляд із застосуванням методів фізикального обстеження. План обстеження пацієнтів, що мали ХП та увійшли до роботи, відповідав наказу № 271 МОЗ України від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія».

Лабораторні (біохімічні та генетичні) дослідження, які виконувалися з метою діагностики остеопоротичних станів (загальний та іонізований кальцій сироватки крові, остеокальцин, загальна кисла фосфатаза, тартратрезистентна кисла фосфатаза, поліморфізм генів рецепторів вітаміну D, лактази та

фарнезилдифосфатсинтази було виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ХНМУ. Науково-дослідна діяльність лабораторії акредитована вищими атестаційними комісіями МОЗ України.

Екскреторну функцію ПЗ визначали за допомогою оцінки вмісту панкреатичної еластази-1 у калі пацієнтів імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1- ELISA.

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 біотин зв'язується із стрептавідин-поміченою пероксидазою хрому. Пероксидаза, окислюючись, дає зміну кольору, який вимірюється фотометрично при довжині хвилі 450 нм.

Оцінку параметрів проводили за загальноприйнятими міжнародними стандартами: виражена ЗСН ПЗ - <100 мкг/г; ЗСН ПЗ середнього ступеня - 100-150 мкг/г; легкий ступінь – 150-200 мкг/г; нормальна функція ПЗ без явищ ЗСН - >200 мкг/г.

Оцінку спрямованості змін метаболізму кісткової тканини здійснювали шляхом аналізу стану кальцієвого обміну за допомогою визначення іона Ca^{2+} в сироватці крові - біохімічний метод (набір реактивів PLIVA-Lachema, Чехія). Принцип методу полягав в тому, що о-крезонолфталеїнкомплексон у лужній середі утворює з іонами Ca^{2+} фіолетовий комплекс, придатний до фотометричного визачення. Вміст іонізованого кальцію розраховували за формулою Д. І. Міцури [178]. Одночасно підраховували показник відносного вмісту іонізованого кальцію (ПОСІК), який характеризує співвідношення загального та іонізованого кальцію в біологічних середовищах (поза клітиною та у клітині):

$$\text{ПОСІК} = \text{Ca (i)} \times 100 \% / \text{Ca} \quad (2.1)$$

де Са (і) - кальцій іонізований; Са - кальцій загальний.

Визначення вмісту *остеокальцину* в сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем «IDS» виробництва фірми «ELISA» (США) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія).

Хід визначення остеокальцину. В спеціальні лунки мікропланшетів, які входять до складу набору, додавали по 20 мкл стандартів, контролів та досліджуваних проб сироватки. Потім до кожної лунки додавали по 150 мкл кон'югату-HRP, що містить Біотин. Мікропланшет інкубували 2 години при кімнатній температурі. Потім лунки п'ять разів промивали спеціальним промивним буфером і до кожної лунки додавали по 100 мкл хромогенного субстрату ТМБ. Інкубували 15 хв. при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли додаванням до кожної лунки по 100 мкл стоп-реагенту. Через 15 хв. проби досліджували на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм. Рівень остеокальцину визначали по калібрувальній кривій, яку будували паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі. Кількість остеокальцину висловлювали в нг/мл.

Активність загальної кислої фосфатази (ЗКФ) визначали кінетичним методом з використанням α -нафтілфосфата за допомогою комерційної тест-системи фірми DAC-SpectroMed (Молдова) на біохімічному аналізаторі LabLine-80 (Австрія). У лунку спеціального планшету для проведення аналізу додавали 200 мкл робочого реагенту і 20 мкл досліджуваної сироватки. Ретельно перемішували та інкубували п'ять хвилин при $t^{\circ}=37^{\circ}$ С. Потім при довжині хвилі 405 нм вимірювали початкову оптичну щільність даної проби та оптичну щільність через кожні 60 С протягом 3 хвилин. Активність КФ в зразку розраховували за формулою:

$$C_{\text{непрост.}} = \Delta A / \text{хв.}_{\text{непрост.}} \times 750 \quad (2.2)$$

де $\Delta A / \text{хв.}_{\text{непрост.}}$ - середня різниця оптичної щільності за 1 хв.; 750 - коефіцієнт перерахунку. Активність ЗКФ надавали у одиницях в літрі сироватки (U/л).

Активність тартратрезистентної кислій фосфатази (ТРКФ) визначали кінетичним методом з використанням натрію тартрату за допомогою комерційної тест-системи фірми DAC-SpectroMed (Молдова) на біохімічному аналізаторі LabLine-80 (Австрія). У лунку спеціального планшету для проведення аналізу додавали 200 мкл робочого реагенту, 2 мкл розчину натрію тартрату (2 ммоль/л) і 20 мкл досліджуваної сироватки. Ретельно перемішували і інкубували 5 хв. при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Потім при довжині хвилі 405 нм вимірювали початкову оптичну щільність даної проби і оптичну щільність через кожні 60 С протягом 3 хвилин. Активність ТРКФ у зразку розраховували за формулою:

$$C_{\text{непрост.}} = \Delta A / \text{мин}_{\text{непрост.}} \times 750 \quad (2.3)$$

де $\Delta A / \text{мин}_{\text{непрост.}}$ - середня різниця оптичної щільності за 1 хв; 750 - коефіцієнт перерахунку. Активність ТРКФ висловлювали в одиницях в літрі сироватки (U/л).

Дослідження поліморфних варіантів генів рецепторів вітаміну D (VDR), лактази (LCT) та фарнезилдифосфатсинтази людини (FDPS) в сироватці крові пацієнтів проводили методом ІФА з використанням комерційних тест-систем «Human VDR ELISA KIT», «Human LCT ELISA KIT» та «Human FDPS ELISA KIT» виробництва фірми «Human» (Німеччина).

В спеціальні лунки мікропланшетів, які входять до складу набору, додавали по 50 мкл стандартів. В інші лунки додавали по 40 мкл розчину для розведення і 10 мкл досліджуваної проби. Мікропланшети інкубували 30 хв. при $t^{\circ} = 37^{\circ}\text{C}$. Потім лунки 5 разів промивали спеціальним буфером і в кожен лунку додавали по 50 мкл кон'югату-HRP. Інкубували 30 хв. при $t^{\circ} = 37^{\circ}\text{C}$. Після цього всі лунки ще п'ять разів промивали буфером. У кожен лунку додавали по 50 мкл хромогенного розчину А і по 50 мкл хромогенного розчину В. Інкубували 10 хв. при $t^{\circ} = 37^{\circ}\text{C}$. Потім реакцію зупиняли додаванням в кожен лунку по 50 мкл стоп-реагенту. Через 15 хв. проводили спектрофотометрію при довжині хвилі 450 нм. Рівень VDR, LCT та FDPS визначали по калібрувальній

кривій, яку будували паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі. Кількість *VDR* вимірювали в пікограмах у мілілітрі сироватки (пг/мл). Кількість *LCT* вимірювали в одиницях у літрі сироватки (Е/л). Кількість *FDPS* вимірювали в нанограмах в літрі сироватки (нг/л).

Визначення поліморфізму генів проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням комерційних наборів фірми «Літех» (Росія) на ампліфікаторі "Rotor-Gene 6000" (Австралія) в режимі реального часу. Принцип ПЛР полягає в ферментативному отриманні великої кількості копій (ампліфікації) досліджуваних фрагментів ДНК шляхом 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 тільки досліджуваної ділянки ДНК, оскільки тільки ця ділянка відповідає заданим умовам, і тільки в тому випадку, якщо вона присутня в досліджуваному зразку.

Ампліфікатор «Rotor-Gene» – програмований термостат, 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.

Виділення ДНК з лейкоцитів периферичної крові. Кров, що відбирали з ліктьової вени вранці натщесерце, поміщали в пробірку типу Еппендорфф місткістю 1,5-2,0 мл, яка була оброблена антикоагулянтом етилендіамінтетрауксусною кислотою (ЕДТА). Проби зберігали при $t^0 -20^0\text{C}$ протягом 6 місяців. 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 до

сухоповітряного термостату, попередньо прогрітий до 99⁰С. 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 зразку ДНК. Отриману таким чином ДНК можна зберігати при температурі -18-20⁰С 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 за алелю 1 (до позиції заміни гена), гомозигота за алелю 2 (після позиції заміни гена), або гетерозигота.

Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів в геномі людини проводилось за допомогою наборів: *VDRBsm1c.IVS7 G>A* «Мутація рецептора вітаміну D», *LCT C-13910T* «Лактазна недостатність» та *FDPS c.IVS1 T-99G* «Мутація фарнезилдифосфатсинтази».

Хід визначення: з компонентів комплекту 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 алель 1 і в пробірку з робочою ампліфікаційною сумішшю алель 2. У всі пробірки додавали по 15 мкл мінерального масла. До кожної ампліфікаційної суміші (алель 1 і алель 2) ставили позитивний і негативний контроль (табл.2.9):

Таблиця 2.9

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

Всі підготовлені проби переносили до програмованого ампліфікатору і проводили ампліфікацію за наступною програмою (табл. 2.10):

Таблиця 2.10

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.

Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів в геномі людини за допомогою набору VDRBsmIc.IVS7 G>A «Мутація рецептора вітаміна D».

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 в 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 [147,179]. Серед функцій гена – кодування рецепторів, які зв'язують вітамін D₃ (кальцитріол) та, в свою чергу, регулюють активність генів мінерального метаболізму і секрецію парацитоподібного гормону, контролюючи гомеостаз кальцію і фосфору.

Прояви молекулярно-метаболических ефектів мутації гена rs1544410: при його локусі на алелі В має місце підвищений рівень продукції рецептора, що визначає зниження у крові рівня паратгормону з одночасним підвищенням ризику переломів незалежно від МЦКТ; окремим негативним ефектом вищезначеної локалізації гена є відсутність ефективності корекції метаболізму вітаміну D₃ [147,180].

Доведено, що характерними проявами мутації гена rs1544410 є вплив наявності алеля В на формування високого ризику переломів вертебральної та невертебральної локалізації; у разі наявності двох копій алелі b (гомозиготи), унаслідок підвищеного рівня паратгормону у осіб жіночої статі може розвиватися спорадичний первинний гіперпаратироїдизм (ПГПТ).

Показаннями до проведення дослідження є наявність ОП, повторних переломів кісток, гіперпаратироїдизм в анамнезі пацієнта чи його родичів, визначення показань до прийому вітаміну D₃ [147,181].

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) [147,161].

Можливі генотипи та інтерпретація результатів:

- bb – у гомозиготному стані по алелі 1 є ризик розвитку ПГПТ; також доведено, що даний поліморфізм впливає на ефективність антирезорбтивної терапії у постменопаузі [147,182];
- Bb – у гетерозиготному стані збільшує ризик переломів в 1,5 рази;
- BB – у гомозиготному стані по алелі 2 значно збільшує ризик переломів у будь-якому віці [147,183].

Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів в геномі людини за допомогою набору LCT MCM6 -13910T/C «Лактазна недостатність»

Ген *LCT* кодує лактазу – фермент, який має лактазну і флоризінгідролазну активності. Недостатність лактази обумовлена зниженням транскрипції гена *LCT*, що кодує фермент. У безпосередній близькості з геном *LCT* розташовується ген *MCM-6*, що впливає на характер експресії гена лактази. Доведено, що заміна цитозину (C) на тимін (T) в 13-м інтроні гена *MCM-6*, підвищує експресію гена лактази. Носії основної алелі C характеризуються зниженням рівня лактази в дорослому віці, тобто лактазною недостатністю (ЛН). Носії мінорного алеля T, навпаки, можуть засвоювати лактозу, і ця здатність не втрачається з часом. Генетичний маркер -13910 T/C.

Дослідження гена лактази (*LPH*, *LAC*, *LCT*, лактаза-флоризин гідролаза; міжнародний код поліморфізму – rs4988235), зокрема його поліморфізму -13910 T/C (заміщення нуклеотиду цитозина (C) на тимін в регуляторній зоні гена). Відомо, що частота мутантного варіанту цього гена однаково часто реєструється в осіб різної статі та коливається в межах 22-28 %, що визначається аутосомно-домінантним типом спадкування цієї мутації, а для розвитку патології достатньо успадкування одного мутантного варіанта гена, принаймні від одного з батьків, що формує 50,0 % ризику. Серед функцій гена – кодування ферменту лактази, яка у осіб дитячого віку в тонкому кишківнику розщеплює молочний цукор та лактозу на глюкозу і галактозу. В нормі, активність ферменту зменшується з віком, що проявляється у осіб старшого віку ЛН (клінічно –

гостра діарея при вживанні молока) [147,158].

Прояви молекулярно-метаболических ефектів мутації гена: при варіанті -13910T рівень продукції ферменту постійно високий, саме тому в зрілому віці зберігається здатність перетравлювати лактозу; при варіанті -13910C активність лактази поступово знижується з віком, унаслідок чого пацієнти вимушені відмовлятися від вживання молока, що призводить до вторинної недостатності кальцію та може призводити до зростання ризику ОП та переломів [147,184]. Доведено, що характерними проявами мутації гена лактази (зокрема, варіанту -13910C) є зниження щільності кісткової тканини, зростання ризику ОП і переломів у зрілому віці [147,185]. Показаннями до проведення дослідження є наявність ОП, повторних переломів кісток в анамнезі пацієнта чи його родичів.

Можливі генотипи та інтерпретація результатів:

- TT – генотип, що пов'язаний з нормальною переносимістю лактози у дорослих;
- CT – генотип, пов'язаний з варіабельністю рівню активності лактази, ризиком розвитку вторинної ЛН;
- CC – генотип, пов'язаний з непереносимістю лактози у дорослих [147,186].

Із 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 (CC), гетерозигота (CT) і гомозигота по алелі 2 (TT) [147,187].

Проведення ПЛР для виявлення поліморфізмів у геномі людини за допомогою набору FDPS c.IVS1 T-99G «Мутація фарнезилдифосфатсинтази (інтрон 1)».

Міжнародний код поліморфізму – rs2297480, зокрема його поліморфізму A/C. Відомо, що дифосфати є потенційними інгібіторами активності остеобластів – клітин, що порушують кісткову тканину при її перебудові. Остеокласти знижують швидкість кісткового метаболізму, сприяють

зменшенню маси кісткової тканини та її мінералізації [147,188]. Дифосфати, що містять азот, інгібують фермент фанезилдифосфатсинтазу (FDPS), яка відіграє значну роль у синтезі холестерола, що призводить до уповільнення синтезу стерину в остеокластах та провокує їх апоптоз. Таким чином, активність *FDPS* може впливати на зниження кісткової маси через зміну активності остеокластів [147,189].

Із зразками виділеної ДНК паралельно проводили дві реакції ампліфікації – з двома парами алель-специфічних праймерів. Результати аналізу дозволяють дати три типи висновків: гомозигота за алелю 1 (AA), гетерозигота (AC) і гомозигота за алелю 2 (CC).

Можливі генотипи та інтерпретація результатів:

- AA – наявність даного генотипу, за даними літератури, достовірно має більш виражену динаміку МЩКТ [147,190];
- AC – наявність означеного генотипу призводить до більш високої активності остеобластів під час нарощування кісткової маси [147,191];
- CC – наявність генотипу CC також призводить до більш високої активності остеобластів під час нарощування кісткової маси; у жінок носіїв алелі C в літньому віці на 3-7 % знижується кісткова маса, при цьому не спостерігається зміни біохімічних маркерів кісткової резорбції [147,192].

З метою вивчення факторів ризику ОП Міжнародною асоціацією остеопорозу (International 6 Osteoporosis Foundation — IOF) запропонований хвилинний тест оцінки ризику ОП (One-minute osteoporosis risk test) [193], що включає 10 запитань (7 загальних, 2 — для представників жіночої статі, 1 — для чоловічої). Позитивну відповідь («так») оцінювали в 2 бали, негативну («ні») — в 1 бал. Додатково вираховували загальну суму балів. Переклад тесту поданий на сайті IOF [<http://www.iofbonehealth.org/>]. За даними В. В. Поворознюка та співавт. [194], тест дає змогу виявляти пацієнтів із структурно-функціональними порушеннями кісткової тканини.

Метод ультразвукової денситометрії дозволяє отримати дані щодо швидкості ультразвукових коливань, що є основою для висновку про щільність кісткової тканини. Перевагами методу ультразвукової денситометрії є неінвазивність, висока точність, швидкість сканування, легкість в обслуговуванні, неіонізуюче випромінювання, компактність і портативність апаратури [195]. Але на сьогодні двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DXA) є «золотим стандартом» для визначення МЩКТ. Метод чутливий і специфічний, за його допомогою визначають до 90 % переломів II та III ступеня (за даними напівкількісного методу Genant). Використання методу DXA знайшло значне поширення в усьому світі в клінічній практиці, після багатьох проспективних досліджень, в яких було показано велике значення коефіцієнта ризику для прогнозування виникнення переломів. [196]

Тому в якості метода діагностики остеопоротичних станів використовували DXA, яка проводилася на апараті HOLOGIC Explorer QDRW Series Bone Densitometer (США). Даний метод дає можливість оцінити різний стан кісткової тканини в нормі, виявити початкові прояви змін – остеопенію або виражені порушення – остеопороз. Вимірювання МЩКТ проводили в трьох ділянках скелета – поперековому відділі хребта, проксимальному відділі стегнової кістки і кістках передпліччя.

Рентгенівське випромінювання апарату DXA вкрай низьке (0,03 мЗв на 1 скан), що не потребує при роботі оператора на приладі спеціальних заходів щодо радіаційної безпеки [197].

У кісткових денситометрах DXA закладена уніфікована нормативна база даних Національного оглядового дослідження по здоров'ю і харчуванню III (NHANES III). Референтна база розроблена для жінок і чоловіків європеїдної раси та інших етнічних груп і включає дані для порівняльного аналізу показників МЩКТ по T- і Z-критеріям.

T-критерій – це показник, який характеризує кількість стандартних відхилень у порівнянні з піком кісткової маси, тобто з середнім значенням для того віку, в якому МЩКТ в даній ділянці скелета досягає максимуму. Зниження

цього критерію відбувається зі зниженням кісткової маси при збільшенні віку.

Z-критерій – це порівняння з віковою нормою, тобто з середнім значенням для даного віку. Результат порівняння представлений як стандартне відхилення (SD) від відповідної норми. Згідно з рекомендаціями BOOЗ у жінок і чоловіків у віці від 50 років і старше використовується T-критерій, а молодше 50 років – Z-критерій. Використання T-критерію можливо і у жінок в період менопаузи. В межах норми знаходяться значення, що не перевищують $+2,5$ SD і не нижче -1 SD, значення менше -1 SD, але більше $-2,5$ SD відповідають остеопенії. Показники нижче $-2,5$ SD визначають як остеопороз; значення менше $-2,5$ SD при наявності хоча б одного перелому хребця або низькоенергетичного перелому шийки стегна класифікують як тяжкий ОП. Відповідно до прийнятих стандартів МЦКТ обчислюється з точністю до $0,001$ г/см², а T-критерій – до 0,1. Похибка при визначенні МЦКТ на кісткових денситометрах (Explorer, Discovery та інших аналогічних приладах) становить 1 %. Відповідно до рекомендацій ISCD для діагностики ОП необхідно проводити вимірювання МЦКТ у двох ділянках скелета (поперековому відділі хребта і проксимальному відділі стегнової кістки) [147,198]. При встановленні діагнозу ОП можна керуватися зниженням мінеральної щільності кістки навіть в одній із досліджених ділянок – сегменті поперекових хребців (L1-LIV), шийці стегнової кістки або в усіх структурах проксимального відділу стегнової кістки. У пацієнтів з ендокринною патологією додатково оцінюють передпліччя. Зазвичай, після первинного обстеження пацієнта на кістковому денситометрі на основі клінічних даних після постановки діагнозу (остеопенія або остеопороз) і прийняття лікарем рішення про необхідність антиостеопоротичної терапії, повторне обстеження призначається через 6 місяців для оцінки ефективності лікування.

2.3. Статистична обробка результатів дослідження

Отримані дані обробляли статистично за допомогою програмного середовища «STATISTICA». Кількісні показники представлялися у вигляді медіан (Me), інтерквартильних розмахів (LQ – нижній квартиль, UQ — верхній квартиль) й розмаху вибірки (min — мінімальне значення, max — максимальне значення) або у вигляді $X \pm m$, де X – середнє значення, а m – стандартна похибка середнього. Для показників, що характеризують якісні ознаки, вказувалося абсолютне число і відносна величина у відсотках (%). Похибку відсотка Δ розраховували за формулою:

$$\Delta = \sqrt{n1/n(1 - n1/n)/n} \cdot 100 \% \quad (2.4)$$

де n – обсяг вибірки, $n1$ – кількість пацієнтів із наявністю ознаки, що досліджується. Форма надання інформації була (К/ЗК), де К-кількість певних випадків серед їх загальної кількості.

Для перевірки кількісних показників на нормальність розподілу використовували критерій Колмогорова-Смирнова. Оскільки розподіл числових показників, що досліджувалися, відрізнявся від нормального, статистичну значущість перевіряли за допомогою U-критерію Манна-Уїтні (КМУ). Якісні ознаки порівнювалися за допомогою критерію χ^2 Пірсона (КХП). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для оцінювання ступеня взаємозв'язку між показниками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (R).

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора:

1. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Показники ефективності диспансерного нагляду хворих з поєднанням хронічного панкреатиту і артеріальної гіпертензії. Здобутки клініч. і експеримент. медицини. 2017;2(30):145-6. doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7738.

2. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ, Лазуткіна ОА. Асоціація метаболічних і генетичних маркерів у ризику розвитку остеопенічних станів при поєднанні хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби. Здобутки клініч. і експеримент. медицини. 2018;2(34):81-85. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8585.

3. Пасиешвили ЛМ, Вьюн ТИ. Хромосомные aberrации как возможный механизм ранних осложнений при сочетанном течении хронического панкреатита и гипертонической болезни. Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. 2018;(9):64-8. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-64-68.

4. В'юн ТІ. Кореляційні зв'язки між клініко-анамнестичними характеристиками та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини з коморбідністю хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Укр. терапевт. журн. 2019;3:47-52. doi: 10.30978/UTJ2019-3-47.

5. В'юн Т.І. Особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєданого з артеріальною гіпертензією. В: Медицина III тисячоліття. Зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів; 2018 січ. 22-24; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2018. с. 92-3.

6. В'юн ТІ, Лазуткіна ОА. Спосіб діагностики остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит поєданого з гіпертонічною хворобою. В: Пасієшвілі ЛМ, ред. Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2019 берез. 14; Харків, Україна. Харків: Стиль-Іздат; 2019. с. 28-30.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Стратифікація остеопоротичного ризику за вмістом маркерів кісткового ремоделювання (загальний та іонізований кальцій крові, остеокальцин, загальна кисла фосфатаза, тартратрезистентна кисла фосфатаза) у пацієнтів з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби

З метою встановлення остеопоротичних змін у хворих на ХП та впливу ГХ на його перебіг проведено визначення стану кальцієвого обміну, як одного з маркерів стану кісткової тканини. Так, при дослідженні вільного і білковозв'язаного кальцію сироватки крові в обох групах пацієнтів були виявлені порушення, відповідні гіпокальціємії (табл.3.1).

Таблиця 3.1.

Показники обміну кальцію у хворих з хронічним панкреатитом і при його коморбідності з гіпертонічною хворобою
(середнє вибіркове, стандартні відхилення, ТТ)

Показники	Основна група (n=70)	Група порівняння (n=40)	Контрольна група (n=20)	$p_{o,p}$	$p_{o,k}, p_{п,k}$
Загальний кальцій сироватки крові, ммоль/л	2,33±0,0 ₁	2,51±0,01	2,62±0,03	< 0,05	< 0,05 < 0,05
Іонізований кальцій сироватки крові, ммоль/л	1,16±0,0 ₁	1,18±0,01	1,23±0,01	< 0,05	< 0,05 < 0,05
Кальцієвий коефіцієнт (ПОСІК), %	49,8±0,2	47,0±0,3	46,9±0,2	< 0,05	< 0,05 =0,184

Примітка: $p_{o,p}$ - рівень значущості при співставленні показника основної групи і групи порівняння (ТТ), $p_{o,k}$ - рівень значущості при порівнянні основної групи і групи контролю (ТТ); $p_{п,k}$ - рівень значущості при співставленні груп порівняння і контролю (ТТ).

Було встановлено, що при ХП спостерігалися кількісні зміни у вмісті обох форм кальцію (вільного і білковозв'язаного), але при цьому практично не змінюється їх співвідношення між клітинним і позаклітинним простором, на що вказують показники ПОСІК. Дані зміни при ХП можна пояснити формуванням синдрому мальдигестії і, як наслідок, порушенням всмоктування кальцію і вітаміну D у тонкому кишечнику. Приєднання ГХ призводить до перерозподілу фракцій кальцію між біологічними рідинами, що підтверджено негативним впливом на ПОСІК: відбувається збільшення показника кальцієвого коефіцієнта з $46,9 \pm 0,2\%$ до $49,8 \pm 0,2\%$ у осіб основної групи, при відсутності його коливання у пацієнтів на ізольований ХП ($47,0 \pm 0,3\%$) ($p < 0,05$). Констатовано, що сукупний перебіг ХП і ГХ є несприятливим тандемом у розвитку кальцій-залежних ускладнень - остеопоротичних станів.

Встановлені зміни у показниках кальцієвого метаболізму не мали залежності від віку, статі та тривалості захворювань.

Для вивчення залежності між рівнями біохімічних маркерів та наявністю переломів у хворих в групах ХП та ХП з супутньою ГХ, перш за все, проведена оцінка вмісту показників остеокальцину (ОК), загальної кислої фосфатази (ЗКФ) та непростатичної кислої фосфатази або тартратрезистентної кислої фосфатази (ТРКФ). Означені показники були трансформовані у порядкові шкали шляхом співставлення з референтними значеннями. Межами референтних значень вважали інтервали вимірювань у пацієнтів групи контролю (78 осіб). Так, інтервалом норми для остеокальцину вважали проміжок від 14,7 до 26,0 нг /мл, для ЗКФ 2,2-4,8 Од/л та ТРКФ 1,6-3,9 Од/л.

Надалі для маркера кожного з пацієнтів було визначено співвідношення маркерного показника із референтними значеннями за шкалою «Н» - норма, «НН» нижчий за норму, «ВН» вищий за норму та визначено відсотковий склад цієї градації у кожній групі.

