

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

РОГОВИК НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.37-008.6-056.7-053.2+[577.161+577.17.049]-07-08

**ДІАГНОСТИКА І КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ВМІСТУ ЖИРОРОЗЧИННИХ
ВІТАМІНІВ ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ В ОРГАНІЗМІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА
МУКОВІСЦИДОЗ**

14.01.10 – Педіатрія
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії)

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

Науковий керівник: **Коржинський Юрій Степанович**, доктор медичних наук, професор

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

Роговик Н.В. Діагностика і корекція порушень вмісту жиророзчинних вітамінів та мікроелементів в організмі дітей, хворих на муковісцидоз. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» (222 – Медицина). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Метою дослідження було удосконалити комплекс діагностичних і лікувальних заходів, спрямованих на підвищення ефективності допомоги дітям, хворим на муковісцидоз (МВ), на підставі вивчення вмісту жиророзчинних вітамінів та мікроелементів та корекції їх порушень.

Досягнення поставленої мети відбувалося шляхом послідовного виконання наступних завдань: вивчити рівні хлоридів поту, особливості фізичного розвитку, ступінь ураження респіраторного каналу, ступінь зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, синдром холестазу, основні параклінічні параметри дітей, хворих на МВ, та дослідити взаємозв'язки між ними; дослідити рівні вітамінів А, Е і К, а також мікроелементів Zn та Se у сироватці крові дітей, хворих на МВ, та встановити їхні взаємозалежності; розробити корекції схем терапії та плани моніторингового спостереження у пацієнтів, хворих на МВ; оцінити ступінь виконання лікарських призначень батьками дітей, хворих на МВ.

Актуальність вирішення поставлених завдань обґрунтовувалась значним впливом нутритивного статусу (НС) при МВ на якість і тривалість життя та відсутністю у чинному наказі МОЗ України від 15.07.2016 р. № 723 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при муковісцидозі" чітких рекомендацій щодо застосування лікарських засобів (ЛЗ) вітамінів А і Е доступних на території України, визначення оптимальних термінів контролю вмісту даних нутрієнтів у сироватці крові, а також прогнозування динаміки цих показників залежно від особливостей перебігу

хвороби. Тому додаткове вивчення порушень вмісту жиророзчинних вітамінів та мікроелементів в організмі дітей, хворих на МВ, можуть покращити ефективність допомоги даній категорії пацієнтів.

Для досягнення поставленої мети нами було обстежено 100 пацієнтів, хворих на МВ, віком від 3-х місяців до 17 років 9 місяців.

За результатами генетичного аналізу гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ) у дітей з МВ «мажорна» мутація гена ТРБМ F508del реєструвалася у 89% хворих. Порушення зовнішньої секреції підшлункової залози мали 90% пацієнтів, а у 75% із них спостерігалось її ураження важкого ступеня.

Вперше виявлено вищу частоту цукрового діабету (ЦД), пов'язаного з МВ у пацієнтів з мутацією F508del/x (де x - неідентифікована мутація). Такі неідентифіковані мутації належать до класу «важких» і відповідно визначають обтяжений перебіг захворювання, оскільки ЦД виникає вже в дитячому віці, що зумовлено швидким фіброзом підшлункової залози внаслідок МВ.

Виявлено вірогідні асоціації між меншою форсованою життєвою ємністю легень (ФЖЄЛ) та наявністю таких провів/ускладень при МВ, як: затримка фізичного розвитку ($r_s = 0,27$; $p = 0,003$); легенева гіпертензія (ЛГ) ($r_s = -0,19$; $p = 0,038$); хронічна колонізація *Pseudomonas aeruginosa* ($r_s = -0,22$; $p = 0,015$); фіброз печінки ($r_s = -0,28$; $p = 0,002$); портальна гіпертензія ($r_s = -0,29$; $p = 0,001$) та порушена толерантність до глюкози ($r_s = -0,22$; $p = 0,017$).

Вперше показано, що хворі на МВ діти з низькими показниками фізичного розвитку значно частіше потребували стаціонарного лікування ($r_s = -0,20$; $p = 0,008$).