Так, в групі хворих на ХП показник остеокальцину, який був вищим за норму ($35,3$ ($30,0$; $67,1$) нг/мл) мали $57,5 \pm 7,8\%$ осіб (23 хворих); у $37,5 \pm 7,7\%$ пацієнтів (15 осіб) вміст показника лежав у межах норми ($22,3$ ($18,7$; $24,6$) нг/мл)

та у $5 \pm 5,2$ % (2 хворих) був нижчим за норму (13,9 (13,4; 14,5) нг/мл). (рис. 1)

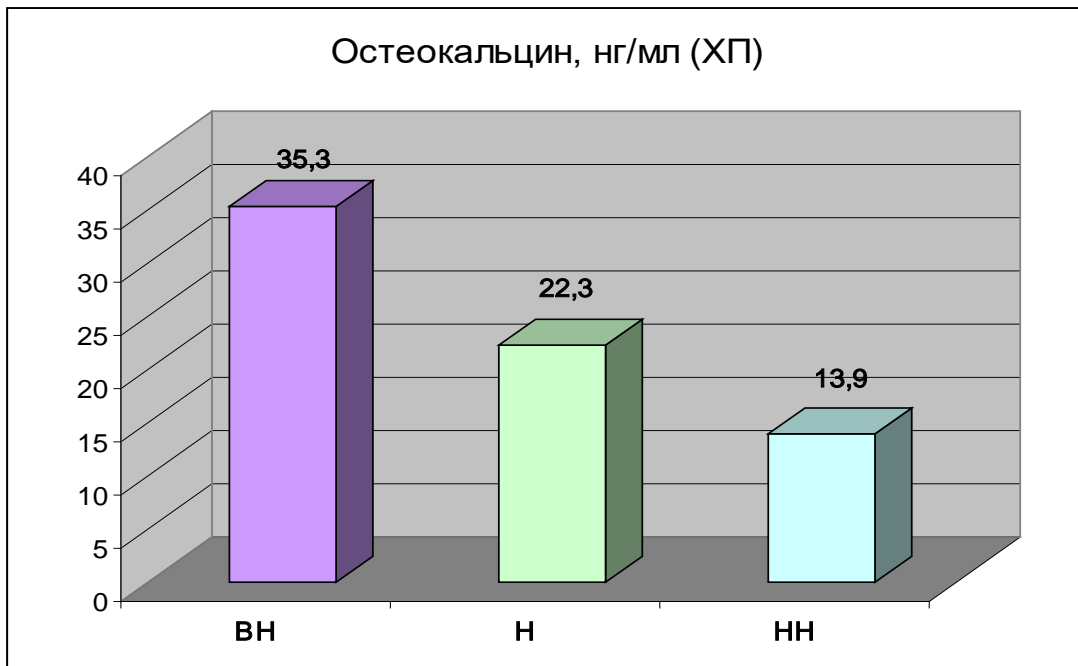


Рис. 1 Гістограма розподілу показника остеокальцину по відношенню до інтервалу норми в групі хворих на ХП.

При цьому, в підгрупі «ВН» переломи в анамнезі були у одного пацієнта ($4 \pm 4,3$ %), у підгрупі «Н» у одного пацієнта ($7 \pm 6,4$ %) та у підгрупі «НН» також у одного пацієнта ($50 \pm 35,3$ %). При цьому розподіл частоти появи переломів мав статистично значущий характер (критерій «Хі»-квадрат Пірсона, $p = 0,05$).

У пацієнтів з коморбідністю ХП та ГХ показник остеокальцину мав такі значення: його вміст був дещо «ВН» (35,4 (30,6; 56,1) нг/мл) мали $55,7 \pm 5,9$ % хворих, 39 осіб), але в жодному випадку значного (кількакратного) перевищення не спостерігалось. У $38,6 \pm 5,8$ % пацієнтів (27 осіб) він знаходився у межах «Н» (23,1 (20,2; 24,2) нг/мл) та у $5,7 \pm 2,8$ % (4 хворих) був «НН» (13,3 (11,6; 13,8) нг/мл). (рис.2).

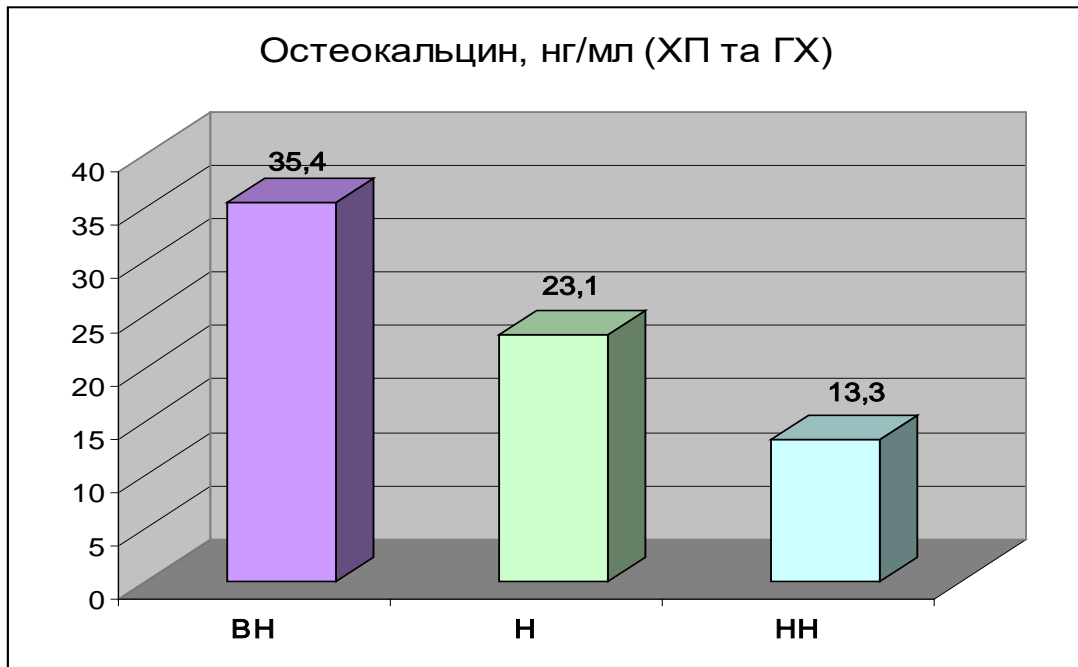


Рис. 2 Гістограма розподілу показника остекальцину по відношенню до інтервалу норми у пацієнтів з коморбідністю ХП та ГХ

У хворих підгрупи «ВН» з поєднаним перебігом ХП та ГХ переломи в анамнезі реєструвалися у 20 випадках ($51 \pm 8,0$ %), у підгрупі «Н» у 14 осіб ($52 \pm 9,6$ %) та у підгрупі «НН» - у одного пацієнта ($25 \pm 21,7$ %). При цьому, такий розподіл не мав статистично значущий характер.

Показники загальної кислої фосфатази в підгрупі пацієнтів на ізольований ХП, які були вищими «ВН» (6,4 (4,5;9,6) Од/л), мали $95 \pm 3,4$ % хворих (38 осіб). (рис. 3) При цьому переломи були у 3-х пацієнтів ($8 \pm 4,4$ %) з підгрупи. У 3 осіб ($5 \pm 3,4$ % хворих) показник лежав у межах «Н» (з медіальним значенням 2,25 Од/л) та наявності переломів в анамнезі зареєстровано не було. Тобто такий розподіл не мав статистично значущий характер.

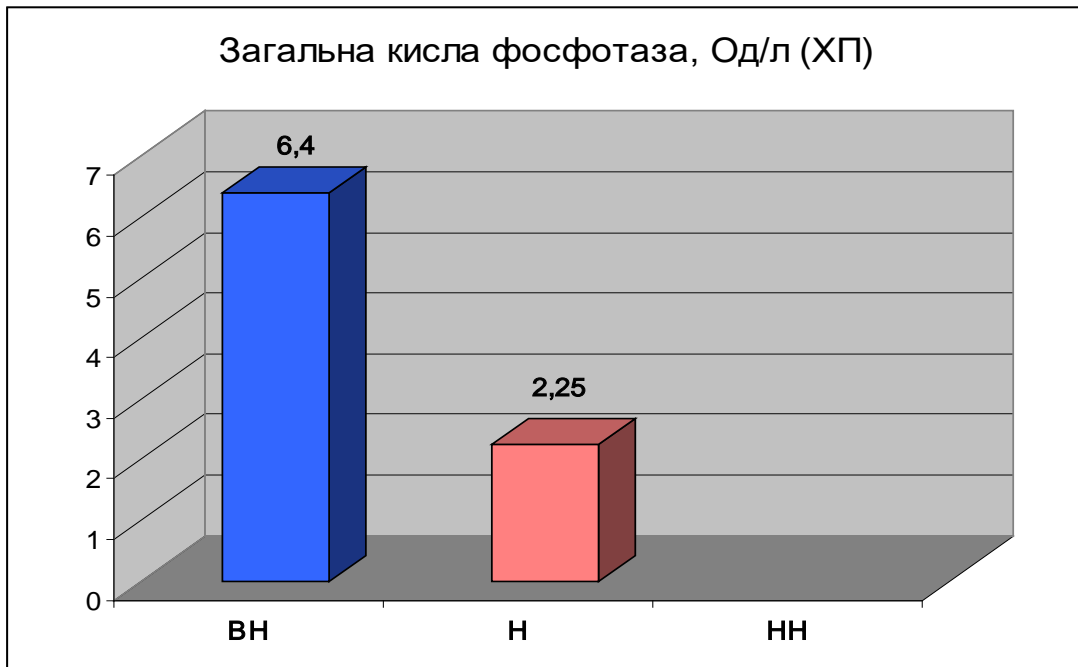


Рис. 3 Гістограма розподілу показника ЗКФ по відношенню до інтервалу норми в групі хворих з ізольованим ХП

Дослідження загальної кислої фосфатази у хворих на ХП та ГХ (70 осіб) дозволило встановити підвищення даного показника у всіх пацієнтів (8,3 (7,5;10,5) Од/л). В той же час переломи мали 35 пацієнтів ($50 \pm 6,0$ %), хоча такий розподіл не мав статистично значущого характеру.

При дослідженні вмісту ТРКФ у сироватці крові хворих на ізольований ХП було встановлено її підвищення до $6,1 \pm 1,65$ Од/л при контролі - $0,9 \pm 0,15$ Од. У пацієнтів з поєднанням ХП і ГХ рівень ТРКФ склав $6,4 \pm 1,68$ Од/л. Рівень ТРКФ мав тенденцію до підвищення при збільшенні тривалості анамнезу поєднаної патології, а також залежав від статі пацієнта - дещо перевищував у жінок.

Показники ТРКФ в групі пацієнтів з ХП мали наступні значення: «ВН» (5,6 (4,9;7,1) Од/л) були у 12 осіб ($30 \pm 7,2$ хворих). У $50 \pm 7,2$ % пацієнтів (20 осіб) вміст ТРКФ лежав у межах «Н» (3 (2,2;3,0) Од/л) та у $20 \pm 6,3$ % (8 осіб) був «НН» (1,5 (0,8;1,5) Од/л) (рис. 4).

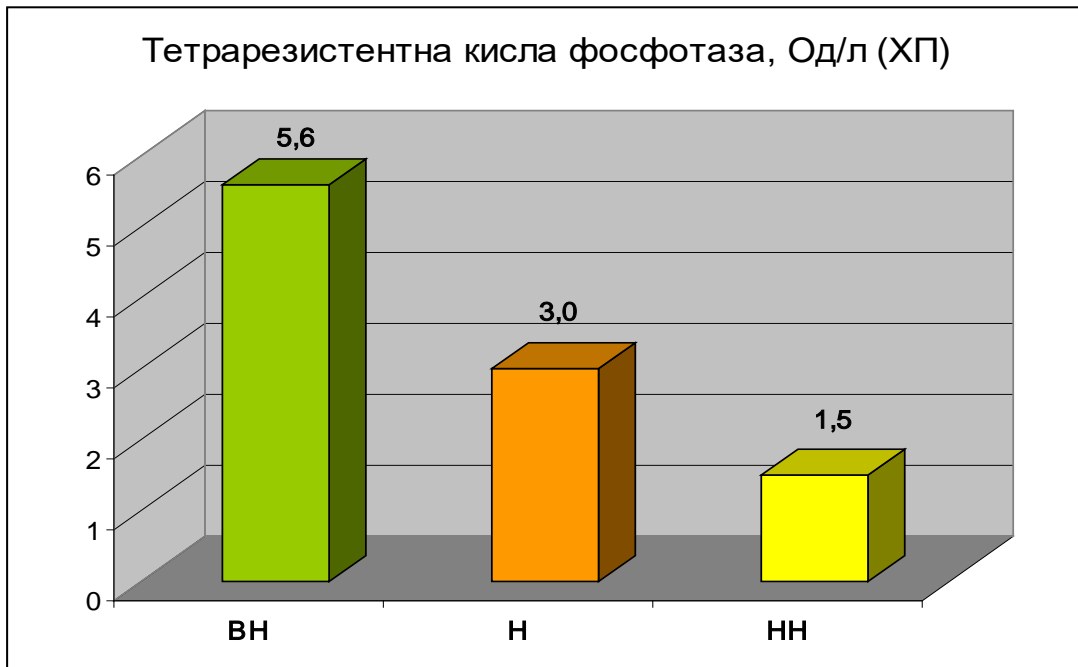


Рис. 4 Гістограма розподілу показника ТРКФ по відношенню до інтервалу норми в групі ХП

При цьому у підгрупі «ВН» переломи були у одного пацієнта ($8 \pm 8,0 \%$), у підгрупах «Н» та «НН» також у одного пацієнта, тобто склали ($5 \pm 4,9 \%$) та ($13 \pm 11,7 \%$) відповідно. Такий розподіл не мав статистично значущого характеру.

При коморбідності ХП та ГХ вміст ТРКФ становив наступні значення: «ВН» ($6,4 (5,3;6,8)$ Од/л) реєструвався у $67,1 \pm 5,6 \%$ хворих (47 осіб); у $25,7 \pm 5,2 \%$ пацієнтів (18 осіб) показник знаходився у межах «Н» ($3,0 (2,3; 3,0)$ Од/л) та у $7,2 \pm 3,0 \%$ (5 осіб) був «НН» (з медіальним значенням $1,5$ Од/л) (рис. 5).

Наявність переломів кісток в анамнезі у осіб з поєднаним перебігом ХП та ГХ реєстрували тільки у хворих з показником ТРКФ, що відповідала «ВН» - 35 пацієнтів ($74 \pm 6,4 \%$). При коливанні показника ТРКФ в межах норми та поза норми (підгрупи «Н» та «НН») жоден пацієнт в анамнезі не мав переломів. При цьому, такий розподіл мав статистично значущий характер (χ^2 Пірсона, $p < 0,01$)

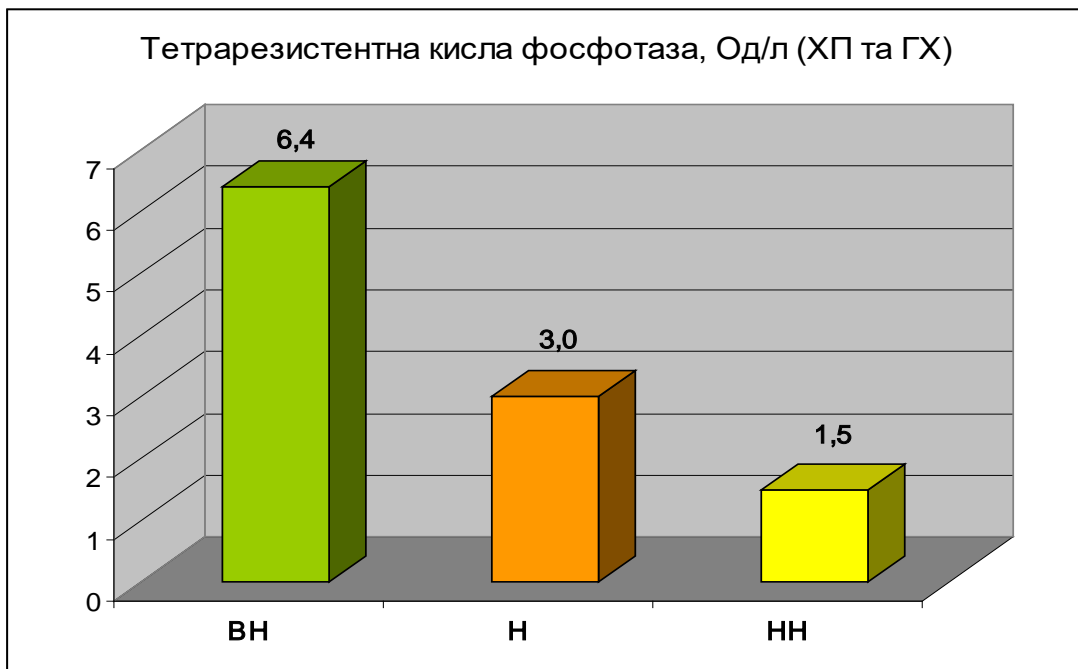


Рис. 5 Гістограма розподілу показника ТРКФ по відношенню до інтервалу норми в групі ХП та ГХ

Визначення зв'язків між клініко-анамнестичними характеристиками хворих та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини дало змогу встановити, що в групі з ізольованим ХП виявлено високу ($R=0,60$) статистично значущу ($p<0,01$) кореляцію між рівнем остеокальцину та панкреатичної еластази-1. Тобто, зі збільшенням рівня остеокальцину збільшується рівень еластази-1. В цій групі виявлено також від'ємну статистично значущу ($p<0,01$) кореляцію середньої сили ($R=-0,49$) між вмістом ТРКФ та віком пацієнтів, тобто просліджується тенденція до зменшення рівня ТРКФ у пацієнтів більш старших вікових груп. У хворих з коморбідною патологією ХП+ГХ усі виявлені зв'язки втрачалися, але з'являвся статистично значущий помірної сили ($R=0,36$, $p<0,01$) зв'язок між ТРКФ та тривалістю ГХ. Залежності від статі та біохімічних параметрів обох груп виявлено не було.

Резюме. На нашу думку при поєднаному перебігу ХП та ГХ – захворювань, які належать до кальційзалежних нозологій, внаслідок особливостей патогенетичних ланок формуються предиктори остеопоротичних змін. Тобто, перебіг ХП призводить до порушень всмоктування кальцію у

кишечнику – єдиного шляху його надходження до організму, а ГХ в той же час потребує збільшення даного макроелементу в крові. Таким чином, відбуваються кількісні зміни в показниках кальцієвого обміну. Встановлено, що при коморбідності ХП та ГХ реєструється перерозподіл фракцій кальцію між клітиною та позаклітинним простором. Тобто, означених нозологій призводить не тільки до кількісних негараздів, але й до якісних змін: порушенню співвідношення фракцій кальцію. Це «спонукає» організм до відшкодування витрат, як з метою збереження синтезу ферментів (трипсиногена) та гормону (інсуліну) ПЗ, так і повноцінної роботи серцево-судинної системи. Єдиним місцем збереження кальцію в організмі та можливим додатковим («за потребою») його надходженням до крові є кісткова тканина, що, таким чином, потенціює вихід кальцію із депо.

Встановлено, що одночасно при сукупному перебігу ХП та ГХ включаються інші механізми, які контролюють МЦКТ. Так, у низки пацієнтів з ХП та ГХ відбувається зменшення показника ОК, рівень якого відображає активність остеобластів та процеси синтезу кістки. В той же час реєструється збільшення вмісту ЗКФ та ТРКФ – маркерів кісткової резорбції, причому останній змінюється більш повільно. Доведено, що формування остеопенічних станів відбувається декількома шляхами: як в разі зменшення надходження кальцію, так і внаслідок зменшення синтезу кісткової тканини і збільшення кісткової резорбції.

На нашу думку зміни в метаболізмі кальцію вказують на порушення в кістковій тканині, що спонукає до поглибленого обстеження метаболізму кісткової тканини та генетичного тестування.

Матеріали даного розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Вьон ТИ, Пасиешвили ЛМ. Приоритеты диагностического поиска остеопенических состояний у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Сучасна гастроентерологія. 2018;3(101):14-20. doi: 10.3978/MG-2018-3-14.

2. Вьюн ТИ, Пасиешвили ЛМ. Диагностическая роль биохимических маркеров костного метаболизма и гена FDPS в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Наука и здравоохранение (Казахстан). 2018;4(20):5-21.
3. Viun T, Pasiashvili LM. Genetic determinants of osteoporotic risk in calcium-dependent diseases - chronic pancreatitis and hypertensive disease. Inter collegas. 2019;6(1):43-9. doi: 10.35339/ic.6.1.
4. В'юн ТІ. Кореляційні зв'язки між клініко-анамнестичними характеристиками та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини з коморбідністю хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Укр. терапевт. журн. 2019;3:47-52. doi: 10.30978/UTJ2019-3-47.
5. Viun T. Diagnostic opportunities of tartrate-resistant acid phosphatase in comorbidity of hypertensive disease and chronic pancreatitis. In: ISIC-2018. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists. Abstract book; 2018 May 23-25; Kharkiv. Kharkiv: KNMU; 2018. p. 137-8.
6. Вьюн ТИ. Диагностические возможности тартратрезистентной кислотой фосфатазы при коморбидности гипертонической болезни и хронического панкреатита. В: Многопрофильная больница: проблемы и решения. Материалы XXI Всерос. науч.-практ. конф.; 2018 май 25-26; Ленинск-Кузнецкий. Кемерово: ООО «Примула»; 2018. с. 181-2.
7. Вьюн ТИ, Лазуткина ЕА. Диагностическая роль остеокальцина в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и артериальной гипертонией [тези доп.]. В: X Конгресс Ассоциации кардиологов и V Съезд терапевтов Республики Казахстан, IX Конгресс Ассоциации кардиологов Тюркского мира, посвященные 40-летию Алма-Атинской декларации ВОЗ по ПМСП; 2018 июнь 5-8; Алматы, Казахстан. Терапевт. вестн. 2018: Спец. вып. 1(47):43.
8. В'юн Т. Визначення тартратрезистентної кислоти фосфатази у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби

для ранньої діагностики остеопоротичних станів. В: Медицина III тисячоліття. Зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів; 2019 січ. 30-31; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2019. с. 95-6.

3.2. Роль поліморфізму гена рецепторів вітаміну D у клінічних проявах поєднаного перебігу хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби

Ген рецепторів вітаміну D, поряд з ще 8 генами, на теперішній час відносять до так званих генів-кандидатів остеопоротичних змін. Є припущення, що одним з факторів формування змін у МЦКТ є мутації у генах-кандидатах, що при поєднанні з екзо- та ендogenous негараздами при різних нозологічних формах може сприяти розвитку метаболічних порушень у кістковій тканині. В такому разі вивчення розподілу поліморфізму гена рецепторів вітаміну D та його вплив на формування остеопоротичних станів дозволить визначати групи ризику на виникнення означеного ускладнення.

Розподіл за генотипами хворих з ХП та при його поєднанні з ГХ аналізувався за допомогою таблиць сполученості між ознакою «Група» (К - контроль, ХП – хронічний панкреатит, ХП+ГХ – хронічний панкреатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою) та ознакою «Алелі».

При визначенні поліморфізму гена рецепторів вітаміну D (VDR) було виявлено статистично значущу залежність у розподілі алелів гена від групи пацієнтів ($\chi^2=30,08$, $df = 4$, $p < 0,01$). За результатами генетичного тестування пацієнти контролю були розподілені на три групи. Виявлено наступний розподіл генотипів поліморфного гена VDR: 1 група – носії bb-генотипу – 17 осіб (24,3 %); 2 група – носії Bb-генотипу – 34 (48,6 %), 3 група – носії BB-генотипу – 19 осіб (27,1 %). У групі пацієнтів на ізольований ХП генотип bb зустрічався у 22,5 % випадків (9 осіб); BB – у 35 % (14) та Bb – у 42,5 % (17 осіб).

Таким чином, вірогідні розбіжності спостерігалися лише між пацієнтами з ізольованим ХП і групою контролю за BB-генотипом. При поєднанні ХП і ГХ розподіл був наступним: 15,7 % (11 осіб), 51,4 % (36) та 32,9 % (23 особи)

відповідно (рис. 6). Таким чином, переважна більшість хворих на ХП, обтяжений ГХ (51,4 %), мали генотип ВВ гена VDR, який асоційований з більш високим ризиком виникнення остеопорозу, що в 1,5 разів частіше реєструвався по відношенню до групи порівняння (35 %) та в 1,9 рази по відношенню до контролю (27,1 %).

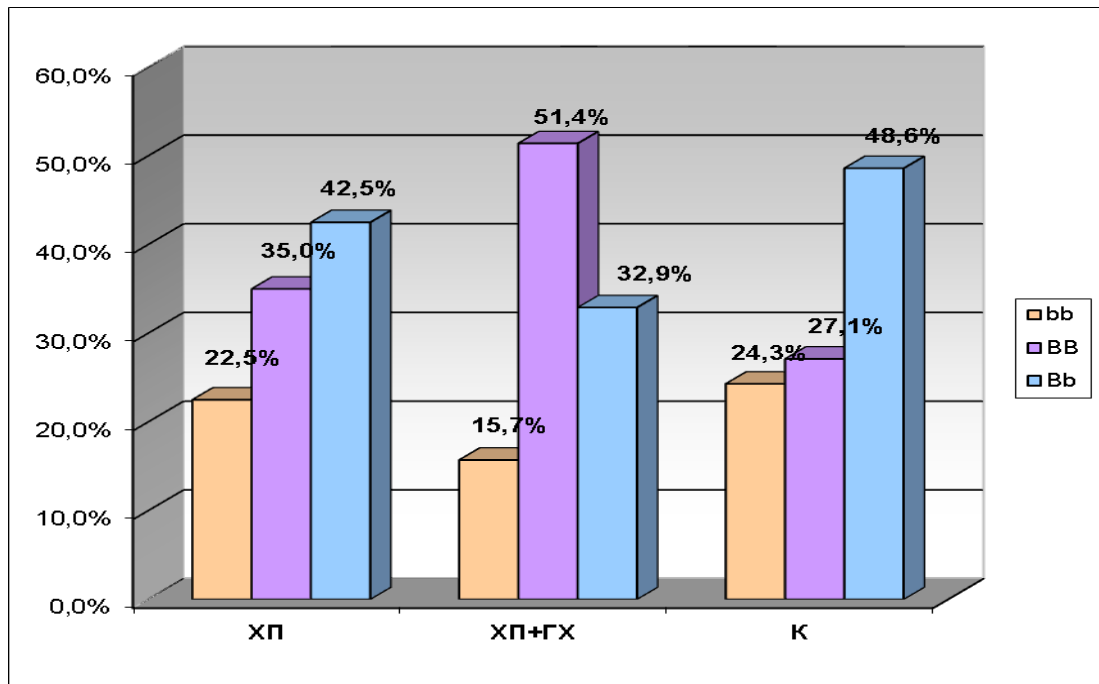


Рис. 6. Частота розподілу поліморфних варіантів гена рецептора вітаміну D між групами пацієнтів (%) (залежність розподілу алелів від групи пацієнтів має статистично значущий характер, $\chi^2=30,08$, $df = 4$, $p < 0,01$)

При співставленні означених генотипів з клінічною симптоматикою захворювання було встановлено, що при несприятливому генотипі ВВ в основній групі пацієнтів був більш виразним диспепсичний синдром, якому було притаманна нудота натщесерце (27,1 % осіб), здуття живота у другій половині дня (54,3 %), порушення випорожнення до 2-3 разів на день (38,6 %), гуркотіння в животі (41,4 %). У групі пацієнтів з генотипом ВВ переважна кількість осіб мали середній ступінь тяжкості екскреторної недостатності (37 осіб – 52,9 %), що було майже вдвічі більше ніж у групі порівняння (11 – 27,5 %). Таким чином, прогресування тяжкості процесу знаходило своє

віддзеркалення у зміщенні розподілу алелів у бік ВВ-генотипу.

Визначене переважання несприятливого генотипу ВВ гена рецепторів вітаміну D у хворих з коморбідністю ХП та ГХ було підставою до вивчення його впливу на стан кістково-суглобової системи. Першим етапом цього напрямку дослідження було з'ясування залежності частоти появи переломів у пацієнтів з ХП в обох групах – 110 осіб. Наявність переломів кісток в анамнезі була визначена у 38 пацієнтів (34,5 % від 110 осіб), серед яких 35 (50 %) належали до основної групи, 3 (7,5 %) – до група порівняння (рис. 7). Залежність від групи мала статистично значущий характер (КХП, $\chi^2=20,81$, $p < 0,01$).

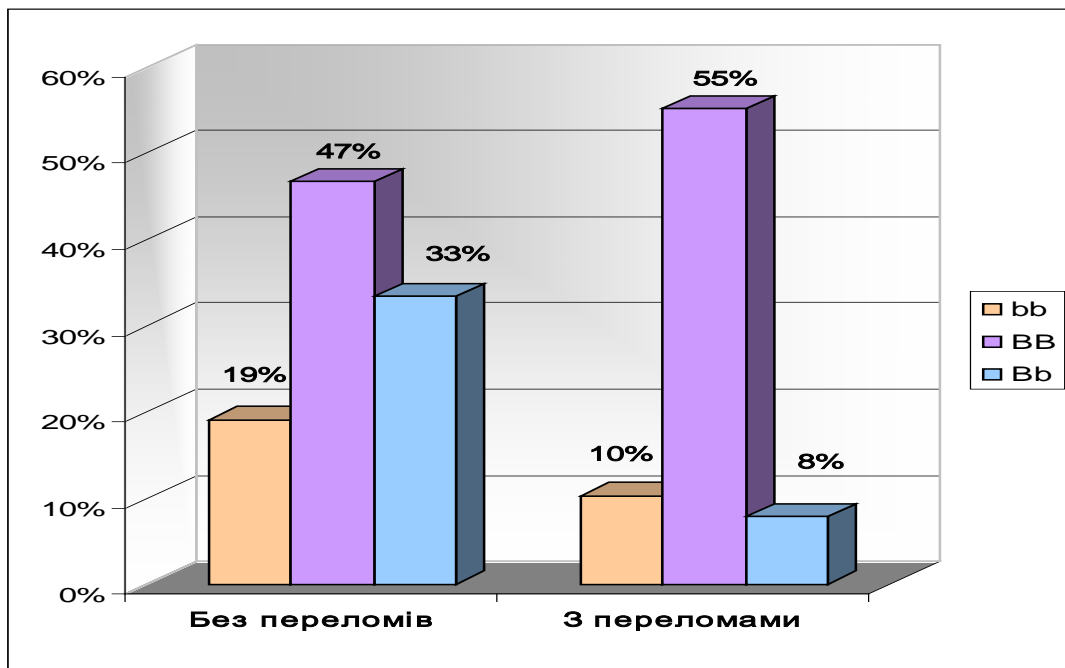


Рис. 7. Частота переломів кісток у всіх хворих з хронічним панкреатитом, що були обстежені (n=110) в залежності від поліморфізму гена рецепторів вітаміну D (залежність від групи мала статистично значущий характер (КХП, $\chi^2=20,81$, $p < 0,01$)).

В той же час, остеопоротичні зміни за даними денситометричного дослідження реєстрували у 23 із 35 осіб основної групи, серед яких ОП реєстрували у 11 пацієнтів (15,7 %) та остеопенію – у 12 (17,1 %).

Розподіл генотипів гена VDR у даних хворих виглядав наступним чином: bb – генотип мали 2 особи з остеопенією; Bb-генотип – 4 з ОП та 3 з остеопенією та BB-генотип було притаманне 14 пацієнтам (7 з остеопенією та 7 з остеопорозом).

У 6 випадках поява переломів була результатом не проявів остеопоротичних станів, а банального травматичного ушкодження. В той же час ці хворі за генотипами були розподілені наступним чином: 1 особа (bb), 3 (Bb) та 2 (BB) відповідно. Таким чином, переважна більшість хворих, які мали в анамнезі переломи кісток були носіями B-алелі.

При коморбідності нозологічних форм та без ураження кісткової системи (47 пацієнтів) генотип bb зустрічався в 19,1 % випадків (9 осіб із 47), генотип Bb – у 34 % (16) та BB – у 46,8 % випадків (22). В групі, які мали переломи розподіл за генотипами відповідав наступному (рис. 8).

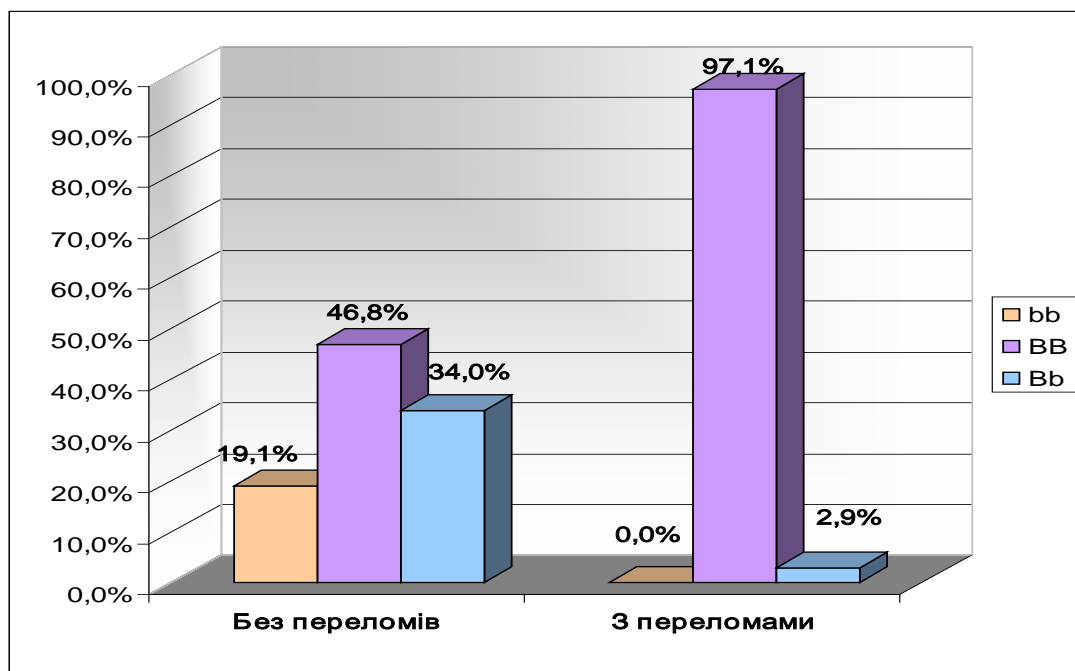


Рис. 8. Розподіл хворих з коморбідністю ХП та ГХ, які мали переломи кісток в анамнезі, за генотипами гена рецепторів вітаміну D

У пацієнтів з ізольованим ХП з переломами кісток в анамнезі (3 особи) при оцінці поліморфізму гена VDR не визначали пацієнтів з генотипом bb; у одному

випадку реєстрували генотип Bb та у 2 – BB-генотип. В той же час за даними денситометричного дослідження при ізольованому перебігу ХП у 4 осіб реєстрували ознаки ОП та у 6 (15 %) – остеопенії.

Відсутність ураження кісткової системи в анамнезі (тобто без переломів кінцівок) визначали у 72 пацієнтів (65,5 %) із 110 обстежених, серед яких 35 хворих належали до основної групи та 37 – до групи порівняння. Однак відсутність змін мінеральної щільності кісткової тканини за даними денситометрії визначали у 47 осіб основної групи та 30 – групи порівняння. В цілому ці хворі з урахуванням поліморфізму гена рецепторів вітаміну D були розподілені наступним чином. Генотип bb реєстрували у 22,1 % випадків (17 осіб із 77), генотип Bb – у 36,4 % (28) та несприятливий генотип BB – у 41,5 % (32 із 77). По відношенню до всіх груп пацієнтів відсоткові взаємовідношення при відсутності переломів виглядали наступним чином: 11,8 %, 24,5 % та 33,6 % відповідно.

Резюме. Поєднаний перебіг ХП та ГХ можна розглядати як несприятливий фактор для формування ускладнень, а саме, порушення мінеральної щільності кісткової тканини.

Встановлено, що переважна більшість хворих на ХП, обтяжений ГХ (51,4 %), мали генотип BB гена VDR, який асоційований з більш високим ризиком виникнення остеопорозу, що в 1,5 разів частіше реєструвався по відношенню до групи порівняння (35 %) та в 1,9 рази по відношенню до контролю (27,1 %).

При співставленні генотипів гена VDR з клінічною симптоматикою захворювання було встановлено, що при несприятливому генотипі BB в основній групі пацієнтів був більш виразним диспепсичний синдром, якому було притаманна нудота натщесерце (27,1 % осіб), здуття живота у другій половині дня (54,3 %), порушення випорожнення до 2-3 разів на день (38,6 %), гуркотіння в животі (41,4 %). У групі пацієнтів з генотипом BB переважна кількість осіб мали середній ступінь тяжкості екскреторної недостатності (37 осіб – 52,9 %), що було майже вдвічі більше ніж у групі порівняння (11 – 27,5 %). Встановлено, що прогресування тяжкості процесу знаходило своє

віддзеркалення у зміщенні розподілу алелів у бік ВВ-генотипу.

Наявність переломів кісток в анамнезі була визначена у 38 пацієнтів (34,5 % від 110 осіб), серед яких 35 (50 %) належали до основної групи, 3 (7,5 %) – до група порівняння (КХП, $\chi^2=20,81$, $p < 0,01$).

Визначення розподілу генотипів рецепторів вітаміну D у хворих з коморбідністю ХП та ГХ дозволить попередити розвиток ускладнень шляхом корекції дієтичних рекомендацій та призначення препаратів кальцію.

Матеріали даного розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Вплив поліморфізму гена рецепторів вітаміна D на виразність остеопенічного синдрому у пацієнтів на хронічний панкреатит з супутньою гіпертонічною хворобою. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2018;3(2):114-9. doi: 10.26693/jmbs03.02.114.

2. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Взаємозв'язок поліморфізму гена лактази з перебігом хронічного панкреатиту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Сучасна гастроентерологія. 2018;1(99):20-6.

3. Пасієшвили ЛМ, В'юн ТИ. Хромосомные aberrации как возможный механизм ранних осложнений при сочетанном течении хронического панкреатита и гипертонической болезни. Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. 2018;(9):64-8. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-64-68.

4. В'юн ТІ. Механізми реалізації остеопенічних станів у пацієнтів із сукупним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби. Вестник клубу панкреатологов. 2018;4(41):36-41.

5. Viun T, Pasiashvili LM. Pathogenetic links of the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease and their role in the formation of complications. Georgian Medical News. 2018;10(283):81-4.

6. В'юн ТИ, Пасієшвили ЛМ. Диагностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Вестник клубу панкреатологов. 2019;2(43):52-9. doi: 10.33149/vkr.2019.02.08.

7. В'юн ТІ. Кореляційні зв'язки між клініко-анамнестичними характеристиками та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини з коморбідністю хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Укр. терапевт. журн. 2019;3:47-52. doi: 10.30978/UTJ2019-3-47.

8. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ, винахідники; Харк. нац. мед. ун-т, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку остеопоротичних станів при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Патент України UA 127055. 2018 лип. 10.

9. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ, винахідники; Харк. нац. мед. ун-т, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку остеопорозу при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Патент України UA 118636. 2019 лют. 11.

3.3. Поліморфні варіації гена лактази (LCT) та гена фарнезилдифосфатсинтази (FDPS) та їх асоціація у хворих на коморбідний перебіг хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби

Наступним напрямком роботи було визначення впливу гена лактази, який належить до генів-кандидатів остеопоротичних змін, у хворих з ХП та при його поєднанні з ГХ.

Так, тестування частот генотипів і алелів гена LCT в контрольній групі відповідало наступним результатам: генотип ТТ реєстрували в 19,2 % (n=15), генотип СТ - у 32,1 % (n=25) і генотип СС – у 48,7 % (n=38) випадків. У пацієнтів на ізольований перебіг ХП генотип ТТ виявлено у 17,5 % пацієнтів (n=7); генотип СТ гена LCT реєстрували у 27,5 % обстежених (n=11) та генотип СС – у 55 % (n=22). При визначенні розподілу генотипів та алелів у основній групі хворих було встановлено, що генотип ТТ було притаманне 11 пацієнтам (15,7 %), генотип СТ – 20 (28,6 %) та СС генотип визначали у 39 хворих з поєднанням ХП та ГХ, що склало 55,7 %. Отже, відмінності поліморфізму гена LCT між пацієнтами з ХП та пацієнтами з поєднанням ХП і ГХ мали статистично значущий характер (КХП, $\chi^2=26,16$, $df=4$, $p=0,00003$) (рис. 9).

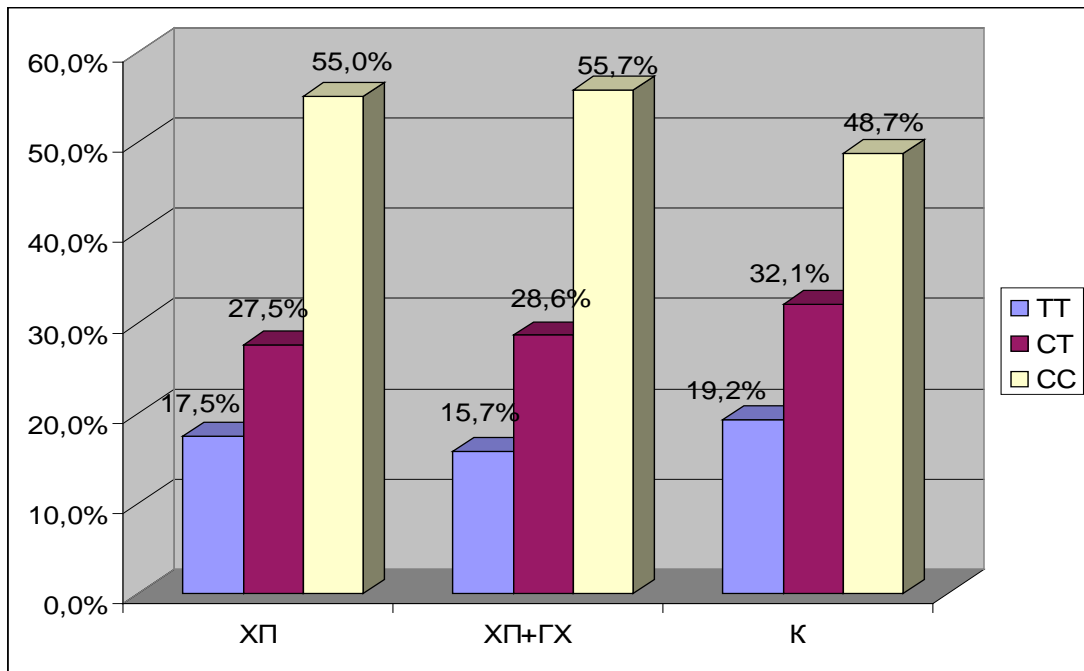


Рис. 9 Категоризовані гістограми розподілу алелів гена LCT в залежності від групи пацієнтів (залежність розподілу алелів від групи пацієнтів має статистично значущий характер, $\chi^2=26,16$, $df=4$, $p=0,00003$)

Встановлено, що поліморфний варіант в гомозиготній формі CC поліморфізму гена LCT пов'язаний з непереносимістю лактози у дорослих. При нормальному варіанті поліморфізму TT гена LCT спостерігається добра переносимість лактози. При гетерозиготній формі поліморфізму CT наявність чи відсутність лактазної недостатності залежить від додаткових факторів та кількості споживаної лактози [200]. Однак, ці дані є доведеними тільки для осіб білої раси, у яких еволюційно обґрунтовано вживання значної кількості молочних продуктів та генетично закладено наявність ферменту лактазофлоризингідролази. В інших випадках активність означеного ферменту мінімальна, тому пов'язувати поліморфізм гена лактази та порушення кальцієвого обміну достеменно не можливо [201]. Більш часте виявлення лактазної недостатності у хворих з ізольованим XP та при поєднанні XP і GX, вочевидь, пов'язано з «випадінням» лактозсекретуючої функції ПЗ.

Встановлено, що більше половини хворих з XP мали алель С, наявність якої можна розглядати в якості несприятливого фактора у формуванні лактазної

недостатності. При цьому достовірних змін в поліморфізмі гена *LCT* за генотипом *CC* як у здорових осіб, так і при захворюванні ПЗ виявлено не було, що швидше за все можна пояснити вродженим характером даної патології. Деяке збільшення числа хворих на ХП з *CC*-генотипом (55 % і 55,7 % проти 48,7 % в контролі), вочевидь, є результатом «випадіння» лактазосекретуючої функції ПЗ при формуванні захворювання.

Клінічно лактазанадостатність була встановлена у 48 пацієнтів (68,6 %) основної групи і 23 осіб (57,5 %) групи порівняння. При визначенні поширеності лактазної недостатності у обстежених пацієнтів з урахуванням поліморфізму гена *LCT* були встановлені наступні відмінності (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Частота поширеності лактазної недостатності (ЛН) у обстежених пацієнтів з урахуванням поліморфізму гена *LCT*

Тип поліморфізму гена <i>LCT</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>
ХП (n=40, n _{ЛН} =23)	16 (40 %*)	5 (12,5 %*)	2 (5 %*)
ХП+ГХ (n=70, n _{ЛН} =48)	34 (48,6 %*)	13(18,6 %*)	1 (1,4 %)*

Примітка: * Відсотки від загальної чисельності в групі

Тобто «захисний генотип» *TT* у хворих з ХП щодо лактазної недостатності був «ефективним» тільки у 2 пацієнтів з 7, а при приєднанні ГХ - у 1 з 11 осіб.

При проведенному нами дослідженні не виявлено статистично значущих залежностей поліморфізму гена лактази (*LCT*) від ступеню тяжкості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.

Зміни в поліморфізмі гена *LCT* були порівняні з частотою ураження кістково-суглобової системи. Переломи кісток в анамнезі реєструвалися у 38 пацієнтів (34,5 %), серед яких 35 (31,8 %) належали до основної групи; з них носіями генотипу *TT* було 8 (23 %), генотипу *CT* - 12 (34 %) і *CC* - 15 (43 %) осіб. Залежність між частотою появи переломів та поліморфізмом гена лактази у пацієнтів основної групи мала статистично значущий характер (КХП, р

<0,05).

У групі порівняння переломи реєструвалися в 3-х випадках, що відповідало генотипам СС (2 хворих - 67 %) і СТ (1 - 33 %). Відмінність поліморфізму гена лактази між групами контролю та порівняння мала статистично значущий характер (КХП, $p < 0,05$).

Наступним етапом роботи було визначення впливу поліморфізму гена фарнезилдіфосфатсинтази (FDPS) на перебіг ХП в поєднанні з ГХ в якості можливого гена-кандидата на формування ускладнень.

Статистично значущий характер мала залежність від групи генотипів поліморфного гена FDPS ($\chi^2 = 23,58$, $df = 2$, $p < 0,01$). В групі контролю носії СС-генотипу були представлені 2 особами (2,6 %); носіїв АС-генотипу було 24 (30,8 %), а генотип АА встановлено у 52 хворих (66,6 %). У групі порівняння (пацієнти з ХП) генотип СС зустрічався в 22,5 % випадків (9 осіб); АС - у 37,5 % (15) та АА - у 40,0 % (16). При поєднаному перебігу ХП та ГХ поліморфізм гена FDPS: 30,0 % (21 пацієнтів), 22,9 % (16) і 47,1 % (33) відповідно (рис.10).

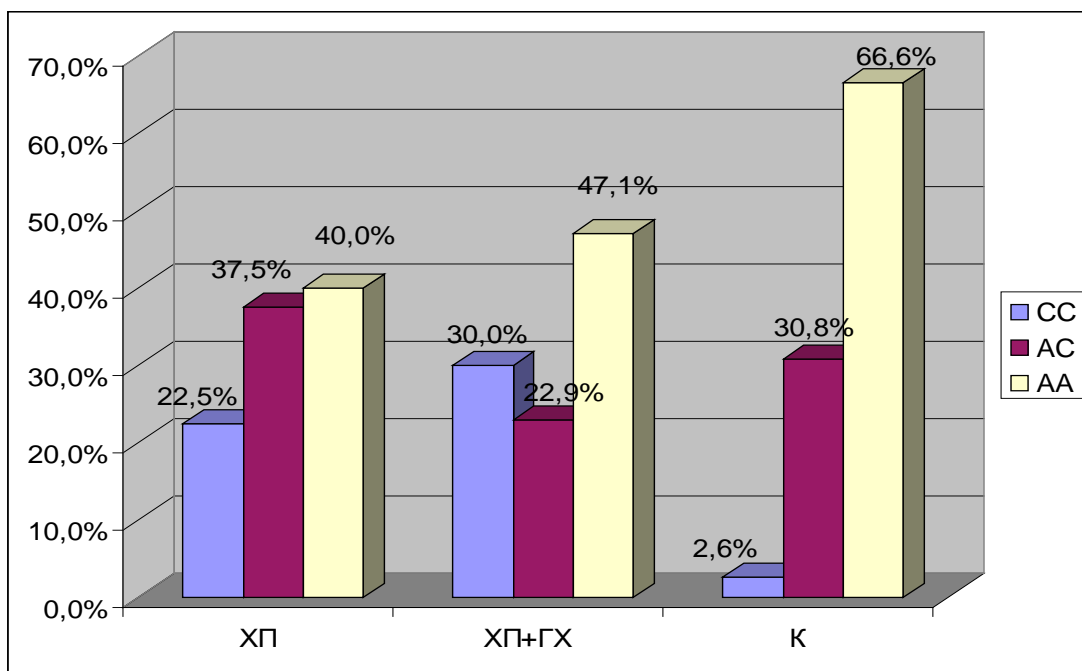


Рис. 10 Категоризована гістограма розподілу генотипів поліморфного гена FDPS у групах дослідження (залежність розподілу алелів від групи пацієнтів має статистично значущий характер, $\chi^2 = 23,58$, $df = 2$, $p < 0,01$).

Таким чином, при порівнянні з групою контролю у пацієнтів обох груп відзначено «наростання» статистично значущого збільшення частоти розповсюженості генотипу СС до $2,6 \pm 1,8$ % в контролі; $22,5 \pm 6,6$ % при ХП і $30,0 \pm 5,5$ % при поєднанні ХП та ГХ на тлі зниження частоти генотипу АА ($66,7 \pm 5,3$ %, $40,0 \pm 7,7$ %, $47,1 \pm 6,0$ % відповідно).

При співставленні генотипів гена FDPS з частотою ураження кістково-суглобової тканини у хворих на ХП та при його обтяженні ГХ будь-яких особливостей визначено не було. Тобто, формування остопоротичних змін у означених хворих не мали залежності від генотипу гена.

Резюме. У пацієнтів з ХП доволі часто (57,5 % випадків) формується ЛН, що призводить до погіршення клінічної симптоматики, потребує корекції дієтичних рекомендацій та може сприяти формуванню ускладнень (остеопоротичних змін) внаслідок обмеженого надходження кальцію з молочними продуктами.

При поєднанні ХП та ГХ кількість осіб з лактазною недостатністю збільшується (68,6 %), що можна розглядати як результат судинної дисрегуляції ПЗ внаслідок розвитку системної ендотеліальної дисфункції та хронічного спазму судин при ГХ.

Розвиток ЛН у хворих на ХП в більшості випадків є наслідком генетичних аберацій гена лактази, а саме, переважання генотипу СС. В такому разі у осіб з ЛН можна очікувати зміни в показниках кальцієвого обміну (як результат обмеження надходження його з їжею), тобто формування остеопенічних станів.

У хворих на ХП і при його поєднанні з ГХ відмічено збільшення осіб з С-алелем гена FDPS, проте даний поліморфізм гена не був підтверджений особливостями клінічного перебігу та залежністю формування остеопенічних станів від його поліморфізму.

У хворих на ХП та при його поєднанні з ГХ спостерігаються зміни в поліморфізмі гена FDPS по відношенню до осіб контрольної групи, однак означені коливання не впливають на перебіг захворювань та формування ускладнень.