Отримано нові дані про динаміку вмісту вітамінів А, Е і К, а також мікроелементів Zn і Se у сироватці крові дітей з МВ. Встановлено, що у дітей з МВ, які додатково не вживають вітамінів і мікроелементів, вміст останніх в організмі поступово знижується. Зокрема, у 30% пацієнтів спостерігали недостатність вітамінів А і Е, у 52,5% - вітаміну К, 100% - селену. При цьому рівень цинку у 72% пацієнтів перевищував норму.

Дітям, у яких за результатами вимірювання сироваткового вмісту вітаміну А

значення було меншим від вікової норми, призначали 3,44 % олійний розчин вітаміну А, в якому 1 крапля містить 3000 МО ретинолу ацетату, у вікових дозах: 0-6 місяців – 3000 МО (1 крапля); 6-36 місяців – 6000 МО (2 краплі); > 3 років – 9000 МО (3 краплі). Лікувальний курс застосовували протягом 3-ох місяців.

У хворих дітей з результатом вимірювання сироваткового вмісту вітаміну Е меншим від вікової норми застосовували олійний розчин вітаміну Е 10 %, в якому 1 крапля містить 100 мг токоферолу ацетату, або капсули вітаміну Е по 100 або 200 мг, у вікових дозах: 0-12 місяців – 10 мг/кг; 1-4 роки – 100 мг; 4-10 років – 200 мг; > 10 років – 400 мг. Лікувальний курс застосовували протягом 3-ох місяців.

Ефективність додаткового призначення вітамінів А і Е складала (82,6 [61,2; 95,0])% і (75,0 [50,9; 91,3])% відповідно. Про ефективність розроблених схем свідчив факт позитивного коефіцієнту кореляції між об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) під час повторного вимірювання та призначеною дозою вітаміну ($r_s = 0,26$; $p = 0,084$).

Вперше встановлено вірогідну асоціацію між вмістом селену у сироватці крові та динамікою спірометричних показників у дітей, хворих на МВ ($r_s = 0,33$; $p = 0,03$).

Доведено, що хворі МВ з ураженням гепатобіліарної системи різного ступеня тяжкості мають більш високий ризик дефіциту вітамінів А і Е.

Встановлено, що на системні рівні та динаміку концентрацій вітамінів А й Е у сироватці крові впливають маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), стать, важкість стану, лабораторні показники (кількість тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), концентрації альбумінів, холестерину, а також активність γ -глутамілтранспептидази (γ -ГТ), лужної фосфатази (ЛФ) й аспартатаміно-трансферази (АСТ) у сироватці крові та вміст хлоридів поту), наявність порушеної толерантності до глюкози та ступінь легеневої гіпертензії.

Враховуючи чинники впливу на динаміку концентрацій вітамінів А і Е, побудовано регресійні моделі, які можна використовувати в клінічній практиці для визначення прогнозу їх рівнів в організмі та необхідності додаткового застосування вітамінів:

1) регресійна модель динаміки вмісту вітаміну А у сироватці крові з логарифмічною функцією зв'язку (коефіцієнт детермінації $[R^2] = 0,56$):

$$\Delta \ln(A) = 0,44 - 0,034 \times \text{ACT} + 0,018 \times M - 0,55 \times C + 0,000064 \times D_A + 0,19 \times \text{ШК} - 1,02 \times \text{ЛГ},$$

де ACT – активність АСТ (ОД/л); М – маса тіла (кг); С – стать («1»- чоловіча стать; «0»- жіноча стать); D_A – доза вітаміну А (МО) у разі його призначення або «0», якщо лікування не призначали; ШК – важкість перебігу МВ (бали) за шкалою Швахмана-Кульчицького; ЛГ – легенева гіпертензія («1» - наявна; «0»- відсутня);

2) регресійна модель динаміки вмісту вітаміну Е у сироватці крові з логарифмічною функцією зв'язку (коефіцієнт детермінації $[R^2] = 0,73$):

$$\Delta \ln(E) = -3,25 + 0,011 \times D_E - 0,16 \times \text{ШОЕ} - 0,99 \times \text{ТГ} + 0,13 \times A - 0,014 \times X,$$

де: D_E – доза вітаміну Е (МО) у разі його призначення або «0», якщо лікування не призначали; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів (мм/год); ТГ – толерантність до глюкози («1» – порушена; «0» – нормальна); А – вміст альбумінів у сироватці крові (г/л); Х – вміст хлоридів у поті за результатами пілокарпінового тесту (мекв/л).