Наведені дані представлені в наступних публікаціях:

1. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Взаємозв'язок поліморфізму гена лактази з перебігом хронічного панкреатиту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Сучасна гастроентерологія. 2018;1(99):20-6.
2. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ. Диагностическая роль биохимических маркеров костного метаболизма и гена FDPS в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Наука и здравоохранение (Казахстан). 2018;4(20):5-21.
3. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ. Диагностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Вестник клуба панкреатологов. 2019;2(43):52-9. doi: 10.33149/vkr.2019.02.08.
4. В'юн ТІ. Кореляційні зв'язки між клініко-анамнестичними характеристиками та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини з коморбідністю хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Укр. терапевт. журн. 2019;3:47-52. doi: 10.30978/UTJ2019-3-47.

3.4. Частота інсерційно-делеційного поліморфізму генів VDR, LCT і FDPS та їх асоціація з перебігом захворювання за умов коморбідності хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби.

Зіставлення всіх трьох генів для загальної вибірки пацієнтів (188 осіб, серед яких 78 – група контролю) найбільшу кількість випадків склало поєднання несприятливих генотипів ВВ гена VDR, СТ гена LCT і СС гена FDPS - 38,9 %, та це значення мало статистично значимий характер (Pearson Chi-square, $\chi^2 = 9,06011$, $df = 4$, $p = 0,05$) - рис. 11.

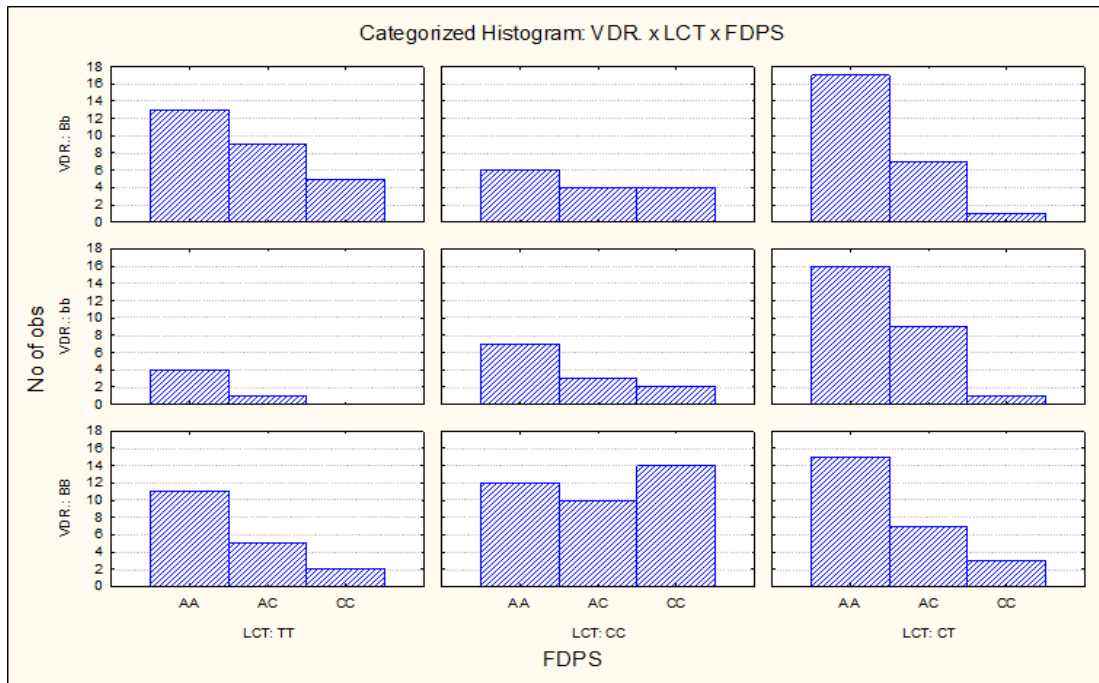


Рис. 11 Гістограма розподілу сукупності генів VDR, LCT і FDSP в загальній вибірці пацієнтів (залежність розподілу алелів від групи пацієнтів має статистично значущий характер, $\chi^2 = 9,06011$, $df = 4$, $p = 0,05$).

У розподілі частот сукупності генів VDR, LCT і FDSP у пацієнтів з ізольованим ХП ($n=40$) найбільшу кількість випадків склало поєднання несприятливих генотипів BB гена VDR, CC гена LCT і AC гена FDPS - 40,4 %.

У зв'язку із суттєвим збільшенням розмірності таблиць при сумісному аналізі трьох генів подальший статистичний аналіз, з огляду категорій доказової медицини, можна віднести до «опису серії випадків», а одержані результати слід розглядати як гіпотезу, що описує лише тенденцію явища, яке вивчається (рис. 12).

Результати співставлення несприятливих генотипів у групі хворих на ХП поєднаний з ГХ ($n=70$) також мають статус гіпотези про тенденції сумісного розподілу. Поєднання патологічних генотипів BB гена VDR, CC гена LCT і CC гена FDPS складає 40,7 % (рис. 13).

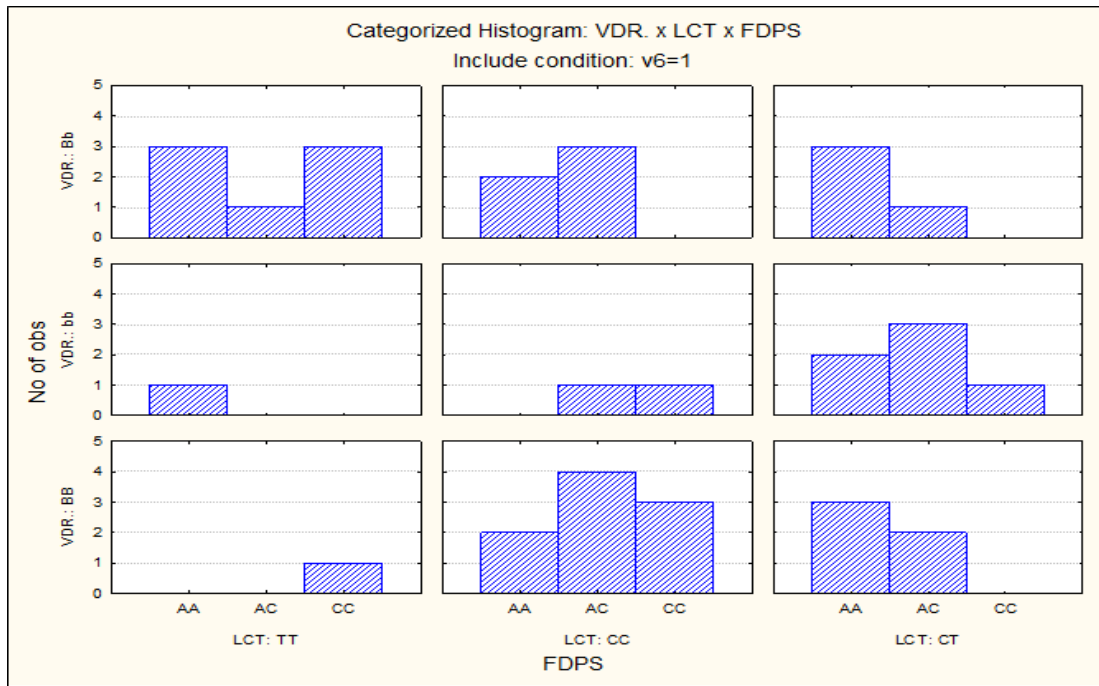


Рис. 12 Гістограма розподілу сукупності генів VDR, LCT і FDSP у пацієнтів з ізольованим ХП.

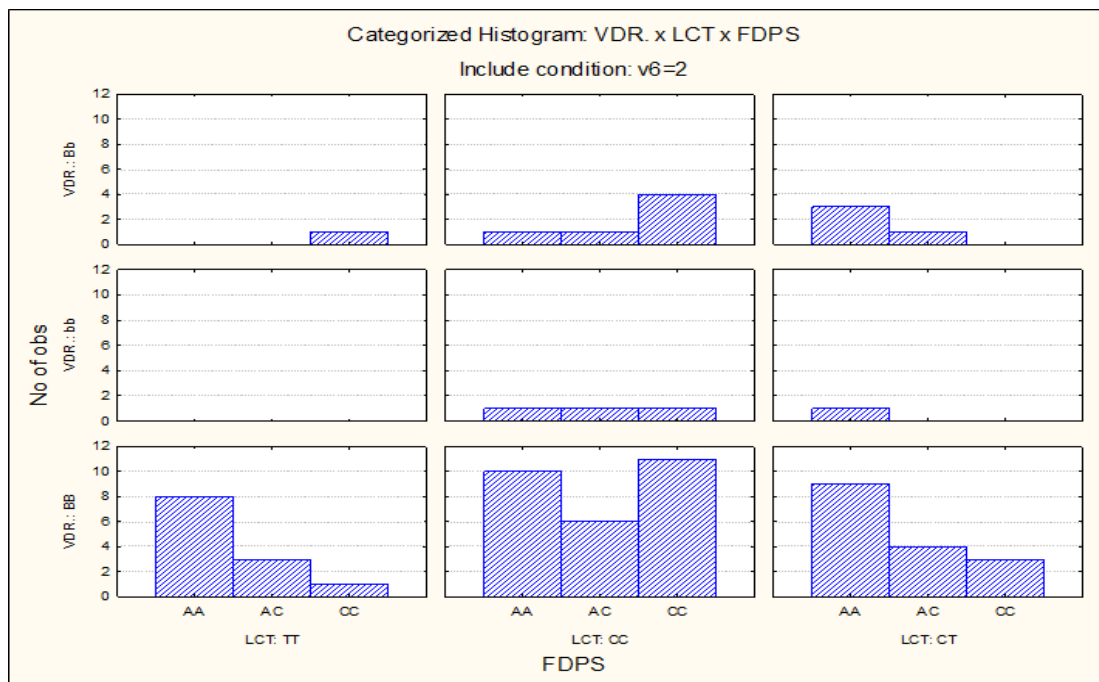


Рис. 13 Гістограма розподілу сукупності генів VDR, LCT і FDSP у пацієнтів з ХП поєднаним з ГХ.

Таким чином, можемо зазначити, що внаслідок нечисленної вибірки більшість даних не мають статистично значущих результатів і отримані

розподіли можна розглядати лише як тенденцію.

При сумісному аналізі трьох генів чітко просліджується тенденція сполучення патологічних алелів В гена VDR, і алелі С гена LCT і FDPS.

Резюме. Генетичними детермінантами розвитку остеопенічного синдрому у хворих на ХП та ГХ є поєднання генотипів ВВ гена VDR і СС гена FDPS. Генотип СС гена LCT не має самостійного предикторного значення, проте в комплексі з означеними варіантами генів VDR і FDPS сприяє збільшенню остеопоротичного ризику.

Наведені дані представлені в наступних публікаціях:

1. В'юн ТІ. Кореляційні зв'язки між клініко-анамнестичними характеристиками та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини з коморбідністю хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Укр. терапевт. журн. 2019;3:47-52. doi: 10.30978/UTJ2019-3-47.

2. Pasiashvili LM, Viun TI, Viun S. Biochemical and genetic characteristics of secondary osteoporosis in patients with combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease. The scientific heritage. 2019;40(2):35-41.

3.5. Взаємозв'язок клінічної симптоматики, параметрів біохімічних маркерів остеопорозу та поліморфізму генів VDR, LCT і FDPS у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби

Одним з етапів дослідження було вивчення залежності між рівнями біохімічних маркерів ОП (остеокальцину, загальної кислої фосфатази та тартратрезистентної кислої фосфатази) і поліморфізмом генів VDR, LCT та FDPS у хворих на ХП та при його коморбідністю з ГХ.

При дослідженні були встановлені взаємозв'язки рівня остеокальцину з несприятливими алелями генів VDR, LCT та FDPS. Так, вміст остеокальцину в групі контролю коливалося від 14,7 до 26,0 нг/мл з медіаною 21,5 нг/мл. У хворих на ізольований ХП середні показники вмісту остеокальцину по групі склали $21,6 \pm 3,27$ нг / мл; показники норми даного біохімічного маркеру було встановлено у 15 хворих (37,5 %) серед усіх пацієнтів даної групи. При аналізі

частоти поліморфізму гена VDR з нормальними показниками («Н») рівня остеокальцину було доведено, що 7 (46,7 %) пацієнтів мали несприятливий генотип BB, генотип Bb – 6 (40 %) та генотип bb - 2 (13,3 %).

При аналізі поліморфізму гена LCT з нормальними показниками («Н») рівня остеокальцину серед пацієнтів групи порівняння визначено, що 7 (46,7 %) пацієнтів мали несприятливий генотип CC, генотип CT – 6 (40 %), генотипом TT – 2 (13,3 %).

Зниження рівня остеокальцину до $13,9 \pm 0,75$ нг/мл спостерігали у 2 хворих (5 %). Проведений порівняльний аналіз частоти поліморфних варіантів гена VDR дозволив визначити, що серед хворих з ХП зі зниженим рівнем остеокальцину несприятливий генотип BB мав 1 пацієнт та ще 1 – нормальний генотип bb.

При порівнянні частоти поліморфних варіантів гена LCT та показників остеокальцину «НН» встановлено, що 2 (5 %) пацієнта мали генотип CT.

Підвищений вміст остеокальцину ($47,8 \pm 24,18$ нг/мл) було встановлено у 23 хворих (57,5 %) серед усіх пацієнтів в групі з ізольованим ХП. При аналізі частоти поліморфізму гена VDR з підвищеними показниками («ВН») рівня остеокальцину було встановлено, що 7 (30,4 %) пацієнтів мали несприятливий генотип BB, генотип Bb – 10 (43,5 %) та генотип bb - 6 (26,1 %).

При порівнянні частоти поліморфних варіантів гена LCT з показниками остеокальцину «ВН» встановлено, що 9 (39,1 %) пацієнтів мали несприятливий генотип CC, генотип CT – 7 (30,45 %), TT- 7 (30,45 %).

При проведенні дослідження розповсюдженості гена FDPS у пацієнтів з рівнем остеокальцину «ВН» в групі ХП було визначено, що нормальний AA генотип реєструвався у 8 осіб, що склало 34,8 % випадків. Генотип AC було притаманне 11 пацієнтам (47,8 %) та несприятливий генотип CC – 4 особам (17,4 %).

При поєднанні ХП і ГХ рівень остеокальцину в середньому по групі склав $22,2 \pm 2,53$ нг / мл. Його нормальні значення мали 27 (38,6 %) хворих. При аналізі частоти поліморфізму гена VDR з нормальними показниками («Н»)

рівня остеокальцину було встановлено, що 20 (74,1 %) пацієнтів мали несприятливий генотип BB, генотип Bb – 6 (22,2 %) та генотип bb - 1 (3,7 %).

При аналізі поліморфізму гена LCT з нормальними показниками («Н») рівня остеокальцину серед пацієнтів основної групи визначено, що 14 (51,9 %) пацієнтів мали несприятливий генотип CC, генотип CT – 7 (25,9 %), генотипом TT – 6 (22,2 %).

При проведенні дослідження розповсюдженості гена FDPS у пацієнтів з рівнем остеокальцину «Н» в групі ХП+ГХ було визначено, що нормальний AA генотип реєструвався у 12 осіб, що склало 44,5 % випадків. Генотип AC було притаманне 6 пацієнтам (22,2 %) та несприятливий генотип CC – 9 особам (33,3 %).

Зниження рівня остеокальцину («НН») до $12,7 \pm 1,87$ нг/мл спостерігали у 4 хворих (5,7 %). Проведений порівняльний аналіз частоти поліморфних варіантів гена VDR дозволив визначити, що серед хворих основної групи зі зниженим рівнем остеокальцину у 2 (50,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип BB, генотип Bb – 1 (25,0 %) та генотип bb - 1 (25,0 %).

При порівнянні частоти поліморфних варіантів гена LCT та показниками остеокальцину «НН» встановлено, що 2 особи (50,0 %) мали несприятливий генотип CC та генотип CT - 2 (50,0 %).

Частота розповсюдженості гена FDPS у пацієнтів з рівнем остеокальцину «НН» в групі ХП+ГХ було визначено, що нормальний AA генотип реєструвався у 1 хворого, що склало 25,0 % випадків. Генотип AC було притаманне також 1 пацієнту (25,0 %) та несприятливий генотип CC – 2 особам (50,0 %).

Підвищений вміст («ВН») остеокальцину ($45,1 \pm 23,24$ нг / мл) було встановлено у 39 хворих (55,7 %) серед усіх пацієнтів в групі із супутнім перебігом ХП та ГХ. При аналізі частоти поліморфізму гена VDR з підвищеними показниками («ВН») рівня остеокальцину у 33 (84,6 %) пацієнтів мали несприятливий генотип BB, генотип Bb – 4 (10,3 %) та генотип bb - 2 (5,1 %).

При порівнянні частоти поліморфних варіантів гена LCT та показниками

остеокальцину «ВН» встановлено, що 20 (51,3 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 12 (30,8 %), ТТ- 7 (17,9 %).

При проведенні дослідження розповсюдженості гена фарнезил-дифосфатсинтази у пацієнтів з рівнем остеокальцину «ВН» в основній групі було визначено, що нормальний АА генотип реєструвався у 20 осіб, що склало 51,3 % випадків. Генотип АС було притаманне 9 пацієнтам (23,1 %) та несприятливий генотип СС – 10 особам (25,6 %).

Наступним етапом дослідження було виявлення взаємозв'язків рівня загальної кислої фосфатази (ЗКФ) з патологічними алелями гена VDR, LCT та FDPS в обох групах.

Показники загальної кислої фосфатази в групі хворих з ХП, які були в межах норми (2,3 Од/л), мали 2 особи. У хворих на ХП розподіл гена VDR з показниками «Н» був таким: у 100 % хворих (2 пацієнта) зустрічався поліморфний ген ВВ.

Частоти поліморфних варіантів гена LCT та показниками ЗКФ встановлено, що 1 (50 %) пацієнт мав несприятливий генотип СС та ще 1 хворий (50 %) генотип СТ.

При порівнянні частоти поліморфних варіантів гена FDPS в групі ХП та показниками ЗКФ в межах «Н» встановлено, що 1 особа (50 %) мала ген АА, та ще одна особа (50 %) ген АС.

Показники ЗКФ, які були вищими за норму ($7,2 \pm 2,87$ Од/л), мали 95 % хворих (38 осіб). Розподіл алелів гена VDR: генотип bb зустрічався у 9 хворих (23,7 %), генотип Bb – у 16 пацієнтів, що склало 42,1 % випадків; несприятливий генотип ВВ – у 13 (34,2 %). Розподіл поліморфного гена LCT: 15 (39,5 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 14 (36,8 %), ТТ- 9 (23,7 %). З поліморфізмом FDPS: 9 (23,7 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип АС – 14 (36,8 %), АА- 15 (39,5 %).

У групі осіб з ХП та ГХ показник загальної кислої фосфатази був вищим за норму ($8,7 \pm 2,33$ Од/л) в 100 % хворих (70 осіб). Розподіл алелів гена VDR: генотип bb зустрічався у 4 хворих (5,7 %), генотип Bb – у 11 пацієнтів, що

склало 15,7 % випадків; несприятливий генотип ВВ – у 55 (78,6 %). Розподіл поліморфного гена LCT: 36 (51,4 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 21 (30,0 %), ТТ- 13 (18,6 %). З поліморфізмом FDPS: 21 (30,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип АС – 16 (22,9 %), АА- 33 (47,1 %)

При дослідженні змісту ТРКФ в сироватці крові було встановлено, що межами референтних значень (інтервалом норми для вважали проміжок від 1,6-3,9 Од/л.) у пацієнтів групи контролю (78 осіб). Мали значення вищі за норму ($6,1 \pm 1,65$ Од/л) 30 % хворих (12 осіб) в групі порівняння при розподілі генотипу гена VDR: генотип bb зустрічався у 4 хворих (33,3 %), генотип Bb – у 5 пацієнтів, що склало 41,7 % випадків; несприятливий генотип ВВ – у 3 (25,0 %). Розподіл поліморфного гена LCT: 3 (25,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 6 (50,0 %), ТТ- 3 (25,0 %). З поліморфізмом FDPS: 4 (33,3 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип АС – 5 (41,7 %), АА- 3 (25,0 %)

У хворих з ізольованим ХП було встановлено значення на рівні нормальних ($2,9 \pm 0,57$ Од/л) показників «Н» у 20 хворих (50,0 %). При аналізі частоти поліморфізму гена VDR з нормальними показниками («Н») рівня ТРКФ було встановлено, що 9 (45,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип ВВ, генотип Bb – 8 (40,0 %) та генотип bb - 3 (15,0 %).

При аналізі поліморфізму гена LCT з нормальними показниками («Н») рівня ТРКФ ($1,2 \pm 0,38$ Од/л) серед пацієнтів групи порівняння визначено, що 11 (55,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 6 (30 %), генотипом ТТ – 3 (15,0 %).

Частота розповсюдженості гена FDPS у пацієнтів з рівнем ТРКФ «Н» в групі ХП було визначено, що нормальний АА генотип реєструвався у 8 осіб, що склало 40,0 % випадків. Генотип АС був притаманний 7 пацієнтам (35,0 %) та несприятливий генотип СС – 5 особам (25,0 %).

У 20 % (8 осіб) показник ТРКФ був нижчим за норму («НН»). Розподіл генотипу гена VDR: генотип bb зустрічався у 2 хворих (25,0 %), генотип Bb –

у 3 пацієнтів, що склало 37,5 % випадків; несприятливий генотип ВВ – у 3 (37,5 %). Розподіл поліморфного гена LCT: 2 (25,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 3 (37,5 %), ТТ- 3 (37,5 %). З поліморфізмом FDPS генотип АС у 3 (37,5 %), АА- 5 (62,5 %).

У пацієнтів основної групи ХП+ГХ показники ТРКФ мали такі значення: вищими ($6,4 \pm 1,68$ Од/л) за норму («ВН») були у 67,1 % хворих (47 осіб). Розподіл генотипу гена VDR: генотип bb зустрічався у 1 хворого (2,1 %), генотип Bb – у 5 пацієнтів, що склало 10,7 % випадків; несприятливий генотип ВВ – у 41 (87,2 %). Розподіл поліморфного гена LCT: 19 (40,4 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 16 (34,0 %), ТТ- 12 (25,6 %). З поліморфізмом FDPS: 12 (25,5 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип АС – 12 (25,5 %), АА- 23 (48,9 %).

Зниження рівня ТРКФ («НН») до 1,5 нг/мл (медіальне значення) спостерігали у 5 хворих (7,1 %) в групі ХП+ГХ. Проведений порівняльний аналіз частоти поліморфних варіантів гена VDR дозволив визначити, що серед хворих основної групи зі зниженим рівнем ТРКФ у 4 (80,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип ВВ, генотип Bb – 1 (20,0 %).

При порівнянні частоти поліморфних варіантів гена LCT та показниками ТРКФ «НН» встановлено, що у 4 (80,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип ТТ – 1 (20,0 %).

Частота розповсюженості гена FDPS у пацієнтів з рівнем ТРКФ «НН» в групі ХП+ГХ було визначено, що нормальний АА генотип реєструвався у 3 осіб, що склало 60,0 % випадків та несприятливий генотип СС – 2 особам (40,0 %).

У хворих основної групи було встановлено значення на рівні нормальних ($2,8 \pm 0,56$ Од/л) показників «Н» у 18 хворих (25,7 %). При аналізі частоти поліморфізму гена VDR з нормальними показниками («Н») рівня ТРКФ було встановлено, що 10 (55,5 %) пацієнтів мали несприятливий генотип ВВ, генотип Bb – 5 (27,8 %) та генотип bb - 3 (16,7 %).

При аналізі поліморфізму гена LCT з нормальними показниками («Н»)

рівня ТРКФ серед пацієнтів основної групи визначено, що 13 (72,2 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 5 (27,8 %).

Частота розповсюдженості гена FDPS у пацієнтів з рівнем ТРКФ «Н» в групі ХП+ГХ було визначено, що нормальний АА генотип реєструвався у 7 осіб, що склало 38,9 % випадків. Генотип АС було притаманне 4 пацієнтам (22,2 %) та несприятливий генотип СС – 7 особам (38,9 %).

Дослідження питання взаємовідношення між показниками біохімічних маркерів остеопорозу та поліморфізмом генів VDR, LCT та FDPS пов'язано з аналізом складних таблиць, що призводить до стрімкого зменшення обсягів вибірок у кожному конкретному випадку та, як наслідок, унеможливорює одержання статистично значущих результатів. У доказовій медицині такі дослідження відносять до категорії «описання серії випадків» та розглядають як наукове підґрунтя для подальшого розвитку ідеї дослідження.

Резюме. Висновками, які відіграють роль гіпотез та можуть бути підставою для подальшого вивчення, є наступні тези:

В групі хворих на ізольований ХП спостерігалось переважання частоти зустрічаємості генотипу СС гена LCT, що відбувалося паралельно збільшенню показників норми по остеокальцину, ЗКФ та ТРКФ.

Коморбідність ХП та ГХ супроводжувалася зміною поліморфізму генів VDR та FDPS на тлі підвищення показників біохімічних маркерів остеопорозу (остеокальцин, ЗКФ, ТРКФ).

Однак, з метою перевірки даної гіпотези виникає необхідність збільшення вибірки хворих на дані захворювання.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора:

1. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ, Лазуткіна ОА. Асоціація метаболічних і генетичних маркерів у ризику розвитку остеопенічних станів при поєднанні хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби. Здобутки клініч. і експеримент. медицини. 2018;2(34):81-85. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8585.

2. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Вплив поліморфізму гена рецепторів вітаміна D на виразність остеопенічного синдрому у пацієнтів на хронічний панкреатит з супутньою гіпертонічною хворобою. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2018;3(2):114-9. doi: 10.26693/jmbs03.02.114.
3. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Взаємозв'язок поліморфізму гена лактази з перебігом хронічного панкреатиту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Сучасна гастроентерологія. 2018;1(99):20-6.
4. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ. Приоритеты диагностического поиска остеопенических состояний у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Сучасна гастроентерологія. 2018;3(101):14-20. doi: 10.3978/MG-2018-3-14.
5. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ. Диагностическая роль биохимических маркеров костного метаболизма и гена FDPS в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Наука и здравоохранение (Казахстан). 2018;4(20):5-21.
6. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Хромосомные aberrации как возможный механизм ранних осложнений при сочетанном течении хронического панкреатита и гипертонической болезни. Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. 2018;(9):64-8. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-64-68.
7. Viun T, Pasieshvili LM. Pathogenetic links of the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease and their role in the formation of complications. Georgian Medical News. 2018;10(283):81-4.
8. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ. Диагностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Вестник клуба панкреатологов. 2019;2(43):52-9. doi: 10.33149/vkr.2019.02.08
9. Viun T, Pasieshvili LM. Genetic determinants of osteoporotic risk in calcium-dependent diseases - chronic pancreatitis and hypertensive disease. Inter collegas. 2019;6(1):43-9. doi: 10.35339/ic.6.1.

10. В'юн ТІ. Кореляційні зв'язки між клініко-анамнестичними характеристиками та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини з коморбідністю хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Укр. терапевт. журн. 2019;3:47-52. doi: 10.30978/UTJ2019-3-47.

11. Pasiashvili LM, Viun TI, Viun S. Biochemical and genetic characteristics of secondary osteoporosis in patients with combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease. The scientific heritage. 2019;40(2):35-41.

12. В'юн Т.І. Особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєданого з артеріальною гіпертензією. В: Медицина III тисячоліття. Зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів; 2018 січ. 22-24; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2018. с. 92-3.

13. Viun T. Diagnostic opportunities of tartrate-resistant acid phosphatase in comorbidity of hypertensive disease and chronic pancreatitis. In: ISIC-2018. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists; 2018 May 23-25; Kharkiv. Kharkiv: KNMU; 2018. p. 137-8.

14. В'юн ТІ. Диагностические возможности тартратрезистентной кислой фосфатазы при коморбидности гипертонической болезни и хронического панкреатита. В: Многопрофильная больница: проблемы и решения. Материалы XXI Всерос. науч.-практ. конф.; 2018 май 25-26; Ленинск-Кузнецкий. Кемерово: ООО «Примула»; 2018. с. 181-2.

15. В'юн ТІ, Лазуткина ЕА. Диагностическая роль остеокальцина в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и артериальной гипертензией [тези доп.]. В: X Конгресс Ассоциации кардиологов и V Съезд терапевтов Республики Казахстан, IX Конгресс Ассоциации кардиологов Тюркского мира, посвященные 40-летию Алма-Атинской декларации ВОЗ по ПМСП; 2018 июнь 5-8; Алматы, Казахстан. Терапевт. вестн. 2018: Спец. вып. 1(47):43.

16. В'юн Т. Визначення тартратрезистентної кислоти фосфатази у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби для ранньої діагностики остеопоротичних станів. В: Медицина III тисячоліття.

Зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів; 2019 січ. 30-31; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2019. с. 95-6.

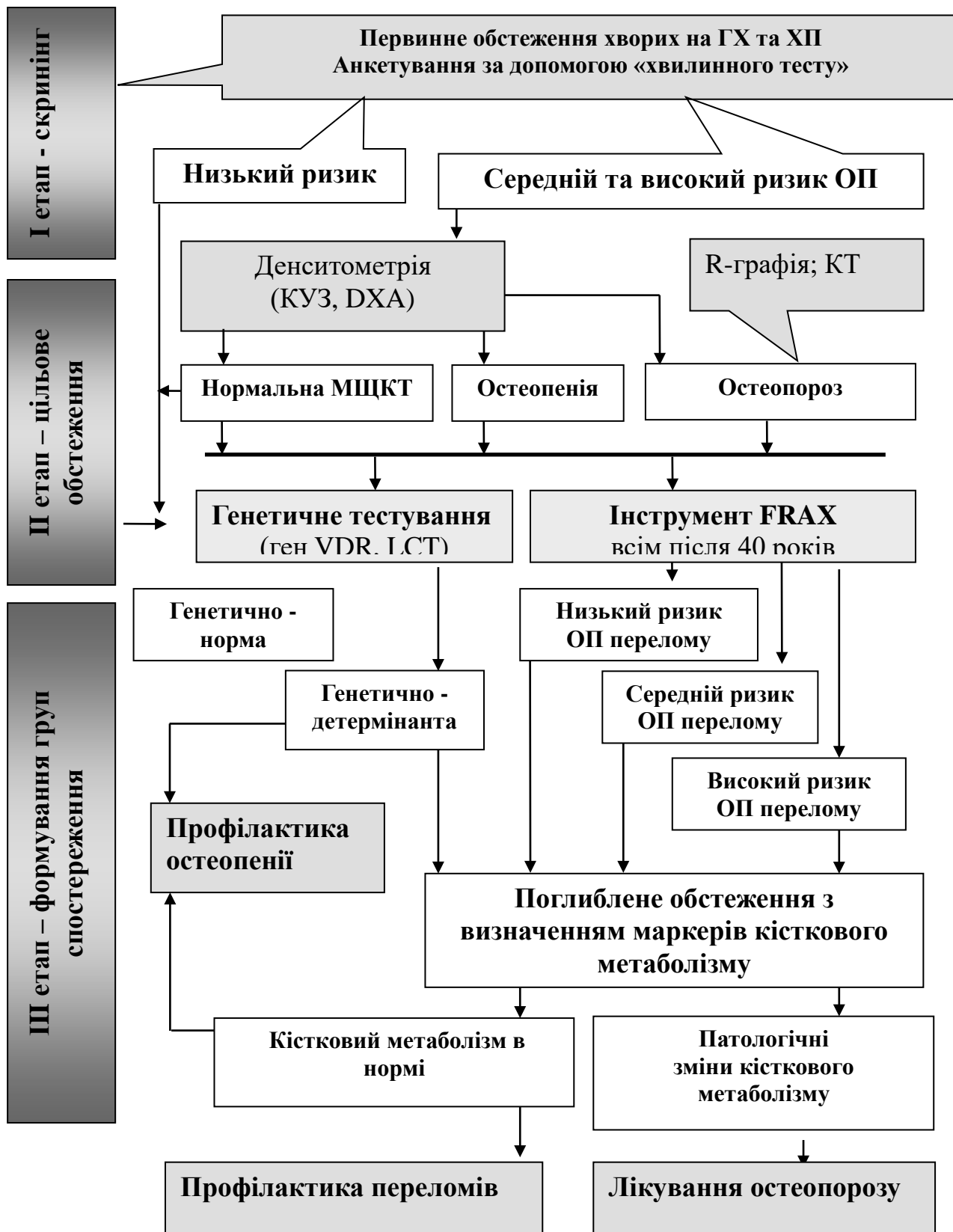
17. Viun TI. Diagnosis of osteoporotic conditions in patients with combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease by determination of tartrate-resistant acid phosphatase. В: Фадєєнко ГД, ред. Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю від дня народж. акад. ЛТ. Малої; 2019 квіт. 11-12; Харків. Харків: ДУ «Нац. ін-т терапії ім. ЛТ Малої НАМН України»; 2019. с. 301.

3.6. Науково-дослідний діагностичний алгоритм прогнозування розвитку остеопорозу в хворих на хронічний панкреатит та гіпертонічну хворобу

Для скринінгу ризику виникнення ОП застосовується хвилинний тест. При наявності ризику ОП або за бажанням пацієнта також у якості скринінгового тестування використовується УЗД МЩКТ. Найбільш інформативним та раннім методом визначення змін МЩКТ є рентгенологічна денситометрія. Водночас застосування генетичних тестів, біохімічних маркерів резорбції кісткової тканини може стати доволі специфічним та зручним для клінічного застосування у хворих на хронічний панкреатит та гіпертонічну хворобу. Сьогодні відсутні рекомендації щодо окремого або комбінованого аналізу показників кісткового метаболізму у хворих з коморбідністю ХП та ГХ. Одним із завдань даної роботи було вивчення залежності між рівнями біохімічних маркерів та наявністю переломів у хворих в групах ХП та ХП з супутньою ГХ. Тому, перш за все, проведена оцінка вмісту показників загального та іонізованого кальцію, остеокальцину, загальної кислої фосфатази та тартратрезистентної кислої фосфатази. Дослідження показали, що деякі означені показники МЩКТ (кальцієвий обмін, остеокальцин, ТРКФ) можна використовувати в якості маркерів стану кісткової тканини. Головним етапом діагностики було визначення генів-кандидатів остеопоротичних змін, а саме

поліморфних варіацій гена рецепторів вітаміну D (VDR), гена лактази (LCT) та гена фарнезилдифосфатсинтази (FDPS) та їх впливу на коморбідний перебіг ХП та ГХ. Доведено, що у хворих на хронічний панкреатит та гіпертонічну хворобу переважають пацієнти з несприятливим ВВ-генотипом (51,4 %) гена VDR, що дозволяє вважати наявність В-алелі означеного гена предиктором формування остеопенічних станів. Розвиток лактазної недостатності у хворих на ХП в більшості випадків є наслідком генетичних аберацій гена лактази, а саме, переважання несприятливого генотипу СС. В такому разі у осіб з лактазною недостатністю можна очікувати зміни в показниках кальцієвого обміну (як результат обмеження надходження його з їжею), тобто формування остеопоротичних станів. У хворих на ХП і при його поєднанні з ГХ відмічено збільшення осіб з С-алелем гена FDPS, проте даний поліморфізм гена не був підтверджений особливостями клінічного перебігу та залежністю формування остеопенічних станів від його поліморфізму.

На підставі визначення найбільш прогностичних маркерів остеопенічних станів розроблено науково-дослідний діагностичний алгоритм з діагностики та прогнозування остеодефіциту в хворих на ХП та ГХ, який включає визначення рівня загального та іонізованого кальцію, остеокальцина та ТРКФ, а також діагностику несприятливих алелів генів VDR та LCT. Дослідження в тактиці обстеження хворих з коморбідною патологією ХП та ГХ дозволяють поглибити знання в науковому підході діагностики і лікування остеопротичних станів. Дозволять зробити діагностичну та лікувальну тактику більш прицільними, раціональними та диференційованими (в залежності від встановлених біохімічних маркерів та генетичних предикторів). З урахуванням вище зазначених напрямів і методів діагностичного пошуку був розроблений науково-дослідний діагностичний алгоритм тактики ведення та прогнозування остеодефіциту у пацієнтів із сукупним перебігом ХП та ГХ.



Науково-дослідний діагностичний алгоритм з діагностики та прогнозування остеодефіциту у хворих з ХП поєднаним з ГХ

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора:

1. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ. Диагностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Вестник клуба панкреатологов. 2019;2(43):52-9. doi: 10.33149/vkr.2019.02.08.

2. В'юн ТІ, Лазуткіна ЕА. Артериальная гипертензия как возможный фактор формирования осложнений у больных хроническим панкреатитом. В: Університетська клініка: патологія судин з позицій поліпрофільного підходу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2018 берез. 16; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2018. с. 22-4.

3. В'юн ТІ, Лазуткіна ОА, Пасієшвілі ЛМ. Порухення синтезу кісткової тканини як результат поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного панкреатиту [тези доп.]. В: ХІХ Національний конгрес кардіологів України; 2018 верес. 26-28; Київ. Укр. кардіолог. журн. 2018;Дод. 1:11-2.

4. В'юн ТІ, Лазуткіна ОА. Спосіб діагностики остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит поєданого з гіпертонічною хворобою. В: Пасієшвілі ЛМ, ред. Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2019 берез. 14; Харків, Україна. Харків: Стиль-Іздат; 2019. с. 28-30.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Значна розповсюдженість ХП, постійне зростання кількості осіб з даною нозологією, доволі частий атиповий перебіг та поєднання з іншими захворюваннями внутрішніх органів, зумовлює постійне звертання до означеного захворювання, розробку сучасних методів діагностики та складання схем терапії. На теперішній час на тлі збереження значущості основних етіологічних чинників ХП, таких, як зловживання алкоголем, паління, харчові порушення, часте виявлення захворювань жовчного міхура, розглядаються інші фактори виникнення патології: вірусні інфекції, вплив лікарських заходів, імуногенні та алергічні негаразди, дисметаболічні порушення та дисбаланс в показниках макроелементного складу організму [202]. З іншого боку, на теперішній час досягнуто значного прогресу в оптимізації методів клінічної та лабораторно-інструментальної діагностики ХП [203].

Однак ситуація ускладнюється частим поєднанням ХП з хворобами серцево-судинної системи [204]. Серед останніх в структурі захворювань осіб працездатного віку одну з провідних позицій у світі займає ГХ. Слід визнати, що особливістю клінічних проявів ХП при його поєднанні з ГХ є зростання гемодинамічних, метаболічних та функціональних розладів, а спільність окремих патогенетичних ланок, посилення яких може виникати при їх поєднанні, сприяє формуванню ускладнень [205]. Однією з таких несприятливих ланок поєданого перебігу ХП та ГХ розглядають порушення обміну кальцію, підсумком якого може стати розвиток остеопенічних станів. Кальцій відіграє суттєву роль в регуляції екзо- і ендокринної функції ПЗ. Відомо, що іони кальцію приймають безпосередню участь в синтезі проферментів, транспорті зимогенних гранул і процесів екзоцитозу [206]. Окрім того, у синтезі і секреції ферментів іони кальцію можуть приймати опосередковану участь: через стимуляцію виходу ацетилхоліну із нервових кінцівок [207]. Є доведеним, що в панкреатичному соці кальцій знаходиться у двох формах: кальцій I, що пов'язаний з білком, та кальцій II – вільний.

Концентрація вільного кальцію в панкреатичному соці змінюється в залежності від його концентрації у плазмі та в міжканинній рідині, і не залежить від концентрації ферментів в соці. Тобто йде пасивне надходження вільного кальцію до панкреатичного соку [208]. Окрім того, моторна функція ШКТ визначається активністю гладенько-м'язових клітин, яка прямо залежить від концентрації цитозольного кальцію. Тобто, участь кальцію в процесі синтезу ферментів ПЗ є безперечною, а нестача іонів кальцію також впливає на моторну функцію шлунково-кишкового тракту [209]. Зміни в показниках кальцієвого обміну мають безперечний вплив на перебіг ГХ та призводять до наступних порушень в його обміні: спостерігається низький рівень загального кальцію сироватки; посилюється кальційурез; спостерігається високий рівень внутрішньо-клітинного кальцію і натрію [210]. Тобто при коморбідності ГХ та ХП виникають обтяжуючі передумови, які діють в різних напрямках, але призводять до однакового результату – порушенню кальцієвого обміну [211].

Роботами ряду дослідників визначено, що розвиток захворювань та їх ускладнень може бути результатом наявності генів-кандидатів, несприятливий поліморфізм яких може провокувати зміни в патогенетичних напрямках перебігу хвороб. Тобто, поєднання захворювань може відбуватися не тільки випадково у конкретного пацієнта, а є результатом збігу ряду обставин, серед яких провідна роль належить генетичним абераціям. Серед багатьох генів, що беруть участь в регуляції метаболізму кісткової тканини, особлива роль належить гена рецепторів вітаміну D (VDR), гена лактази (LCT) та гена фарнезилдифосфатсинтази (FDPS) [212-215]. Тобто участь цих генів можна розглядати як провідний фактор, що обумовлює формування вторинного остеопорозу.

Усе це зумовило необхідність більш детального вивчення наявності кореляційних зв'язків клінічних особливостей біохімічних показників метаболізму кісткової тканини з характером абсорбціометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини та визначити

генетичні детермінанти остеопоротичного ризику у хворих на ХП, поєднаний з ГХ.

Для виконання поставленої мети і завдань було проведено комплексне обстеження 110 хворих на ХП. Хворі були розподілені на дві групи: основна - 70 пацієнтів з сукупним перебігом ХП і ГХ та група порівняння - 40 осіб на ізольований ХП. Групи були співставлені за віком $33,2 \pm 2,1$ (основна) та $32,9 \pm 3,1$ років (порівняння) (критерій Манна-Уїтні, $U = 1110$, $p = 0,07$) і статтю (КХП, $\chi^2 = 0,251$, $df = 1$, $p = 0,874$). У основній групі співвідношення чоловіків та жінок було 27,1 % (19/70) та 72,9 % (51/70), у другій 30 % (12/40) та 70 % (28/40) відповідно.

Анамнез ХП був з інтерквартильним розмахом 4-7 (ІР) років, з медіальною тенденцією - 5 років. Анамнез із ГХ з ІК - 4-8 років та медіальною тенденцією - 5 років. У 27 випадках ГХ передувала формуванню ХП, у 19 пацієнтів - дебютував ХП. Решта 24 пацієнта не змогли визначитися з попереднім захворюванням.

Контрольні показники досліджень були отримані при обстеженні 78 практично здорових осіб аналогічного віку, серед яких було 29,5 % (23/78) чоловіків та 70,5 % (55/78) жінок.

Згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 до роботи залучались хворі з підтвердженим діагнозом ГХ II стадії. Так, систолічний АТ коливався в межах 159-170 мм рт. ст. і в середньому по групі становив $164 \pm 6,3$ мм рт. ст.; діастолічний АТ - 95-102 мм рт. ст., в середньому $98,4 \pm 3,1$ мм рт. ст., що відповідало ГХ II стадії, АГ 2 ступеню.

Діагноз ХП верифікувати при комплексній оцінці скарг пацієнтів, даних анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, посилаючись на наказ МОЗ України №271 від 13.06.2005 р., оновлений 10.09.2014 р.(наказ № 638).

Усім пацієнтам було проведено визначення стану екскреторної функції ПЗ - вміст панкреатичної еластази-1. Значення показника у осіб основної групи (7,54 (6,85;8,42)) та групи порівняння (7,37 (6,14;8,37)) суттєво перевищували

вміст панкреатичної еластази-1 групи контролю ($p < 0,05$, ККУ, КМУ). Між собою основна група та група порівняння відрізнялися несуттєво з тенденцією зростання в основній групі, про що свідчать зсув управо медіальних значень та інтерквартильного проміжку основної групи.

Загалом, більшість пацієнтів основної групи та групи порівняння за рівнем фекальної панкреатичної еластази-1 мали середню ступінь тяжкості ексреторної недостатності ПЗ (43 – 61,4 % та 25 - 62,5 % відповідно). Легка ступінь порушення синтезу ферментів спостерігалася у 38,6 % та 37,5 % осіб відповідно.

У більшості хворих основної групи 60,0 % (42/70) загострення ХП було зареєстровано більше 2 разів на рік, у зв'язку з чим їм проводилося стаціонарне лікування; у 17 хворих (24,3 %) – 1-2 рази на рік. 11 осіб (15,7 %) відзначали, що загострення відбувалося менш ніж 1 раз на рік.

У групі порівняння у 50 % (20/40) хворих загострення відбувалося 1-2 раз на рік, у 27,5 % (11/40) менш ніж 1 раз на рік, та у 22,5 % (9/40) частіше 2 разів на рік. Переважна частина обох груп хворих (80,9 %) пов'язували виникнення загострення з порушенням дієти (прийом жирної, смаженої їжі, свіжої здоби, вживанням алкоголю та газованих напоїв).

Наявність переломів кісток в анамнезі спостерігалась у 38 пацієнтів (34,5 % від 110 осіб), серед яких 35 (50 %) належали до основної групи, та 3 (7,5 %) - до групи порівняння. Залежність від групи мала статистично значущий характер (КХП, $\chi^2=20,81$, $p < 0,01$). При цьому, в основній групі ознаки остеопорозу (ОП) були підтверджені у 11 осіб (15,7 %), а остеопенії - в 12 випадках (17,1 %). Аналіз частоти та характеру абсорбціометрично верифікованих порушень СФСКТ показав, що у пацієнтів з поєднаним перебігом ХП та ГХ означені порушення спостерігалися у більшій кількості хворих, ніж у групі порівняння (відповідно, 23 (32,9 %) проти 10 (25 %) пацієнтів), однак статистичної значущості наведені розбіжності не мали.

У той же час аналіз даних анамнезу показав, що як в основній групі, так і в групі порівняння, пацієнти вказували на раніше перенесені переломи кісток

35 (50 ± 6 %) і 3 ($7,5 \pm 6$ %), відповідно. Однак дана статистика не завжди співпадала з показниками МЩКТ, а саме, порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини в основній групі при денситометричному дослідженні зустрічалися рідше - 23 проти 35. Давність переломів у всіх обстежених перебувала в межах 5-7 років, причому приблизно третина хворих відзначала відсутність їх зв'язку з фізичним навантаженням або падінням.

З метою встановлення остеопенічних змін у хворих на ХП та впливу ГХ на його перебіг проведено визначення стану кальцієвого обміну, як одного з маркерів стану кісткової тканини. Так, при дослідженні вільного і білковозв'язаного кальцію сироватки крові в обох групах пацієнтів були виявлені порушення, відповідні гіпокальціємії, а саме рівень загального кальцію сироватки крові в основній групі становив $2,33 \pm 0,01$ ммоль/л, в групі порівняння - $2,51 \pm 0,01$ ммоль/л, тоді як в контрольній групі - $2,62 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень іонізованого кальцію дорівнював $1,16 \pm 0,01$ ммоль/л; $1,18 \pm 0,01$ ммоль/л та $1,23 \pm 0,01$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$). Кальцієвий коефіцієнт (ПОСІК) мав значення $49,8 \pm 0,2$ %; $47,0 \pm 0,3$ % та $46,9 \pm 0,2$ % відповідно ($p < 0,05$).

Було встановлено, що при ХП спостерігаються кількісні зміни у вмісті обох форм кальцію (вільного і білковозв'язаного), але при цьому практично не змінюється їх співвідношення між клітинним і позаклітинним простором, на що вказують показники ПОСІК. Приєднання ГХ призводить до перерозподілу фракцій кальцію між біологічними рідинами, що підтверджено негативним впливом на ПОСІК: відбувається збільшення показника кальцієвого коефіцієнта. Тобто сукупний перебіг ХП і ГХ є несприятливим тандемом у розвитку кальцій-залежних ускладнень - остеопоротичних станів. Зміни у показниках кальцієвого метаболізму не мали залежності від віку, статі та тривалості захворювань.

Для вивчення залежності між рівнями біохімічних маркерів та наявністю переломів у хворих в групах ХП та ХП з супутньою ГХ, проведена оцінка

вмісту показників остеокальцину (ОК), загальної кислої фосфатази (ЗКФ) та тартратрезистентної кислої фосфатази (ТРКФ). Межами референтних значень вважали інтервали вимірювань у пацієнтів групи контролю (78 осіб). Так, інтервалом норми для остеокальцину вважали проміжок від 14,7 до 26,0 нг /мл, для загальної КФ 2,2-4,8 Од/л та непростатичної КФ 1,6-3,9 Од/л. Визначено співвідношення маркерного показника з референтними значеннями за шкалою «Н» - норма, «НН» - нижче за норму, «ВН» - вище за норму.

В групі хворих на ХП показник остеокальцину, який був вищим за норму (35,3 (30,0; 67,1) нг/мл) мали $57,5 \pm 7,8$ % осіб (23 хворих); у $37,5 \pm 7,7$ % пацієнтів (15 осіб) показник лежав у межах норми (22,3 (18,7; 24,6) нг/мл) та у $5 \pm 5,2$ % (2 хворих) був нижчим за норму (13,9 (13,4; 14,5) нг/мл). При цьому, в підгрупі «ВН» переломи в анамнезі були у одного пацієнта ($4 \pm 4,3$ %), в підгрупі «Н» - у одного пацієнта ($7 \pm 6,4$ %) та у підгрупі «НН» - також у одного пацієнта ($50 \pm 35,3$ %). При цьому розподіл частоти переломів мав статистично значущий характер (критерій «Хі»-квадрат Пірсона, $p = 0,052$).

У пацієнтів з коморбідністю ХП та ГХ показник остеокальцину мав такі значення: його вміст вищим за норму (35,4 (30,6; 56,1) нг/мл) мали $55,7 \pm 5,9$ % хворих (39 особи), у $38,6 \pm 5,8$ % пацієнтів (27 осіб) він знаходився у межах норми (23,1 (20,2; 24,2) нг/мл) та у $5,7 \pm 2,8$ % (4 осіб) був нижчим за норму (13,3 (11,6; 13,8) нг/мл). У хворих підгрупи «ВН» з поєднаним перебігом ХП та ГХ переломи в анамнезі реєстрували у 20 випадках ($51 \pm 8,0$ %), у підгрупі «Н» у 14 осіб ($52 \pm 9,6$ %) та у підгрупі «НН» у одного пацієнта ($25 \pm 21,7$ %). Показники загальної кислої фосфатази в підгрупі пацієнтів з ізольованим ХП, які були вищими за норму (6,4 (4,5;9,6) Од/л), мали $95 \pm 3,4$ % хворих (38 осіб). При цьому переломи були у 3-х пацієнтів ($8 \pm 4,4$ %) з підгрупи. У 3 осіб ($5 \pm 3,4$ % хворих) показник лежав у межах норми (з медіальним значенням 2,25 Од/л) та наявності переломів в анамнезі зареєстровано не було. У групі хворих на ХП та ГХ показник загальної кислої фосфатази був вищим за норму (8,3 (7,5;10,5) Од/л) у всіх хворих (70 осіб) та переломи в підгрупі «ВН» мали 35 пацієнтів ($50 \pm 6,0$ %).

При дослідженні вмісту ТРКФ у сироватці крові хворих на ізольований ХП було встановлено її підвищення до $6,1 \pm 1,65$ Од/л при контролі - $0,9 \pm 0,15$ Од. У пацієнтів з поєднанням ХП і ГХ рівень ТРКФ склав $6,4 \pm 1,68$ Од/л. При цьому серед пацієнтів обох груп з остеопоротичними змінами величина ТРКФ перевищувала середню по групах і складала $6,1 \pm 1,3$ Од/л і $6,3 \pm 1,2$ Од/л відповідно. Рівень ТРКФ мав тенденцію до підвищення при збільшенні тривалості анамнезу поєднаної патології, а також залежав від статі пацієнта - дещо перевищував у жінок. Показники ТРКФ в групі пацієнтів з ХП мали наступні значення: вищими за норму ($5,6 (4,9;7,1)$ Од/л) були у 12 осіб ($30 \pm 7,2$ хворих). У $50 \pm 7,2$ % пацієнтів (20 осіб) показник лежав у межах норми ($3 (2,2;3,0)$ Од/л) та у $20 \pm 6,3$ % (8 осіб) був нижчим за норму ($1,5 (0,8;1,5)$ Од/л). При цьому у підгрупі «ВН» переломи були у одного пацієнта ($8 \pm 8,0$ %), у підгрупах «Н» та «НН» також у одного пацієнта, тобто дорівнювало ($5 \pm 4,9$ %) та ($13 \pm 11,7$ %) відповідно. При коморбідності ХП та ГХ вміст ТРКФ становив наступні значення: вищим за норму ($6,4 (5,3;6,8)$ Од/л) мали $67,1 \pm 5,6$ % хворих (47 осіб), у $25,7 \pm 5,2$ % пацієнтів (18 осіб) показник знаходився у межах норми ($3,0 (2,3; 3,0)$ Од/л) та у $7,2 \pm 3,0$ % (5 осіб) був нижчим за норму (з медіальним значенням $1,5$ Од/л). При визначенні наявності переломів кісток в анамнезі у осіб з поєднаним перебігом ХП та ГХ означені ускладнення реєстрували тільки у хворих з показником ТРКФ, що відповідала «ВН» - 35 пацієнтів ($74 \pm 6,4$ %). При коливанні показника ТРКФ в межах норми та поза норми (підгрупи «Н» та «НН») жоден пацієнт в анамнезі не мав переломів. При цьому, такий розподіл мав статистично значущий характер (критерій «Хі»-квадрат Пірсона, $p < 0,01$).