Маркером вітаміну К був PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence-II) в сироватці крові. Встановлено, що у 38 (47,5%) пацієнтів цей показник був нормальним, а у 42 (52,5%) – підвищеним. Дефіцит вітаміну К часто траплявся у віці 3-7 років – 83% пацієнтів. Вивчення зв'язку між рівнями PIVKA-II і всіма досліджуваними показниками дозволило виявити статистично значущі кореляції з ОФВ₁ ($r_s = -0,28$; $p = 0,03$), захворюваннями вуха, горла і носа (ЛОР-органів) ($\chi^2 = 5,8$; $p = 0,03$), а також з тяжкістю перебігу МВ за шкалою Швахмана-Кульчицького ($r_s = -0,30$; $p = 0,009$).

З метою швидкого визначення рівня комплаєнсу до терапії батьків дітей, хворих на МВ, доцільно використовувати питання з розробленої нами анкети із високою

прогностичною цінністю. Вперше встановлено особливості дотримання хворими на МВ дітьми та їхніми батьками лікарських рекомендацій. Зокрема, показано, що ступінь виконання лікарських призначень залежить від місця проживання (село або місто) і тривалості спостереження за хворою дитиною у лікувальному закладі. Виявлено, що 24% батьків дітей, хворих на МВ, характеризуються низьким комплаєнсом до лікарських призначень, 50% - середнім і лише 26% - високим.

Практичне значення роботи полягає в тому, що на підставі отриманих даних розроблено схеми корекції дефіциту вітамінів А і Е у дітей, хворих на МВ. Зокрема, рекомендовано проводити щорічний моніторинг вмісту вітамінів А й Е, а також щорічно визначати концентрації вітаміну К, мікроелементів Zn і Se в організмі дітей з МВ. Обґрунтовано потребу додаткового призначення вітамінів А і Е за умови зниження відповідних показників нижче вікових норм на тримісячний період з наступним контрольним вимірюванням. Залежно від отриманих результатів визначати тактику подальшого призначення, керуючись рекомендаціями щодо дозування у європейських центрах МВ.

Показано важливість використання персоніфікованого підходу до моніторингу системних концентрацій вітамінів та мікроелементів у дітей з МВ з урахуванням ступеня виконання лікарських призначень.

Розроблено та впроваджено опитувальник, використання якого дозволяє встановити ступінь виконання лікарських призначень (рівень комплаєнсу) батьків хворої дитини щодо різноманітних аспектів профілактики й лікування МВ.

Таким чином, встановлено, що порушення балансу рівня жиророзчинних вітамінів та мікроелементів в організмі дітей, хворих на МВ, є комплексною проблемою, яка залежить не лише від генотипо-фенотипових характеристик захворювання, особливостей його перебігу, якості спостереження за пацієнтом, корекції встановлених дефіцитів, а і від ретельності та повноти виконання рекомендацій лікаря.

Ключові слова: муковісцидоз, нутритивний статус, вітамін А, вітамін Е, PIVKA-II, цинк, селен, комплаєнс, діти різного віку.

SUMMARY

Rohovyk N.V. Diagnostics and correction of impaired fat-soluble vitamins and trace elements content in the body of children with cystic fibrosis.

A thesis for the degree of the candidate of medical sciences (Ph.D.), specialty 14.01.10 "Pediatrics" (222 - Healthcare). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of care for the children with cystic fibrosis (CF) by the way of diagnostics and correction of impaired fat-soluble vitamins and trace elements content in their body.

This goal was achieved by performing the following tasks: to study the levels of sweat chloride, features of physical development, the degree of respiratory impairment, the degree of exocrine pancreatic insufficiency, cholestasis syndrome, and basic biochemical parameters of children. We investigated the levels of vitamins A, E and K and such trace elements as Zn and Se to establish correlations between them for developing and implementing treatment regimens and monitoring plans for CF children. In addition, it was made the evaluation the degree of fulfillment of medical prescriptions by parents of CF children.

The actuality to solve the tasks were based on the significant influence of nutritional status on quality and life expectancy of CF people. Also, we saw the absence in the current order of the Ministry of Health of Ukraine dated 15.07.2016 No. 723 "The approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care for cystic fibrosis" guidelines for the supplementation of vitamins A and E available in Ukraine. It concerned to dosage of medications, the time of detection to monitor content of nutrients in the blood and the prognosing their dynamics depending on the features of the disease. Therefore, additional study of content impairments of fat-soluble vitamins and trace elements in the body of CF children may improve the effectiveness of care for this category of patients.

To achieve this goal we examined 100 patients with CF aged from 3 months to 17 years 9 months.

According to the DNA analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene of 100 patients it was found that the "major" mutation of the CFTR gene was F508del and it was registered in 89% of patients. 90% of CF children had pancreatic insufficiency and 75% of them had severe cases.

A higher incidence of CF-related diabetes was first detected in patients with the F508del/x mutation (where x – unidentified mutation). These unidentified mutations belong to the class of "severe" mutations because their determination associated with severe cases of the disease: CF-related diabetes was detected already in childhood caused by rapid progression of pancreatic fibrosis.

It was found statistically significant correlations between forced vital capacity and such CF signs/complications as poor nutritional status ($r_s = 0,27$; $p = 0,003$), pulmonary hypertension ($r_s = -0,19$; $p = 0,038$), chronic colonization of *Pseudomonas aeruginosa* ($r_s = -0,22$; $p = 0,015$), liver fibrosis ($r_s = -0,28$; $p = 0,002$), portal hypertension ($r_s = -0,29$; $p = 0,001$) and impaired glucose tolerance ($r_s = -0,22$; $p = 0,017$).

For the first time, it was shown that CF children with poor nutritional status much more need inpatient treatment ($r_s = -0,20$; $p = 0,008$).

New data were received about the dynamics of the content of vitamins A, E and K, and trace elements of Zn and Se in the organism of CF children. It has been shown CF that patients who do not receive the supplementation of vitamins A, E, K have a gradual decrease in their content in blood serum. We detected that 30% of patients had deficiency of vitamins A and E, 52,5% – vitamin K, 100% – Se. On the other hand, the serum zinc content of 72% of sick children exceeds the normal ranges.

For children, whose measurement of serum vitamin A content was less than normal range, it was administered 3.44% oil solution of vitamin A (1 drop contains 3000 IU of retinol acetate) during 3 months: 0-6 months – 3000 IU (1 drop); 6-36 months – 6000 IU (2 drops); > 3 years – 9000 IU (3 drops) during 3 months.

For children, whose measurement of serum vitamin E content was less than normal range, it was administered 10% oil solution of vitamin E (1 drop contains 100 mg of tocopherol acetate, or 1 capsule – 100 or 200 mg) during 3 months: 0-12 months – 10 mg/kg; 1-4 years – 100 mg; 4-10 years – 200 mg; > 10 years – 400 mg.

The efficacy of supplementation of vitamins A and E was (82.6 [61.2; 95.0])% and (75.0 [50.9; 91.3])%, respectively. Additionally, we developed schemes which was evidenced by the positive correlation coefficient between forced expiratory volume in 1 second during the repeated measurement and the prescribed dose of vitamin ($r_s = 0.26$; $p = 0.084$).

It was conducted significant association between serum selenium concentration and the dynamics of spirometric parameters in CF children ($r_s = 0.33$; $p = 0.03$).

CF patients with different severe lesion of hepatobiliary system were found to have a higher risk of vitamin A and E deficiency.

Studying the possible factors influencing on the dynamics of concentrations of vitamins A and E in blood serum of CF children, allowed us to create regressive models of the dynamics of these vitamins.

It was established that the systemic levels and dynamics of serum A and E concentrations are influenced by body mass, body mass index, sex, severity of the disease, laboratory parameters (platelet count, erythrocyte sedimentation rate, albumin, cholesterol, and gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase activity, aspartate aminotransferase (AST) and chloride content in sweat), impaired glucose tolerance, and pulmonary hypertension.