Визначення зв'язків між клініко-анамнестичними характеристиками хворих та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини дало змогу побачити, що в групі з ізольованим ХП виявлено високу ($R=0,60$) статистично значущу ($p < 0,01$) кореляцію між рівнем остеокальцину та рівнем панкреатичної еластази-1. Тобто, зі збільшенням рівня остеокальцину збільшується рівень еластази-1. В цій групі виявлено також від'ємну статистично значущу ($p < 0,01$)

кореляцію середньої сили ($R=-0,49$) між вмістом ТРКФ та віком пацієнта, тобто просліджується тенденція до зменшення рівня ТРКФ у пацієнтів більш старших вікових груп. У хворих з коморбідною патологією ХП+ГХ усі виявлені зв'язки втрачаються, але з'являється статистично значущий помірної сили ($R=0,36$, $p<0,01$) зв'язок між ТРКФ та тривалістю ГХ. Залежності від статі та біохімічних параметрів обох груп виявлено не було.

Розподіл за генотипами хворих з ХП та при його поєднанні з ГХ аналізувався за допомогою таблиць сполученості між ознакою «Група» (К – контроль, ХП – хронічний панкреатит, ХП+ГХ – ХП у поєднанні з гіпертонічною хворобою) та ознакою «Алелі».

Ген VDR кодує рецептор, яких зв'язує вітамін D3 (кальцитріол), регулює активність генів мінерального обміну та секрецію паращитоподібного гормону, призводячи до контролю гомеостазу кальцію та фосфору. Рецептори вітаміну D експресовані в кишечнику, щитоподібній залозі та нирках і відіграють життєво важливу функцію в гомеостазі кальцію. Ген людини, який кодує рецептор вітаміну D локалізований на хромосомі 12q12-q14 [216,217]. Треба визначити, що основна функція вітаміну D – це регуляція кісткового метаболізму. Тільки 10-15 % кальцію та біля 60 % фосфору абсорбується без участі вітаміну D. $1,25(OH)_2D_3$ - гормонально-активна форма вітаміну D, яка взаємодіє з рецепторами вітаміну D (VDR), підвищує всмоктування кальцію та фосфору в кишечнику до 30-40 % і 80 %, відповідно. Разом з тим під контролем вітаміну D знаходиться і процес мобілізації кальцію із кісткової тканини, що також є необхідним для створення умов її росту [218]. В той же час розвиток ХП сприяє порушенню всмоктування вітаміну в кишечнику, а таким чином і кальцію, а наявність ГХ збільшує потреби організму в даному макроелементі. Тобто, обидва захворювання через порушення кальцієвих механізмів можуть сприяти розвитку остеопоретичних станів. Одним із етапів дисертаційної роботи було вивчення клініко-генетичних факторів, а саме, ролі поліморфізму гена VDR у ризику розвитку остеопенічних станів у хворих на ХП, поєднаний з ГХ.

При визначенні поліморфізму гена рецепторів вітаміну D (VDR) було виявлено статистично значущу залежність у розподілі алелів гена від групи пацієнтів ($\chi^2=30,08$, $df = 4$, $p < 0,01$). За результатами генетичного тестування пацієнти контролю були розподілені на три групи. Виявлено наступний розподіл генотипів поліморфного гена VDR: 1 група – носії bb-генотипу – 17 осіб (24,3 %); 2 група – носії Bb-генотипу – 34 (48,6 %), 3 група – носії BB-генотипу – 19 осіб (27,1 %). В групі пацієнтів на ізольований ХП генотип bb зустрічався у 22,5 % випадків (9 осіб); BB – у 35 % (14) та Bb – у 42,5 % (17 осіб).

Таким чином, вірогідні розбіжності спостерігалися лише між пацієнтами з ізольованим ХП і групою контролю за BB-генотипом. При поєднанні ХП і ГХ розподіл був наступним: 15,7 % (11 осіб), 51,4 % (36) та 32,9 % (23 особи) відповідно. Таким чином, переважна більшість хворих на ХП, обтяжений ГХ (51,4 %), мали несприятливий генотип BB, який в 1,5 разів частіше реєструвався по відношенню до групи порівняння (35 %) та в 1,9 рази по відношенню до контролю (27,1 %). При співставленні означених генотипів з клінічною симптоматикою захворювання було встановлено, що при несприятливому генотипі BB в основній групі пацієнтів був більш виразним диспепсичний синдром, якому було притаманна нудота натщесерце (27,1 % осіб), здуття живота у другій половині дня (54,3 %), порушення випорожнення до 2-3 разів на день (38,6 %), гуркотіння в животі (41,4 %). У групі пацієнтів з генотипом BB переважна кількість осіб мали середній ступінь тяжкості екскреторної недостатності (37 осіб – 52,9 %), що було майже втричі більше ніж у групі порівняння (11 – 27,5 %). Таким чином, прогресування тяжкості процесу знаходило своє віддзеркалення у зміщенні розподілу алелів у бік BB-генотипу.

Розподіл генотипів гена VDR у хворих та остеопоротичні зміни за даними денситометричного дослідження виглядали наступним чином: bb – генотип мали 2 особи з остеопенією; Bb-генотип – 4 з ОП та 3 з остеопенією та BB-генотип було притаманне 14 пацієнтам (7 з остеопенією та 7 з остеопорозом).

У 6 випадках поява переломів була результатом не проявів остеопоротичних станів, а банального травматичного ушкодження. В той же час ці хворі за генотипами були розподілені наступним чином: 1 особа (bb), 3 (Bb) та 2 (BB) відповідно. Таким чином, переважна більшість хворих, які мали в анамнезі переломи кісток, були носіями В-алелі.

При коморбідності нозологічних форм та без ураження кісткової системи (47 пацієнтів) генотип bb зустрічався в 19,1 % випадків (9 осіб із 47), генотип Bb – у 34 % (16) та BB – у 46,8 % випадків (22). В групі, де мали місце переломи, розподіл за генотипами відповідав наступному. У пацієнтів з ізольованим ХП з переломами кісток в анамнезі (3 особи) при оцінці поліморфізму гена VDR не визначали пацієнтів з генотипом bb; у одному випадку реєстрували генотип Bb та у 2 – BB-генотип. В той же час за даними денситометричного дослідження при ізольованому перебігу ХП у 4 осіб реєстрували ознаки ОП та у 6 (15 %) – остеопенії.

Відсутність ураження кісткової системи в анамнезі (тобто без переломів кінцівок) визначали у 72 пацієнтів (65,5 %) із 110 обстежених, серед яких 35 хворих належали до основної групи та 37 – до групи порівняння. В той же час, відсутність змін мінеральної щільності кісткової тканини за даними денситометрії визначали у 47 осіб основної групи та 30 – групи порівняння. В цілому, ці хворі з урахуванням поліморфізму гена рецепторів вітаміну D були розподілені наступним чином. Генотип bb реєстрували у 22,1 % випадків (17 осіб із 77), генотип Bb – у 36,4 % (28) та несприятливий генотип BB – у 41,5 % (32 із 77). По відношенню до всіх груп пацієнтів відсоткові взаємовідношення при відсутності переломів виглядали наступним чином: 11,8 %, 24,5 % та 33,6 %, відповідно.

Наступним напрямком роботи було визначення впливу гена лактази, який належить до генів-кандидатів остеопоротичних змін, у хворих з ХП та при його поєднанні з ГХ. Тестування частот генотипів і алелів гена LCT в контрольній групі відповідало наступним результатам: генотип TT реєстрували в 19,2 %

(n=15), генотип СТ - у 32,1 % (n=25) і генотип СС – у 48,7 % (n=38) випадків. У пацієнтів з ізольованим перебіг ХП генотип ТТ виявлено у 17,5 % пацієнтів (n=7); генотип СТ гена LCT реєстрували у 27,5 % обстежених (n=11) та генотип СС – у 55 % (n=22). При визначенні розподілу генотипів та алелів у основній групі хворих було встановлено, що генотип ТТ був притаманний 11 пацієнтам (15,7 %), генотип СТ – 20 (28,6 %) та СС генотип визначали у 39 хворих з поєднанням ХП та ГХ, що склало 55,7 %. Отже, відмінності поліморфізму гена LCT між пацієнтами з ХП та пацієнтами з поєднанням ХП і ГХ мали статистично значущий характер (КХП, $\chi^2=26,16$, $df=4$, $p=0,00003$). Більше половини хворих з ХП мали алель С, наявність якої можна розглядати в якості несприятливого фактора у формуванні лактазної недостатності. При цьому достовірних змін в поліморфізмі гена LCT за генотипом СС як у здорових осіб, так і при захворюванні ПЗ виявлено не було, що швидше за все можна пояснити вродженим характером даної патології. Деяке збільшення числа хворих на ХП з СС-генотипом (55 % і 55,7 % проти 48,7 % в контролі), вочевидь, є результатом «випадіння» лактазосекретуючої функції ПЗ при формуванні захворювання.

Клінічно лактазна недостатність була встановлена у 48 пацієнтів (68,6 %) основної групи і 23 осіб (57,5 %) групи порівняння. «Захисний генотип» ТТ у хворих з хронічним панкреатитом щодо лактазної недостатності був «ефективним» тільки у 2 пацієнтів з 7, а при приєднанні з ГХ - у 1 з 11 осіб.

При проведеному нами дослідженні не виявлено статистично значущих залежностей поліморфізму гена лактази (LCT) від ступеню тяжкості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Зміни в поліморфізмі гена LCT були порівняні з частотою ураження кістково-суглобової системи. Переломи кісток в анамнезі реєструвалися у 38 пацієнтів (34,5 %), серед яких 35 (31,8 %) належали до основної групи; з них носіями генотипу ТТ було 8 (23 %), генотипу СТ - 12 (34 %) і СС - 15 (43 %) осіб. Залежність між частотою появи переломів та поліморфізмом гена лактази у пацієнтів основної групи мала статистично значущий характер (КХП, $p < 0,05$).

У групі порівняння переломи реєструвалися в 3-х випадках, що

відповідало генотипам СС (2 хворих - 67 %) і СТ (1 - 33 %). Відмінність поліморфізму гена лактази між групами контролю та порівняння мала статистично значущий характер (КХП, $p < 0,05$).

Наступним етапом роботи було визначення впливу поліморфізму гена FDPS на перебіг ХП в поєднанні з ГХ в якості можливого гена-кандидата на формування ускладнень. Статистично значущий характер мала залежність від групи генотипів поліморфного гена FDPS ($\chi^2 = 23,58$, $df = 2$, $p < 0,01$). В групі контролю носії СС-генотипу були представлені 2 особами (2,6 %); носіїв АС-генотипу було 24 (30,8 %), а генотип АА встановлено у 52 осіб (66,6 %). У групі порівняння (пацієнти з ХП) генотип СС зустрічався в 22,5 % випадків (9 осіб); АС - у 37,5 % (15) та АА - в 40,0 % (16). При поєднаному перебігу ХП та ГХ поліморфізм гена FDPS: 30,0 % (21 пацієнтів), 22,9 % (16) і 47,1 % (33) відповідно. Таким чином, при порівнянні з контролем у пацієнтів обох груп відзначено «наростання» частоти генотипу СС: $2,6 \pm 1,8$ % в контролі; $22,5 \pm 6,6$ % і $30,0 \pm 5,5$ % при ХП та його поєднанні з ГХ відповідно на тлі зниження частоти генотипу АА ($66,7 \pm 5,3$ %, $40,0 \pm 7,7$ % , $47,1 \pm 6,0$ % відповідно. При співставленні генотипів гена FDPS з частотою ураження кістково-суглобової тканини у хворих на ХПта при його обтяженні гіпертонічною хворобою будь-яких особливостей визначено не було. Тобто, формування остопоротичних змін у означених хворих не мали залежності від генотипу гена.

Зіставлення патологічних алелів всіх трьох генів для загальної вибірки пацієнтів (188 осіб) показало, що найбільшу кількість випадків склало поєднання патологічних алелів ВВ гена VDR, СТ гена LCT і СС гена FDPS - 38,9 %, та це значення мало статистично значимий характер (Pearson Chi-square, $\chi^2 = 9,06011$, $df = 4$, $p = 0,05$). У розподілі частот сукупності генів VDR, LCT і FDSP у пацієнтів з ізольованим ХП ($n=40$) найбільшу кількість випадків склало поєднання патологічних алелів ВВ гена VDR, СС гена LCT і АС гена FDPS - 40,4 %. Результати співставлення патологічних алелів в групі хворих на ХП поєднаний з ГХ ($n=70$) також мають статус гіпотези про тенденції сумісного розподілу. Поєднання патологічних алелів ВВ гена VDR, СС гена LCT і СС гена

FDPS - 40,7 %. Таким чином, можемо зазначити, що внаслідок нечисленної вибірки більшість даних не мають статистично значущих результатів, і отримані розподіли можна розглядати лише як тенденцію. При сумісному аналізі трьох генів чітко просліджується тенденція сполучення патологічних алелів В гена VDR, і алелі С гена LCT і FDPS.

Одним з етапів дослідження було вивчення залежності між рівнями біохімічних маркерів ОП (остеокальцину, загальної кислої фосфатази та тартратрезистентної кислої фосфатази) і поліморфізмом генів VDR, LCT та FDPS у хворих на ХП та при його поєднанні з ГХ.

При дослідженні було виявлені взаємозв'язки рівня остеокальцину з патологічними алелями генів VDR, LCT та FDPS. Так, було встановлено, що вміст остеокальцину в групі контролю коливалося від 14,7 до 26,0 нг / мл з медіаною 21,5 нг / мл. У хворих з ізольованим ХП середні показники вмісту остеокальцину по групі склали $21,6 \pm 3,27$ нг / мл; показники норми даного біохімічного маркеру було встановлено у 15 хворих (37,5 %) серед усіх пацієнтів групи з ізольованим ХП. При аналізі частоти поліморфізму гена VDR з нормальними показниками («Н») рівня остеокальцину було встановлено, що 7 (46,7 %) пацієнтів мали несприятливий генотип ВВ, генотип Вb – 6 (40 %) та генотип bb - 2 (13,3 %). При аналізі поліморфізму гена LCT з нормальними показниками («Н») рівня остеокальцину серед пацієнтів групи порівняння визначено, що 7 (46,7 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 6 (40 %), генотипом ТТ – 2 (13,3 %). Зниження рівня остеокальцину до $13,9 \pm 0,75$ нг/мл спостерігали у 2 хворих (5 %). Проведений порівняльний аналіз частоти поліморфних варіантів гена VDR дозволив визначити, що серед хворих з ХП зі зниженим рівнем остеокальцину несприятливий генотип ВВ мав 1 (50 %) пацієнт та ще 1 (50 %) – нормальний генотип bb. При порівнянні частоти поліморфних варіантів гена LCT та показників остеокальцину «НН» встановлено, що 2 (5 %) пацієнта мали генотип СТ. Підвищений вміст остеокальцину ($47,8 \pm 24,18$ нг / мл) було встановлено у 23 хворих (57,5 %) серед усіх пацієнтів в групі з ізольованим ХП. При аналізі частоти

поліморфізму гена VDR з підвищеними показниками («ВН») рівня остеокальцину було встановлено, що 7 (30,4 %) пацієнтів мали несприятливий генотип BB, генотип Bb – 10 (43,5 %) та генотип bb - 6 (26,1 %).

При порівнянні частоти поліморфних варіантів гена LCT з показниками остеокальцину «ВН» встановлено, що 9 (39,1 %) пацієнтів мали несприятливий генотип CC, генотип CT – 7 (30,45 %), TT- 7 (30,45 %). При проведенні дослідження розповсюдженості гена FDSF у пацієнтів з рівнем остеокальцину «ВН» в групі ХП було визначено, що нормальний AA генотип реєструвався у 8 осіб, що склало 34,8 % випадків. Генотип AC було притаманне 11 пацієнтам (47,8 %) та несприятливий генотип CC – 4 особам (17,4 %).

При поєднанні ХП і ГХ рівень остеокальцину в середньому по групі склав $22,2 \pm 2,53$ нг / мл. Його нормальні значення мали 27 (38,6 %) хворих. При аналізі частоти поліморфізму гена VDR з нормальними показниками («Н») рівня остеокальцину було встановлено, що 20 (74,1 %) пацієнтів мали несприятливий генотип BB, генотип Bb – 6 (22,2 %) та генотип bb - 1 (3,7 %). При аналізі поліморфізму гена LCT з нормальними показниками («Н») рівня остеокальцину серед пацієнтів основної групи визначено, що 14 (51,9 %) пацієнтів мали несприятливий генотип CC, генотип CT – 7 (25,9 %), генотипом TT – 6 (22,2 %). При проведенні дослідження розповсюдженості гена фарнезилдифосфатсинтази у пацієнтів з рівнем остеокальцину «Н» в групі ХП+ГХ було визначено, що нормальний AA генотип реєструвався у 12 осіб, що склало 44,5 % випадків. Генотип AC був притаманний 6 пацієнтам (22,2 %) та несприятливий генотип CC – 9 особам (33,3 %). Зниження рівня остеокальцину («НН») до $12,7 \pm 1,87$ нг/мл спостерігали у 4 хворих (5,7 %). Проведений порівняльний аналіз частоти поліморфних варіантів гена VDR дозволив визначити, що серед хворих основної групи зі зниженим рівнем остеокальцину у 2 (50,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип BB, генотип Bb – 1 (25,0 %) та генотип bb - 1 (25,0 %). При порівнянні частоти поліморфних варіантів гена LCT та показниками остеокальцину «НН» встановлено, що 2 особи (50,0 %) мали несприятливий генотип CC та генотип CT - 2 (50,0 %). Частота

розповсюдженості гена фарнезилдифосфатсинтази у пацієнтів з рівнем остеокальцину «НН» в групі ХП+ГХ було визначено, що нормальний АА генотип реєструвався у 1 хворого, що склало 25,0 % випадків. Генотип АС було притаманне також 1 пацієнту (25,0 %) та несприятливий генотип СС – 2 особам (50,0 %). Підвищений вміст («ВН») остеокальцину ($45,1 \pm 23,24$ нг / мл) було встановлено у 39 хворих (55,7 %) серед усіх пацієнтів в групі із супутнім перебігом ХП та ГХ. При аналізі частоти поліморфізму гена VDR з підвищеними показниками («ВН») рівня остеокальцину у 33 (84,6 %) пацієнтів мали несприятливий генотип ВВ, генотип Вb – 4 (10,3 %) та генотип bb - 2 (5,1 %). При порівнянні частоти поліморфних варіантів гена LCT та показниками остеокальцину «ВН» встановлено, що 20 (51,3 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 12 (30,8 %), ТТ- 7 (17,9 %). При проведенні дослідження розповсюдженості гена FDPS у пацієнтів з рівнем остеокальцину «ВН» в основній групі було визначено, що нормальний АА генотип реєструвався у 20 осіб, що склало 51,3 % випадків. Генотип АС було притаманне 9 пацієнтам (23,1 %) та несприятливий генотип СС – 10 особам (25,6 %).

Наступним етапом дослідження було виявлення взаємозв'язків рівня загальної кислої фосфатази (ЗКФ) з патологічними алелями гена VDR, LCT та FDPS в обох групах.

Показники загальної кислої фосфатази в групі ХП, які були в межах норми (2,3 Од/л), мали 2 особи. У хворих на ХП розподіл гена VDR з показниками «Н» був таким: у 100 % хворих (2 пацієнта) зустрічався поліморфний ген ВВ. Частоти поліморфних варіантів гена LCT та показниками ЗКФ встановлено, що 1 (50 %) пацієнт мав несприятливий генотип СС та ще 1 хворий (50 %) генотип СТ. При порівнянні частоти поліморфних варіантів гена FDPS в групі ХП та показниками ЗКФ в межах «Н» встановлено, що 1 особа (50 %) мала ген АА, та ще одна особа (50 %) ген АС. Показники ЗКФ, які були вищими за норму ($7,2 \pm 2,87$ Од/л), мали 95 % хворих (38 осіб). Розподіл алелів гена VDR: генотип bb зустрічався у 9 хворих (23,7 %), генотип Вb – у 16 пацієнтів, що склало 42,1 %

випадків; поліморфний ген ВВ – у 13 (34,2 %). Розподіл поліморфного гена LCT: 15 (39,5 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 14 (36,8 %), ТТ- 9 (23,7 %). З поліморфізмом FDPS: 9 (23,7 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип АС – 14 (36,8 %), АА- 15 (39,5 %). У групі осіб з ХП та ГХ показник загальної кислої фосфатази був вищим за норму ($8,7 \pm 2,33$ Од/л) в 100 % хворих (70 осіб). Розподіл алелів гена VDR: генотип bb зустрічався у 4 хворих (5,7 %), генотип Bb – у 11 пацієнтів, що склало 15,7 % випадків; поліморфний ген ВВ – у 55 (78,6 %). Розподіл поліморфного гена LCT: 36 (51,4 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 21 (30,0 %), ТТ- 13 (18,6 %). З поліморфізмом FDPS: 21 (30,0 %) пацієнт мав несприятливий генотип СС, генотип АС – 16 (22,9 %), АА- 33 (47,1 %).

При дослідженні вмісту ТРКФ в сироватці крові було встановлено, що межами референтних значень у пацієнтів групи контролю (78 осіб). Так, інтервалом норми для ТРКФ вважали проміжок від 1,6-3,9 Од/л. Мали значення вищі за норму ($6,1 \pm 1,65$ Од/л) 30 % хворих (12 осіб) в групі порівняння при розподілі генотипу гена VDR: генотип bb зустрічався у 4 хворих (33,3 %), генотип Bb – у 5 пацієнтів, що склало 41,7 % випадків; несприятливий генотип ВВ – у 3 (25,0 %). Розподіл поліморфного гена LCT: 3 (25,0 %) пацієнта мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 6 (50,0 %), ТТ- 3 (25,0 %). З поліморфізмом FDPS: 4 (33,3 %) пацієнта мали несприятливий генотип СС, генотип АС – 5 (41,7 %), АА- 3 (25,0 %). У хворих з ізольованим ХП було встановлено значення на рівні нормальних ($2,9 \pm 0,57$ Од/л) показників «Н» у 20 хворих (50,0 %). При аналізі частоти поліморфізму гена VDR з нормальними показниками («Н») рівня ТРКФ було встановлено, що 9 (45,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип ВВ, генотип Bb – 8 (40,0 %) та генотип bb - 3 (15,0 %). При аналізі поліморфізму гена LCT з нормальними показниками («Н») рівня ТРКФ ($1,2 \pm 0,38$ Од/л) серед пацієнтів групи порівняння визначено, що 11 (55,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип СС, генотип СТ – 6 (30 %), генотипом ТТ – 3 (15,0 %). Частота розповсюдженості гена фарнезил-дифосфатсинтази у пацієнтів з рівнем ТРКФ «Н» в групі ХП було визначено,

що нормальний AA генотип реєструвався у 8 осіб, що склало 40,0 % випадків. Генотип AC був притаманний 7 пацієнтам (35,0 %) та несприятливий генотип CC – 5 особам (25,0 %). У 20 % (8 осіб) показник ТРКФ був нижчим за норму («НН»). Розподіл генотипу гена VDR: генотип bb зустрічався у 2 хворих (25,0 %), генотип Bb – у 3 пацієнтів, що склало 37,5 % випадків; поліморфний ген BB – у 3 (37,5 %). Розподіл поліморфного гена LCT: 2 (25,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип CC, генотип CT – 3 (37,5 %), TT- 3 (37,5 %). З поліморфізмом FDPS генотип AC у 3 (37,5 %), AA- 5 (62,5 %)

У пацієнтів основної групи ХП+ГХ показники ТРКФ мали такі значення: вищими ($6,4 \pm 1,68$ Од/л) за норму («ВН») були у 67,1 % хворих (47 осіб). Розподіл генотипу гена VDR: генотип bb зустрічався у 1 хворого (2,1 %), генотип Bb – у 5 пацієнтів, що склало 10,7 % випадків; поліморфний ген BB – у 41 (87,2 %). Розподіл поліморфного гена LCT: 19 (40,4 %) пацієнтів мали несприятливий генотип CC, генотип CT – 16 (34,0 %), TT- 12 (25,6 %). З поліморфізмом FDPS: 12 (25,5 %) пацієнтів мали несприятливий генотип CC, генотип AC – 12 (25,5 %), AA- 23 (48,9 %). Зниження рівня ТРКФ («НН») до 1,5 нг/мл (медіальне значення) спостерігали у 5 хворих (7,1 %) в групі ХП + ГХ. Проведений порівняльний аналіз частоти поліморфних варіантів гена VDR дозволив визначити, що серед хворих основної групи зі зниженим рівнем ТРКФ у 4 (80,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип BB, генотип Bb – 1 (20,0 %). При порівнянні частоти поліморфних варіантів гена LCT та показниками ТРКФ «НН» встановлено, що у 4 (80,0 %) пацієнтів мали несприятливий генотип CC, генотип TT – 1 (20,0 %). Частота розповсюдженості гена фарнезилдифосфатсинтази у пацієнтів з рівнем ТРКФ «НН» в групі ХП+ГХ було визначено, що нормальний AA генотип реєструвався у 3 осіб, що склало 60,0 % випадків та несприятливий генотип CC – 2 особам (40,0 %). У хворих основної групи було встановлено значення на рівні нормальних ($2,8 \pm 0,56$ Од/л) показників «Н» у 18 хворих (25,7 %). При аналізі частоти поліморфізму гена VDR з нормальними показниками («Н») рівня ТРКФ було встановлено, що 10 (55,5 %) пацієнтів мали несприятливий генотип BB, генотип Bb – 5 (27,8 %)

та генотип bb - 3 (16,7 %). При аналізі поліморфізму гена LCT з нормальними показниками («Н») рівня ТРКФ серед пацієнтів основної групи визначено, що 13 (72,2 %) пацієнтів мали несприятливий генотип CC, генотип CT – 5 (27,8 %). Частота розповсюдженості гена фарнезилдифосфатсинтази у пацієнтів з рівнем ТРКФ «Н» в групі ХП+ГХ було визначено, що нормальний AA генотип реєструвався у 7 осіб, що склало 38,9 % випадків. Генотип AC було притаманне 4 пацієнтам (22,2 %) та несприятливий генотип CC – 7 особам (38,9 %).

Дослідження питання взаємовідношення між показниками біохімічних маркерів остеопорозу та поліморфізмом генів VDR, LCT та FDPS пов'язано з аналізом складних таблиць, що призводить до стрімкого зменшення обсягів вибірок у кожному конкретному випадку та, як наслідок, унеможливорює одержання статистично значущих результатів. У доказовій медицині такі дослідження відносять до категорії «описання серії випадків» та розглядають як наукове підґрунтя для подальшого розвитку ідеї дослідження.

При поєднанні ХП і ГХ найбільш прогностичними маркерами остеопенічних станів є визначення вмісту загального та іонізованого кальцію, остеокальцину та ТРКФ сироватки крові, а також наявність несприятливих генотипів генів VDR та LCT. На підставі отриманих даних розроблено науково-дослідний діагностичний алгоритм тактики ведення та прогнозування остеодефіциту у хворих на ХП поєднаний з ГХ.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та вирішення науково-практичного завдання – підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом визначення біохімічних маркерів мінеральної щільності кісткової тканини (кальцію сироватки крові, загальної кислої фосфатази, остеокальцину та тартратрезистентної кислої фосфатази) та поширеності поліморфізму генів лактази (LCT), вітаміну D (VDR) та фарнезилдифосфатсинтази (FDPS).

2. Встановлено, що більшість пацієнтів основної групи та групи порівняння за рівнем панкреатичної еластази-1 у сироватці крові мали середній ступінь тяжкості екскреторної недостатності підшлункової залози (43 – 61,4 % та 25 - 62,5 % відповідно). Легкий ступінь порушення синтезу ферментів спостерігався у 27(38,6 %) та 15(37,5 %) осіб відповідно. Особливістю перебігу хронічного панкреатиту на тлі гіпертонічної хвороби було: підвищення артеріального тиску (САТ $171,4 \pm 2,4$ мм рт.ст., ДАТ $103,6 \pm 1,77$ мм рт.ст.) ($p < 0,05$), при загостренні панкреатиту, яке супроводжувалося больовим синдромом у 94,3 % та тривалою нудотою. Купірування абдомінального больового синдрому не завжди одночасно супроводжувалося нормалізацією гемодинаміки, тривалість залежала від зберігання висоти артеріального тиску.

3. У хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби відмічається формування гіпокальціємії, як за рахунок вмісту білковозв'язаного ($2,33 \pm 0,01$ ммоль/л проти $2,51 \pm 0,01$ ммоль/л у групі порівняння ($p < 0,05$)), так і вільного кальцію ($1,16 \pm 0,01$ ммоль/л; $1,18 \pm 0,01$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$)) зі збільшенням показника кальцієвого коефіцієнту до $49,8 \pm 0,2$ % ($p < 0,05$). Одночасно встановлено коливання показника остеокальцину та збільшення вмісту тартратрезистентної кислої фосфатази до $6,1 \pm 1,65$ Од/л у хворих на ізольований хронічний панкреатит

при контролі - $0,9 \pm 0,15$ Од, та до $6,4 \pm 1,68$ Од/л у пацієнтів з поєднанням хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби.

4. Хворі з коморбідністю хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби частіше є носіями несприятливого ВВ-генотипу (51,4 %) гена VDR, який асоційований з більш високим ризиком виникнення остеопенічних станів, що в 1,5 разів частіше реєструвався по відношенню до групи порівняння (35 %) та в 1,9 рази по відношенню до контролю (27,1 %), та генотипу СС гена LCT, що підтверджено формуванням лактазної недостатності (68,6 % проти 57,5 % в групі порівняння ($p < 0,05$)). При зіставленні патологічних генотипів генів VDR, LCT та FDPS для загальної вибірки пацієнтів (188 осіб) найбільшу кількість випадків склало поєднання ВВ-генотипу гена VDR, СТ-генотипу гена LCT і СС-генотипу гена FDPS - 38,9 %, що мало статистично значимий характер ($\chi^2 = 9,06011$, $df = 4$, $p = 0,05$).

5. При дослідженні взаємовідношень між показниками біохімічних маркерів остеопорозу (остеокальцину, загальної кислої фосфатази, та тартратрезистентної кислої фосфатази) та поліморфізмом генів VDR, LCT, FDPS у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби встановлено інформативне значення щодо формування остеопоротичних станів. З найбільшою частотою в основній групі - 78,6 % хворих, у яких визначався несприятливий генотип ВВ гена VDR і у 51,4 % хворих з несприятливим генотипом СС гена LCT відбувалося підвищення показника загальної кислої фосфатази ($8,7 \pm 2,33$ Од/л). У групі порівняння підвищений показник загальної кислої фосфатази ($7,2 \pm 2,87$ Од/л) мали 34,2 % хворих з генотипом ВВ гена VDR та 39,5 % хворих з генотипом СС гена LCT. Підвищення показників тартратрезистентної кислої фосфатази в основній групі ($6,4 \pm 1,68$ Од/л) асоціювалося з генотипами ВВ гену VDR (87,2 % хворих) і СС гену LCT (40,4 % хворих), тоді як в групі порівняння підвищення означеного показника ($6,1 \pm 1,65$ Од/л) - в сукупності з несприятливими генотипами ВВ гена VDR та СС гена LCT реєструвалося у 25,0 % хворих. Встановлено, що в групі з коморбідністю спостерігалось переважання частоти зустрічаємості

генотипу ВВ гена VDR, СС гена LCT, що відбувалося паралельно збільшенню показників норми загальної кислої фосфатази та тартратрезистентної кислої фосфатази.

6. При поєднанні хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби найбільш прогностичними маркерами остеопенічних станів є визначення вмісту загального та іонізованого кальцію, остеокальцину та тартратрезистентної кислої фосфатази сироватки крові, а також наявність несприятливих генотипів генів VDR та LCT. На підставі отриманих даних розроблено науково-дослідний діагностичний алгоритм тактики ведення та прогнозування остеодефіциту у хворих на хронічний панкреатит та гіпертонічну хворобу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

З метою профілактики формування та ранньої діагностики остеопенічних станів рекомендовано застосування діагностичного алгоритму прогнозування розвитку остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит та гіпертонічну хворобу.

На етапі скринінгу остеопоротичних станів рекомендовано проведення ультразвукової денситометрії або двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у осіб молодого віку (до 40 років) з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби.

На етапі обстеження та спостереження за умов остеопенії необхідно проводити генетичний скринінг (діагностика поліморфного гена VDR, LCT) у хворих з коморбідним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби, з подальшою оцінкою маркерів кісткового метаболізму – фракцій кальцію сироватки крові, остеокальцину, тартратрезистентної кислоти фосфатази, з метою встановлення стану мінеральної щільності кісткової тканини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Caughey GE, Roughead EE. Multimorbidity research challenges: where to go from here? *Journal of Comorbidity*. 2017;1;8-10.
2. Kuzminova NV, Gribenyuk OV, Romanova VO, Osovskaya NY, Knyazkova II. The frequency of comorbid conditions in patients with hypertension. *International Scientific and Practical Conference «WORLD SCIENCE»*. 2016; 3(10): 40-43.
3. Rodrigues-Pinto E, Caldeira A, Soares JB, Antunes T, Carvalho JR, Costa-Maia J et al. Clube Portugues do Pancreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Etiology, Natural History, and Diagnosis (Part 1) *GE Port J Gastroenterol*. 2019;26(5):346-55. doi: 10.1159/000497388.
4. Park WG. Election year fever? Voting on EUS criteria for chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc*. 2019;69(7):1262-3.
5. Rodrigues-Pinto E, Caldeira A, Soares JB, Antunes T, Carvalho JR, Costa-Maia J et al. Clube Portugues do Pancreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Etiology, Natural History, and Diagnosis (Part 1) *GE Port J Gastroenterol*. 2019;26(5):346-55. doi: 10.1159/000497388.
6. Löhr JM. *Exocrine Pancreatic Insufficiency*. Bremen: UNI-MED; 2010.
7. Кучерявый ЮА, Бидеева ТВ, Самойлова АБ, Маев ИВ. Диагностика панкреатической недостаточности: современные представления, фокус на нутритивный статус. *Фарматека*. 2017;13(346):64-70.
8. Бабінець ЛС, Сабат ЗІ, Шайген ОР, Земляк ОС. Синдром ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті та коморбідних станах. *Ліки України*. 2017;3(32):27-9.
9. Бабінець ЛС, Захарчук УМ, Підручна С Р. Впровадження міжнародних стандартів оцінювання клініки хронічного панкреатиту у сімейній медицині. *Сімейна медицина*. 2014;1(51):70-2.

10. Кучерявый ЮА, Бидеева ТВ, Самойлова АБ, Маев ИВ. Диагностика панкреатической недостаточности: современные представления, фокус на нутритивный статус. *Фарматека*. 2017;13(346):64-70.
11. Capurso G, Archibugi L, Pasquali P, Aceti A, Balducci P, Bianchi P et al. Prevalence of chronic pancreatitis: Results of a primary care physician-based on population study. *Dig Liver Dis*. 2017;49(5):535-39. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.024.
12. Колеснікова О. В. Стан підшлункової залози у хворих із метаболічними порушеннями. *Здоров'я України*. 2019; 24(453): 3, 26-27.
13. Babinets LS, Halabitska IM. Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency. *Lek Obz (Med Horizon)*. 2020; 69(1): 512-513.
14. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(1):14-26. doi: 10.1111/jch.12237.
15. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2018). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2018;33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
16. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) і Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) з лікування артеріальної гіпертензії 2018 р. / Переклад О. Сіренко // *Артеріальна гіпертензія*, 2018; 5 (61): 58-156.
17. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, ред. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-

- статистичний посібник. Кмів: ДУ «ННЦУ Ін-т кардіології ім. МД Стражеска»; 2014.
- 18.Бабінець ЛС, Коцаба ЮЯ, Галабіцька ІМ. Вплив зовнішньо секреторної функції підшлункової залози та інших параметрів на трофологічний статус пацієнтів із хронічним панкреатитом. Здобутки клініч. і експеримент. медицини. 2019;1:14-16.
- 19.Бабінець ЛС, Кицай КЮ. Спосіб корекції трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу у поєднанні з ожирінням: інформаційний лист. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України; 2017.
- 20.Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2018;478(7367);103-9. doi: 10.1038/nature10405.
- 21.Ахмедова ЭБ, Марданов БУ. Исследование качества жизни и параметров клинико-биохимического спектра у больных артериальной гипертензией и коморбидными состояниями. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; №1: 31-35.
- 22.Shalimova A, Fadieienko G, Kolesnikova O, Isayeva A, Zlatkina V, Nemtsova V et al. The Role of Genetic Poly-morphism in the Formation of Arterial Hypertension, Type 2 Diabetes and their Comorbidity. *Curr Pharm Des*. 2019; 25(3): 218-227. doi: 10.2174/1381612825666190314124049.
- 23.Журавлева ЛВ, Куликова МВ. Роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии углеводных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией. *Сибир. мед. журн*. 2019; 34(3): 33-39. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-33-39.
- 24.Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. *Hypertension*. 2015;56(5);774-9. doi: 10.1161/ HYPERTENSIO NANA.109.140160.

- 25.Бабінець ЛС, Квасніцька ОС, Мігенько ЛМ, Пінкевич ОЯ. Остеодефіцит і вплив супутньої патології на його глибину при хронічному панкреатиті. Буковин. мед. вісн. 2011;15(2):183-5.
- 26.Медвідь ІІ, Бабінець ЛС, Герасимець ІІ. Стан адаптаційних механізмів при поєднанні гіпертонічної хвороби з хронічним панкреатит. Лікарська справа. 2017; 3-4: 75-78.
- 27.Cortet B. Assessment of pain in osteoarthritis and osteoporosis: similarities and differences. Osteoporosis Int. 2018;24(1):S71.
- 28.Bang D, Xu J, Keenan R, Pike V, Lehmann R, Tenner C et al. Cardiovascular Disease Prevalence in Patients with Osteoarthritis, Gout, or Both. Bull Hosp Jt Dis. 2016;74:113-8.
- 29.Коваленко ВМ, ред. Хвороби системи кровобігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналіт.-метод. посіб. Київ: ДУ Нац. наук. центр «Ін-т кардіології ім. МД Стражеска»; 2014.
- 30.Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. Київ; 2015.
- 31.Бабінець ЛС, Медвідь ІІ, винахідники; ДВНЗ «Тернопіл. держ. мед. ун-т ім. ІЯ Горбачевського», патентовласник. Спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним панкреатитом. Патент України UA 114940. 2017 берез. 27.
- 32.Бабінець ЛС, Маєвська ТГ, Галабіцька ІМ, винахідники; ДВНЗ «Тернопіл. держ. мед. ун-т ім. ІЯ Горбачевського», патентовласник. Спосіб лікування хворих на остеоартроз із супутнім хронічним панкреатитом. Патент України UA 127204. 2018 лип. 25.
- 33.В'юн ТІ. Механізми реалізації остеопенічних станів у пацієнтів із сукупним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби. Вестник клубу панкреатологов. 2018;4(41):36-41.
- 34.Губергриц НБ, Беляева НВ, Лукашевич ГМ, Фоменко ПГ, Бережная ЭВ. Доказательная панкреатология 2018 (обзор результатов исследований по

- заболеваниям и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы). *Вестник клуба панкреатологов*. 2019;2(43):4-14.
35. Кицай КЮ, Бабінець ЛС, винахідники; ДВНЗ «Тернопіл. держ. мед. ун-т ім. ІЯ Горбачевського», патентовласник. Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит. Патент України UA 103304. 2015 груд. 10.
36. Metz JA, Morris CD, Roberts LA, McClung MR, McCarron DA. Blood pressure and calcium intake are related to bone density in adult males. *Br J Nutr*. 2019;81:383-6. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114599000665>.
37. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet*. 2019;354:971-5.
38. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Hypertension is a risk factor for fractures. *Calcif Tissue Int*. 2009;84:103-11. doi: 10.1007/s00223-008-9198-2.
39. Perez-Castrillon JL, Justo I, Sanz-Cantalapiedra A, Pueyo C, Hernandez G, Duenas A. Effect of the antihypertensive treatment on the bone mineral density and osteoporotic fracture. *Curr Hypertens Rev*. 2015;1:61-6.
40. Rang H. Bone metabolism. In: Ritter J, Flower R, Henderson G, Rang H, eds. *Rang and Dale's pharmacology*. Churchill Livingstone, Philadelphia: Elsevier;2012, p. 432-41.
41. Ashcheulova TV, Gerasimchuk NN, Demidenko GV, Kuli-kova MV. Polymorphism of the renin-angiotensin system genes and endothelial NO-synthase gene in obese patients with arterial hypertension. *Biopolymers and Cell*. 2018; 34(5): 331-349.
42. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine*. 2004;23(1):1-10.
43. Kendir C, van den Akker M, Vos R, Metsemakers J. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. *Eur J Gen Pract*. 2017;24:45-50.

44. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ, винахідники; Харк. нац. мед. ун-т, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку остеопорозу при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Патент України UA 118636. 2019 лют. 11.
45. Viun T, Pasiashvili LM. Genetic determinants of osteoporotic risk in calcium-dependent diseases - chronic pancreatitis and hypertensive disease. *Inter collegas*. 2019;6(1):43-9. doi: 10.35339/ic.6.1.
46. Viun T, Pasiashvili LM. Pathogenetic links of the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease and their role in the formation of complications. *Georgian Medical News*. 2018;10(283):81-84.
47. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Показники ефективності диспансерного нагляду хворих з поєднанням хронічного панкреатиту і артеріальної гіпертензії. *Здобутки клініч. і експеримент. медицини*. 2017;2(30):145-6. doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7738.
48. Бондаренко ОО. Показники мікрогемодинаміки у хворих на хронічний панкреатит на тлі ожиріння та інсулінорезистентності. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2014;3:193-201.
49. В'юн ТІ, Лазуткіна ЕА. Артериальная гипертензия как возможный фактор формирования осложнений у больных хроническим панкреатитом. В: *Університетська клініка: патологія судин з позицій поліпрофільного підходу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2018 берез. 16; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2018. с. 22-24.*
50. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czako L, Rosendahl J et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(8):847-54. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.016.
51. Lips P Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;92:4-8.

52. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis—a clinical update. *J Intern Med.* 2016;259(6):539-52.
53. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000;66(6):419-24.
54. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;62:265-81.
55. London GM, Gue´rin AP, Verbeke FH et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2017;18:613-20.
56. Zitterman A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr.* 2015;94:483-92.
57. Everett BM. Markers of mineral metabolism and cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2018;152(10): 683-4. doi: 10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00011.
58. Bang D, Xu J, Keenan R, Pike V, Lehmann R, Tenner C et al. Cardiovascular Disease Prevalence in Patients with Osteoarthritis, Gout, or Both. *Bull Hosp Jt Dis.* 2016;74:113-8.
59. Gupte AR, Forsmar CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(5):500-5. doi: 10.1097/MOG.0000000000000094.
60. Маев ИВ, Казюлин АН, Кучерявый ЮА и др. Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита. В: Цуканов ВВ, ред. Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы Третьей Восточно-Сибир. гастроэнтеролог. конф.; 2003 май 15-16; Красноярск. Красноярск: КрасГМА; 2003. с. 9-52.
61. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2018;106:2192-9. doi: 10.1038/ajg.2011.328.

62. International Society for Clinical Densitometry. Indications for Bone Mineral Density (BMD) Testing. 2013 Official Positions – Adult [Internet]. Middletown: ISCD; 2013 [cited 2020 march 4]. Available from: <https://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult>.
63. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120:682-707.
64. Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007; 42(2):101-19.
65. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*. 2017;132:1557-73
66. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: a model for understanding the genetic basis of acute and chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;1:565-70.
67. Yadav D, Slivka A, Sherman S, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR et al. Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2010;10:713-9. doi: 10.1159/000320708.
68. Aoun E, Chang CC, Greer JB, Papachristou GI, Barmada MM, Whitcomb DC et al. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. *PLoS One*. 2018;3(4):e2003. doi: 10.1371/journal.pone.0002003.
69. Whitcomb DC. Mechanisms of disease: Advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2015;1:46-52.
70. Forsmark CE. The early diagnosis of chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(12):1291-3. doi: 10.1016/j.cgh.2008.08.008.
71. Forsmark CE. The diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2016;52(2):293-8.
72. Conwell DL, Wu BU. Chronic Pancreatitis: making the diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1088-95. doi: 10.1016/j.cgh.2012.05.015.

73. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2019; 120(3):682-707.
74. Whitcomb DC, Yadav D, Adam S, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA et al. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatology*. 2018;8(4-5):520-31. doi: 10.1159/000152001.
75. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Bishop MD, Baillie J, Sherman S. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2019;169:1035-45. doi: 10.1001/archinternmed.2009.125.
76. Cote GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:266-73. quiz e27. doi: 10.1016/j.cgh.2010.10.015.
77. Whitaker M. Calcium at fertilization and in early development. *Physiol Rev*. 2016;86:25-88. doi:10.1152/physrev.00023.2005.
78. Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;4(7):552-65.
79. Montell C. The latest waves in calcium signaling. *Cell* 2005;122(2): 157-63. doi: 10.1016/j.cell.2005.07.009.
80. Ashby MC, Tepikin AV. Polarized calcium and calmodulin signaling in secretory epithelia. *Physiol Rev*. 2002; 82(3): 701-34 doi: 10.1152/physrev.00006.2002.
81. Raraty M, Ward J, Erdemli G, Vaillant C, Neoptolemos JP, Sutton R et al. Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:13126-31. doi: 10.1073/pnas.97.24.13126.
82. Kolesnikova O, Iaresko M. The role of polymorphism - 634 G/C (rs 2010963) of VEGF-A gene in the development of hypertension and obesity in premenopausal women. *Georgian Med News*. 2016; 7-8(256-257): 33-37.

83. Krüger B, Albrecht E, Lerch MM. The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. *Am J Pathol.* 2018; 157:43-50. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64515-4.
84. Voronina S, Longbottom R, Sutton R, Petersen OH, Tepikin A. Bile acids induce calcium signals in mouse pancreatic acinar cells: implications for bile-induced pancreatic pathology. *J Physiol.* 2002; 540: 49-55. doi:10.1113/jphysiol.2002.017525.
85. Kim JY, Kim KH, Lee JA, Namkung W, Sun AQ, Ananthanarayanan M et al. Transporter-mediated bile acid uptake causes Ca²⁺-dependent cell death in rat pancreatic acinar cells. *Gastroenterology.* 2012;122(7):1941-53.
86. Criddle DN, Raraty MG, Neoptolemos JP, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R. Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;101:10738-43. doi: 10.1073/pnas.0403431101.
87. Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. The role of Ca²⁺ in the pathophysiology of pancreatitis. *J Physiol.* 2014;592(2):269-80. doi: 10.1113/jphysiol.2013.261784.
88. Voronina S, Sherwood M, Barrow S, Dolman N, Conant A, Tepikin A. Downstream from calcium signalling: mitochondria, vacuoles and pancreatic acinar cell damage. *Acta Physiol (Oxf).* 2009;195:161-69. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01931.x.
89. Reed AM, Husain SZ, Thrower E, Alexandre M, Shah A, Gorelick FS et al. Low extracellular pH induces damage in the pancreatic acinar cell by enhancing calcium signaling. *J Biol Chem.* 2019;286:1919-26.
90. Petersen O. Can specific calcium channel blockade be the basis for a drug-based treatment of acute pancreatitis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(4):339-41. doi: 10.1586/17474124.2014.896192.
91. Criddle DN, Murphy J, Fistetto G, Barrow S, Tepikin AV, Neoptolemos JP et al. Fatty acid ethyl esters cause pancreatic calcium toxicity via inositol

- triphosphate receptors and loss of ATP synthesis. *Gastroenterology*. 2016;130(3): 781-93.
92. Пасиешвили ЛМ. Роль хронического панкреатита в нарушении метаболизма костной ткани и формировании остеопороза. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Укр. мед. стоматолог. акад.* 2016;16(46):166-9.
93. Voronina S, Terpikin A. Mitochondrial calcium in the life and death of exocrine secretory cells. *Cell Calcium*. 2012;52:86-92. doi: 10.1016/j.cesa.2012.03.007.
94. Пасиешвили ЛМ. Роль заболеваний пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза. *Сучасна гастроентерологія*. 2008;4:12-18.
95. Dugga SN, Purcell C, Kilbane M, O'Keane M, McKenna M, Gaffney P et al. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am. J. Gastroenterol*. 2015;110(2):336-44. doi: 10.1038/ajg.2014.430.
96. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int*. 2015;24(2):567-80. doi: 10.1007/s00198-012-2224-2.
97. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017.
98. Кухта ВК. Некоторые особенности действия ионов кальция в клетках в качестве сигнальной молекулы. *Мед. журн. БГМУ*. 2010;2:12-14.
99. Pasiashvili LM, Viun TI, Viun S. Biochemical and genetic characteristics of secondary osteoporosis in patients with combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease. *The scientific heritage*. 2019;40(2):35-41.
100. Ащеулова ТВ, Герасимчук НН. Взаимосвязь маркеров оксидативного стресса и системного воспаления в зависимости от степени и продолжительности артериальной гипертензии. *Вісник*

- Дніпропетровського університету. Біологія, медицина. 2016; 7(2):118-122. doi: 10.15421/021621
101. Guda NM, Romagnuolo J, Freeman ML. Recurrent and relapsing pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13:140-9. doi: 10.1007/s11894-011-0176-x.
 102. Bhatia M, Hegde A. Treatment with antileukinate, a CXCR2 chemokine receptor antagonist, protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury. *Regul Pept.* 2017;138:40-8. doi: 10.1016/j.regpep.2006.08.006.
 103. Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, Kaczka A, Malvik M, Waldthaler A, et al. Deficiency of fatsoluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2016;16:988-94. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.09.008>.
 104. Pearson DA. Bone health and osteoporosis: the role of vitamin K and potential antagonism by anticoagulants. *Nutr Clin Pract.* 2017;22(5):517-44. doi: 10.1177/0115426507022005517.
 105. Bikle DD. Vitamin D and Bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2012; 10:151-9. doi: 10.1007/s11914-012-0098-z.
 106. Bhatia M, Hegde A. Treatment with antileukinate, a CXCR2 chemokine receptor antagonist, protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury. *Regul Pept.* 2007;138:40-8. doi: 10.1016/j.regpep.2006.08.006.
 107. Fistic E, Poropat G, Bilic-Zulle L, Licul V, Milic S, Stimac D. The role of IL-6, 8, and 10, sTNF α , CRP, and pancreatic elastase in the prediction of systemic complications in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:282645. doi: 10.1155/2013/282645.
 108. LaRusch J, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;27(5):467-74. doi: 10.1097/MOG.0b013e328349e2f8.
 109. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 2016;14:141-45.

110. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut*. 2019;45:317-22.
111. Gorry MC, Ghabbaizedeh D, Furey W, Gates LK Jr, Preston RA, Aston CE et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017; 113:1063-8.
112. Grocock CJ, Rebours V, Delhaye MN, Andrén-Sandberg A, Weiss FU, Mountford R et al. The variable phenotype of the p.A16 V mutation of cationic trypsinogen (PRSS1) in pancreatitis families. *Gut*. 2010;59(3):357-63.
113. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2000;25:213-6.
114. Pfutzer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000;119: 615-23.
115. Khalid A, Finkelstein S, Thompson B, Kelly L, Hanck C, Godfrey TE et al. A 93 year old man with the PRSS1 R122H mutation, low SPINK1 expression, and no pancreatitis: insights into phenotypic nonpenetrance. *Gut*. 2006;55:728-31.
116. Threadgold J, Greenhalf W, Ellis I, Howes N, Lerch MM, Simon P et al. The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease. *Gut*. 2002; 50:675-81.
117. Aoun E, Chang CC, Greer JB, Papachristou GI, Barmada MM, Whitcomb DC. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. *PLoS One*. 2008;3(4):e2003. doi: 10.1371/journal.pone.0002003.
118. Kiraly O, Boulling A, Witt H, Le Maréchal C, Chen JM, Rosendahl J et al. Signal peptide variants that impair secretion of pancreatic secretory trypsin

- inhibitor (SPINK1) cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Hum Mutat.* 2007;28(5):469-76.
119. Kiraly O, Wartmann T, Sahin-Toth M. Missense mutations in pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause intracellular retention and degradation. *Gut.* 2007;56:1433-8.
120. Kereszturi E, Kiraly O, Sahin-Toth M. Minigene analysis of intronic variants in common SPINK1 haplotypes associated with chronic pancreatitis. *Gut.* 2009;58:545-9. doi: 10.1136/gut.2008.164947.
121. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ, Лазуткіна ОА. Асоціація метаболічних і генетичних маркерів у ризику розвитку остеопенічних станів при поєднанні хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби. *Здобутки клініч. і експеримент. медицини.* 2018;2(34):81-85. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8585.
122. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1998;339:653-8.
123. Park HW, Nam JH, Kim JY, Namkung W, Yoon JS, Lee JS et al. Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by [Cl⁻]_i and its role in pancreatic bicarbonate secretion. *Gastroenterology.* 2010;139:620-31. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.004.
124. Ravnik-Glavac M, Glavac D, di Sant' Agnese P, Chernick M, Dean M. Cystic fibrosis gene mutations detected in hereditary pancreatitis. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 1996;431(6 Suppl 2):R191-R192.
125. Zator Z, Whitcomb DC. Insights into the genetic risk factors for the development of pancreatic disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(3):323-36. doi: 10.1177/1756283X16684687.
126. Schneider A, Larusch J, Sun X, Aloe A, Lamb J, Hawes R et al. Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic

- fibrosis. *Gastroenterology*. 2011;140:162-71. doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.045.
127. Duggan SN, O'Sullivan M, Hamilton S, Feehan SM, Ridgway PF, Conlon KC. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis. *Pancreas*. 2012;41(7):1119-24. doi: 10.1097/MPA.0b013e31824abb4d.
128. Kendir C, van den Akker M, Vos R, Metsemakers J. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. *Eur J Gen Pract*. 2018;24(1):45-50. doi: 10.1080/13814788.2017.1398318.
129. Viun T, Pasiashvili LM. Pathogenetic links of the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease and their role in the formation of complications. *Georgian Medical News*. 2018;10(283):81-84.
130. Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ, Демин НВ, Торопцова НВ. Генетические полиморфизмы фARNЕЗИЛ-ДИФОСФАТ синтазы (FDPS) и геранилгеранил-ДИФОСФАТ синтазы (GGSP1) и эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование. *Науч.-практ. ревматология*. 2016;54(1):49-52. doi: 10.14412/1995-4484-2016-49-52.
131. International Society for Clinical Densitometry. Indications for Bone Mineral Density (BMD) Testing. 2015 Official Positions – Adult [Internet]. Middletown: ISCD; 2015 [cited 2020 march 4]. Available from: <https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult>.
132. Hoes JN, Bultink IE, Lems WF. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opin. Pharmacother*. 2015;16(4):559 - 71. doi: 10.1517/14656566.2015.997709.
133. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019.

134. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2017;8(1):10-25. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10.
135. Вьюн ТИ, Пасієшвілі ЛМ. Приоритеты диагностического поиска остеопенических состояний у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. *Сучасна гастроентерологія.* 2018;3(101):14-20. doi: 10.3978/MG-2018-3-14.
136. Вьюн ТИ. Маркеры формирования остеопенических состояний при сочетании хронического панкреатита и гипертонической болезни. In: *The Third International scientific congress of scientists of Europe. Proceedings of the III International Scientific Forum of Scientists "East-West"; 2019 Jan 11; Vienna, Austria. Vienna: Premier Publishing s.r.o.; 2019. p. 429-36.*
137. Корж НА, Яковенчук НН, Дедух НВ. Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания? *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2013;4:102-10.
138. В'юн ТІ, Лазуткіна ОА. Спосіб діагностики остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит поєданого з гіпертонічною хворобою. В: Пасієшвілі ЛМ, ред. *Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2019 берез. 14; Харків, Україна. Харків: Стиль-Іздат; 2019. с. 28-30.*
139. Johnell O, Kanis JA, Oden A, De Laet C, Jönsson B. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int.* 2018;15:38-42.
140. Беневоленская ЛИ, ред. *Руководство по остеопорозу.* Москва: Бином; 2013. с. 91;261-88;320-46.
141. Luz Villa M, Nelson L. Race, ethnicity, and osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis.* San Diego: Academic Press; 2016. p. 435-48.

142. Melton LJ III. Differing patterns of osteoporosis across the world. In: Chesnut CH III, ed. New dimensions in osteoporosis in the 1990s. Hong Kong: Excerpta Medica Asia; 2019. p. 13-18.
143. Синяченко ОВ, Ермолаева МВ, Гейко ИА, Такташов ГС, Ютовец ТС. Роль костного метаболизма в патогенезе гонартроза. Оригінальні дослідження. 2016;17(1):67-70.
144. Боева ИА. Влияние клинической активности остеоартроза на качество жизни пациентов. Укр. кардіолог. журн. 2010;(Дод. 2):6-12.
145. Маличенко СБ, Колосова ИР. Профилактика и лечение первичного остеопороза у лиц старшего возраста. Справочник поликлинич. врача. 2015;3(2):44-7.
146. Беневоленская ЛИ, Михайлов ЕЕ, Торопцова НВ. Проблема остеопороза в современном мире. Русс. мед. журн. 2015;24:1582-5.
147. Пасієшвілі ЛМ, Терешкін КІ. Роль визначення генетичних маркерів та рівня апеліна у хворих на остеоартроз на тлі ожиріння в клінічній практиці. В: Фадєєнко ГД, ред. Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2015 листоп. 5; Харків, Україна. Харків: Нац. ін-т терапії ім. ЛТ Малой НАМН України; 2015. с. 210.
148. Терешкін КІ. Прогностично-діагностичне значення апеліну-13 та поліморфізму генів VDR, LCTTAFDPS в розвитку остеоартрозу на тлі ожиріння у осіб молодого віку [дисертація] Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2017.
149. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013;8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.

150. Povoroznyuk V, Grygorieva N, Kanis J, McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC et al. Epidemiology of hip fracture and the development of FRAX in Ukraine. *Arch Osteoporos*. 2017;12:53. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0343-2>.
151. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet* 2019;393:364-76. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
152. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
153. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014;25:1439-43. doi: 10.1007/s00198-014-2655-z.
154. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2011;6:59-155. doi: 10.1007/s11657-011-0060-1.
155. Fujita T. Osteoporosis: past, present and future. *Osteoporos Int*. 2017;7:6-9. doi: 10.1007/BF03194335.
156. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
157. Jeremiah MP, Unwin BK, Greenawald MH, Casiano VE. Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2015;92:261-8.

158. Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, O'Keane M, McKenna M, Gaffney P et al. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:336-45. doi: 10.1038/ajg.2014.430.
159. Marozik P, Mosse I, Alekna V, Rudenko E, Tamulaitienė M, Ramanau H et al. Association Between polymorphisms of VDR, COL1A1 and LCT genes and Bone Mineral Density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(4):177-83.
160. Olmos JM, Zarrabeitia MT, Hernandez JL, Sañudo C, González-Macías J, Riancho JA. Common allelic variants of the farnesyl diphosphate synthase gene influence the response of osteoporotic women to bisphosphonates. *Pharmacogenom J*. 2012;12(3):227-32. doi: 10.1038/tpj.2010.88.
161. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):77-98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.
162. Терешкін КІ. Остеоартроз у пацієнтів з варіантами поліморфізму гена рецептора вітаміну D. *Світ медицини та біології*. 2016;3(1):74-80.
163. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Review. *Gene*. 2004;338(2):143-56. doi:10.1016/j.gene.2004.05.014.
164. Поворознюк ВВ, Плудовські П, ред. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: Заславський АЮ; 2014.
165. Liu Y, Liu H, Li M, Zhou P, Xing X, Xia W et al. Association of farnesyl diphosphate synthase polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(4):662-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366- 6999.20132382.
166. Levy ME, Parker RA, Ferrell RE, Zmuda JM, Greenspan SL. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density

- in elderly women. *Maturitas*. 2007;57(3):247-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.01.005.
167. Choi HJ, Choi JY, Cho SW, Kang D, Han KO, Kim SW et al. Genetic polymorphism of geranylgeranyl diphosphate synthase (GGSP1) predicts bone density response to bisphosphonate therapy in Korean women. *Yonsei Med J*. 2010;51(2):231-8. doi: 10.3349/ymj.2010.51.2.231.
168. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2017;8(1):10-25. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10.
169. Olmos JM, Zarrabeitia MT, Hernandez JL, Sañudo C, González-Macías J, Riancho JA. Common allelic variants of the farnesyl diphosphate synthase gene influence the response of osteoporotic women to bisphosphonates. *Pharmacogenom J*. 2012;12(3):227-32. doi: 10.1038/tpj.2010.88.
170. Olds LC, Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cyst regulatory element. *Hum Mol Genet*. 2003;12(18):2333-40.
171. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Взаємозв'язок поліморфізму гена лактази з перебігом хронічного панкреатиту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Сучасна гастроентерологія*. 2018;1(99):20-6.
172. Clark GR, Duncan EL. The genetics of osteoporosis *Br Med Bull*. 2015;113(1):73-81. doi: 10.1093/bmb/ldu042.
173. Мухина ЮГ, Чубарова АИ, Кушниренко ИА, Гришина НИ, Прилепская ЕА, Калинин ВА. Вторичная лактазная недостаточность. *Педиатрия*. 2012;4:43-8.
174. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:113-21. doi: 10.2147/CEG.S32368.
175. Еремина ЕА, Кучер АН. Генетические факторы, предрасполагающие к развитию много-факторных заболеваний у

- представителей двух этнических групп Республики Бурятия. Сиб. мед. журн. 2017;107(8):8-12.
176. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Поліморфізм гена лактази та перебіг хронічного панкреатиту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Сучасна гастроентерологія. 2018;1:22-6.
177. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. Новая международная классификация хронического панкреатита(2007) М-ANNHEIM. Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. 2010;8:3-16.
178. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ, Дзерович НІ, Орлик ТВ, Бистрицька МА, Поворознюк ВВ та ін. Інформаційний лист. Про нововведення в системі охорони здоров'я. Спосіб оцінки ризику остеопорозу та його ускладнень на первинному рівні медичної допомоги. Біль. Суставы. Позвоночник 2018;8(1):52-3. doi: 10.22141/2224-1507.8.1.2018.130701
179. Мицура ДІ. Взаимосвязь уровня кальция в плазме крови и выраженности клинических симптомов перфоративной гастродуоденальной язвы. Клініч. хірургія. 1995;4:46-7.
180. Yamanaka M, Ishijima M, Tokita A, Sakamoto Y, Kaneko H, Maezawa K et al. Association of oestrogen receptor gene polymorphism with the long-term results of rotational acetabular osteotomy. Int. Orthop. 2009;33(4):1155-64. doi: 10.1007/s00264-009-0730-4.
181. Bahat G, Saka B, Erten N, Ozbek U, Coskunpinar E, Yildiz S et al. BsmI polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strength in elderly men. Aging Clin Exp Res. 2010;22(3):198-205.
182. Zhu ZH, Jin XZ, Zhang W, Chen M, Ye DQ, Zhai Y et al. Associations between vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: an updated meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2014;53(6):998-1008.
183. Palomba S, Orio F Jr, Russo T, Falbo A, Tolino A, Manguso F, Nunziata V et al. BsmI vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year

- multicenter, randomized and controlled trial. *Osteoporos Int.* 2010;16(8):943-52.
184. Garnero P, Munoz F, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. *J Clin Endocrin Metab.* 2005;90(8):4829-35.
185. Agueda L, Urreiziti R, Bustamante M, Jurado S, Garcia-Giralt N, Díez-Pérez A. Analysis of three functional polymorphisms in relation to osteoporosis phenotypes: replication in a Spanish cohort. *Calcif Tissue Int.* 2010;87(1):14-24. doi: 10.1007/s00223-010-9361-4.
186. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet.* 2003;37:197-219.
187. Baffour-Awuah NY, Fleet S, Montgomery RK, Baker SS, Butler JL, Campbell C et al. Functional significance of single nucleotide polymorphisms in the lactase gene in diverse US patients and evidence for a novel lactase persistence allele at -13909 in those of European ancestry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(2):182-91. doi: 10.1097/MPG.0000000000000595.
188. Manco L, Dias H, Muc M, Padez C. The lactase -13910C>T polymorphism (rs4988235) is associated with overweight/obesity and obesity-related variables in a population sample of Portuguese young adults. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(1):21-24. doi: 10.1038/ejcn.2016.164.
189. Uthup TK, Saha T, Ravindran M, Bini K. Impact of an intragenic retrotransposon on the structural integrity and evolution of a major isoprenoid biosynthesis pathway gene in *Hevea brasiliensis*. *Plant Physiol Biochem.* 2013;73:176-88. doi: 10.1016/j.plaphy.2013.09.004.
190. Marini F, Tonelli P, Cavalli L, Cavalli T, Masi L, Falchetti A et al. Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011;3:364-70.
191. Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ, Демин НВ, Торощова НВ. Генетические полиморфизмы фанезил-дифосфат синтазы

- (FDPS) и геранилгеранил-дифосфат синтазы (GGSP1) и эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование. Науч.-практ. ревматология. 2016;54(1):49-52. doi: 10.14412/1995-4484-2016-49-52.
192. Liu Y, Liu H, Li M, Zhou P, Xing X, Xia W et al. Association of farnesyl diphosphate synthase polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(4):662-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132382.
193. Levy ME, Parker RA, Ferrell RE, Zmuda JM, Greenspan SL. Farnesyl diphosphate synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women. *Maturitas*. 2007;57(3):247-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.01.005.
194. Поворознюк ВВ, Дзерович НІ. Використання хвилинного тесту оцінки факторів ризику остеопорозу в українських жінок у постменопаузальному періоді. *Новости медицины и фармации [Интернет]*. 2008[цитовано 2020 берез. 4];3(234). Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4453>
195. Поворознюк ВВ, Дзерович НІ, Карасевська ТА. Оцінка валідності хвилинного тесту оцінки ризику остеопорозу Міжнародної асоціації остеопорозу (IOF) у жінок у постменопаузальному періоді. *Проблеми остеології*. 2006;9(Дод.):95-6.
196. Коваленко ВМ, Поворознюк ВВ, Борткевич ОП, Григор'єва НВ, Шуба НМ, Проценко ГО та ін. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді. *Укр. ревматол. журн*. 2009;3:23-39.
197. Поворознюк ВВ, ред. Сучасні принципи діагностики та лікування захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку. Київ: Карбон-сервіс; 2008.

198. Радченко ВА, Костерин СБ, Дедух НВ, Побел ЕА. Костная денситометрия в клинической практике. Ортопедия, травматология и протезирование. 2015;2:100-8.
199. International Society for Clinical Densitometry. Indications for Bone Mineral Density (BMD) Testing. 2013 Official Positions – Adult [Internet]. Middletown: ISCD; 2013 [cited 2020 march 4]. Available from: <https://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult>.
200. Pelletier J-P. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and 108 differences in experimental models. Osteoporosis Int. 2013;24(1):S71.
201. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. Clin Exp Gastroenterol. 2012;5:113-21. doi: 10.2147/CEG.S32368.
202. Marozik P, Mosse I, Alekna V, Rudenko E, Tamulaitienė M, Ramanau N et al. Association Between polymorphisms of VDR, COL1A1 and LCT genes and Bone Mineral Density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. Medicina (Kaunas). 2013;49(4):177-83.
203. Губергриц НБ, Беляева НВ, Клочков АЕ, Фоменко ПГ. Хронический панкреатит: работа над ошибками. Сучасна гастроентерологія. 2015;3(83):97-104.
204. Бабінець ЛС, Маєвська ТГ. Клініко-патогенетичні аспекти остеодefіциту при остеоартрозі у поєднанні з хронічним панкреатитом. Здобутки клініч. і експеримент. медицини. 2017; 2:31-37.
205. Бабінець ЛС, Квасніцька ОС, Мігенько ЛМ, Пінкевич ОЯ. Остеодefіцит і вплив супутньої патології на його глибину при хронічному панкреатиті. Буковин. мед. вісн. 2011;15(2):183-5.
206. Kendir C, van den Akker M, Vos R, Metsemakers J. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. Eur J Gen Pract. 2017;24:45-50.
207. Нетюхайло ЛГ, Іщейкіна ЛК. Форми порушення метаболізму кісткової тканини (огляд літератури). Молодий вчений. 2014;8(11):122-7.

208. Bruce JJ, Elliott AC. Oxidant-impaired intracellular Ca²⁺ signaling in pancreatic acinar cells: role of the plasma membrane Ca²⁺-ATPase. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(3):C938-50.
209. Bernstein C.N., Leslie W.D. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8):857-64.
210. Бабінець ЛС, Коцаба ЮЯ, Кицай КЮ, Галабіцька ІМ. Кореляції між трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного генезу. *Вестник клуба панкреатологов*. 2017; 34(1):38-40.
211. Искендеров БГ. Артериальная гипертензия и метаболизм кальция. Пенза: Пенз. ин-т усовершенств. врачей МЗ и СР РФ; 2010.
212. В'юн ТІ. Кореляційні зв'язки між клініко-анамнестичними характеристиками та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини з коморбідністю хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. *Укр. терапевт. журн*. 2019;3:47-52. doi: 10.30978/UTJ2019-3-47.
213. Крылов М.Ю., Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ, Демин НВ, Торопцова НВ. Генетические полиморфизмы фARNезил-дифосфат синтазы (FDPS) и геранилгеранил-дифосфат синтазы (GGSP1) и эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование. *Науч.-практ. ревматология*. 2016;54(1):49-52. doi: 10.14412/1995-4484-2016-49-52.
214. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):77-98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.
215. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E. et al. Association Between polymorphisms of VDR, COL1A1 and LCT genes and Bone Mineral Density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis // *Medicina (Kaunas)*.- 2013. - P. 177-183.
216. Olmos JM, Zarrabeitia MT, Hernandez JL, Sañudo C, González-Macías J, Riancho JA. Common allelic variants of the farnesyl diphosphate syntase

- gene influence the response of osteoporotic women to bisphosphonates. *Pharmacogenom J.* 2012;12(3):227-32. doi: 10.1038/tpj.2010.88.
217. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Review. *Gene.* 2004;338(2):143-56. doi:10.1016/j.gene.2004.05.014.
218. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2019;92(2):77-98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.
219. Поворознюк ВВ, Плудовські П, ред. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецк: Заславський АЮ; 2014.

Додаток А

Список опублікованих праць за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Показники ефективності диспансерного нагляду хворих з поєднанням хронічного панкреатиту і артеріальної гіпертензії. Здобутки клініч. і експеримент. медицини. 2017;2(30):145-6. doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7738.
2. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ, Лазуткіна ОА. Асоціація метаболічних і генетичних маркерів у ризику розвитку остеопенічних станів при поєднанні хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби. Здобутки клініч. і експеримент. медицини. 2018;2(34):81-85. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8585.
3. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Вплив поліморфізму гена рецепторів вітаміна D на виразність остеопенічного синдрому у пацієнтів на хронічний панкреатит з супутньою гіпертонічною хворобою. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2018;3(2):114-9. doi: 10.26693/jmbs03.02.114.
4. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Взаємозв'язок поліморфізму гена лактази з перебігом хронічного панкреатиту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Сучасна гастроентерологія. 2018;1(99):20-6.
5. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ. Приоритеты диагностического поиска остеопенических состояний у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Сучасна гастроентерологія. 2018;3(101):14-20. doi: 10.3978/MG-2018-3-14.
6. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ. Диагностическая роль биохимических маркеров костного метаболизма и гена FDPS в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Наука и здравоохранение (Казахстан). 2018;4(20):5-21.
7. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Хромосомные aberrации как возможный механизм ранних осложнений при сочетанном течении

хронического панкреатита и гипертонической болезни. Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. 2018;(9):64-8. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-64-68.

8. В'юн ТІ. Механізми реалізації остеопенічних станів у пацієнтів із сукупним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби. Вестник клуба панкреатологов. 2018;4(41):36-41.

9. Viun T, Pasiashvili LM. Pathogenetic links of the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease and their role in the formation of complications. Georgian Medical News. 2018;10(283):81-4.

10. В'юн ТІ, Пасиешвили ЛМ. Диагностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. Вестник клуба панкреатологов. 2019;2(43):52-9. doi: 10.33149/vkr.2019.02.08

11. Viun T, Pasiashvili LM. Genetic determinants of osteoporotic risk in calcium-dependent diseases - chronic pancreatitis and hypertensive disease. Inter collegas. 2019;6(1):43-9. doi: 10.35339/ic.6.1.

12. В'юн ТІ. Кореляційні зв'язки між клініко-анамнестичними характеристиками та біохімічними показниками метаболізму кісткової тканини з коморбідністю хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Укр. терапевт. журн. 2019;3:47-52. doi: 10.30978/UTJ2019-3-47.

13. Pasiashvili LM, Viun TI, Viun S. Biochemical and genetic characteristics of secondary osteoporosis in patients with combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease. The scientific heritage. 2019;40(2):35-41.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

14. В'юн Т.І. Особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєданого з артеріальною гіпертензією. В: Медицина III тисячоліття. Зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів; 2018 січ. 22-24; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2018. с. 92-3.

15. В'юн ТІ, Лазуткина ЕА. Артериальная гипертензия как возможный фактор формирования осложнений у больных хроническим панкреатитом. В: Університетська клініка: патологія судин з позицій поліпрофільного підходу.

Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2018 берез. 16; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2018. с. 22-24.

16. Viun T. Diagnostic opportunities of tartrate-resistant acid phosphatase in comorbidity of hypertensive disease and chronic pancreatitis. In: ISIC-2018. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists. Abstract book; 2018 May 23-25; Kharkiv. Kharkiv: KNMU; 2018. p. 137-8.

17. Вьюн ТИ. Диагностические возможности тартратрезистентной кислой фосфатазы при коморбидности гипертонической болезни и хронического панкреатита. В: Многопрофильная больница: проблемы и решения. Материалы XXI Всерос. науч.-практ. конф.; 2018 май 25-26; Ленинск-Кузнецкий. Кемерово: ООО «Примула»; 2018. с. 181-2.

18. Вьюн ТИ, Лазуткина ЕА. Диагностическая роль остеокальцина в оценке вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и артериальной гипертензией [тези доп.]. В: X Конгресс Ассоциации кардиологов и V Съезд терапевтов Республики Казахстан, IX Конгресс Ассоциации кардиологов Тюркского мира, посвященные 40-летию Алма-Атинской декларации ВОЗ по ПМСП; 2018 июнь 5-8; Алматы, Казахстан. Терапевт. вестн. 2018: Спец. вып. 1(47):43.

19. В'юн ТІ, Лазуткіна ОА, Пасієшвілі ЛМ. Порушення синтезу кісткової тканини як результат поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного панкреатиту [тези доп.]. В: XIX Національний конгрес кардіологів України; 2018 верес. 26-28; Київ. Укр. кардіолог. журн. 2018; Дод. 1:11-12.

20. В'юн Т. Визначення тартратрезистентної кислій фосфатази у хворих з поєднаним перебігом хронічного панкреатиту і гіпертонічної хвороби для ранньої діагностики остеопоротичних станів. В: Медицина III тисячоліття. Зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів; 2019 січ. 30-31; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2019. с. 95-6.

21. Вьюн ТИ. Маркеры формирования остеопенических состояний при сочетании хронического панкреатита и гипертонической болезни. In: The Third

International scientific congress of scientists of Europe. Proceedings of the III International Scientific Forum of Scientists “East–West”; 2019 Jan 11; Vienna, Austria. Vienna: Premier Publishing s.r.o.; 2019. p. 429-36.

22. В'юн ТІ, Лазуткіна ОА. Спосіб діагностики остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит поєданого з гіпертонічною хворобою. В: Пасієшвілі ЛМ, ред. Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2019 берез. 14; Харків, Україна. Харків: Стиль-Іздат; 2019. с. 28-30.

23. Viun TI. Diagnosis of osteoporotic conditions in patients with combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease by determination of tartrate-resistant acid phosphatase. В: Фадєєнко ГД, ред. Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю від дня народж. акад. ЛТ. Малої; 2019 квіт. 11-12; Харків. Харків: ДУ «Нац. ін-т терапії ім. ЛТ Малої НАМН України»; 2019. с. 301.

24. В'юн ТІ. Роль остеокальцину в оцінці вторинного остеопорозу у пацієнтів з хронічним панкреатитом та артеріальною гіпертензією. В: Медицина III тисячоліття. Зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів; 2019 січ. 30-31; Харків, Україна. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2019. с. 116-7.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

25. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ, винахідники; Харк. нац. мед. ун-т, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку остеопоротичних станів при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Патент України UA 127055. 2018 лип. 10.

26. В'юн ТІ, Пасієшвілі ЛМ, винахідники; Харк. нац. мед. ун-т, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику розвитку остеопорозу при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту та артеріальної гіпертензії. Патент України UA 118636. 2019 лют. 11.

Додаток Б





УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ
№ 127055

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ
ОСТЕОПОРОТИЧНИХ СТАНІВ ПРИ КОМОРБІДНОМУ
ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **10.07.2018.**

Заступник міністра економічного розвитку і торгівлі України

М.І. Тітарчук