Regressive models of the dynamics of vitamin A and vitamin E content, which included logarithmic link, showed a significant advantage over models with linear link for the magnitude of the Akaike information criterion:

- 1) Regressive model for dynamics of vitamin A levels with logarithmic link function (coefficient of determination $[R^2]=0,56$):

$$\Delta \ln(A) = 0,44 - 0,034 \times ACT + 0,018 \times W - 0,55 \times S + 0,000064 \times D_A + 0,19 \times SC - 1,02 \times PH,$$

where AST – activity of AST (IU/l); W – body weight (kg); S – gender ("1" – male; "0" – female); D_A – the dose of vitamin A (IU) in the case of its prescription or "0" if treatment is not prescribed; SC – the assesment of CF disease severity (points) by

the Schwachman-Kulchytsky score; PH – pulmonary hypertension ("1" is present; "0" is absent);

- 2) Regressive model for dynamics of vitamin E levels with logarithmic link function (coefficient of determination $[R^2]=0,73$):

$$\Delta \ln(E) = -3.25 + 0.011 \times D_E - 0.16 \times \text{ESR} - 0.99 \times \text{GT} + 0.13 \times A - 0.014 \times X,$$

where D_E – the dose of vitamin E (IU) in the case of its prescription or "0" if treatment is not prescribed; ESR - erythrocyte sedimentation rate (mm h); GT - glucose tolerance ("1" - impaired; "0" - normal); A - serum albumin content (g/l); X - the estimation of chloride content in the sweat test according to the results of the pilocarpine test (mEq/l).

It was studied concentrations of PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence-II) as the most illustrative parameter for the vitamin K levels in the body. 38 (47,5 %) patients had PIVKA-II levels in normal range, while 42 (52,5 %) patients had them above normal. Vitamin K deficiency most often occurred in children aged 3-7 years - 10 cases that were 83% of the total number of children surveyed at that age.

We studied the link between the PIVKA-II levels with all the measurements of clinical and paraclinical parameters, and found statistically significant correlations with forced expiratory volume in 1 second ($r_s=-0,28$; $p=0,03$), disease incidence of ear, nose and throat organs ($\chi^2=5,8$; $p=0,03$) and with the severity of disease by Shwachman-Kulczycki scale ($r_s=-0,30$; $p=0,009$).

To quickly determine the level of compliance with therapy for parents of CF children we recommend using questions from our developed questionnaire with high predictive value. We detected the features of parents' compliance in the families where were CF children. It was established that low compliance among urban residents occurred much more rarely than in rural residents. In addition, if the longer observation period is the less compliance was detected. It was found that the degree of

implementation of medical recommendations by parents of CF children was low in 24%, medium in 50% and high in 26% of cases.

The practical significance of the work is that on the basis of the obtained data, it was developed schemes for the correction of vitamin A and E deficiency in CF children. In particular, it was recommended to monitor annually the levels of vitamins A and E and to determine the levels of vitamin K, Zn and Se in CF children every year. Our investigation showed the need for additional administration of vitamins A and E when the levels of vitamins A and E are below normal range. It is recommended to provide their supplementation for a three-month period, followed by a control measurement. Then depending on the results to make decisions for further use, based on recommendations of the European CF Centers.

The importance of using a personalized approach to monitor systemic concentrations of vitamins and trace elements in CF children has been demonstrated, considering the degree of fulfillment of medical prescriptions.

Developed questionnaire was implemented, that can help in the future to establish the degree of fulfillment of medical prescriptions (level of compliance) of the parents of the sick child regarding various aspects of prevention and treatment of CF.

Thus, it was found that the disturbance of the balance of fat-soluble vitamins and trace elements in the body of CF children is combined problem. It depends on not only the genotype and phenotype features of the disease, the quality of patient monitoring, corrections of detected deficiencies. It is also requires the diligence and completeness performance of the doctor's recommendations by patient.

Keywords: cystic fibrosis, nutritional status, vitamin A, vitamin E, PIVKA-II, zinc, selenium, compliance, children of different ages.

Список публікацій здобувача

1. Vitamin K status in young children with cystic fibrosis / P. Krzyzanowska, A. Lisowska, H. Woś, M. Trawinska-Barnicka, L. Bober, N. Rohovyk, M. Rachel, J. Walkowiak // Acta Sci. Pol. Technol. Aliment. 2011. Vol. 10. № 3. P. 399-406.

(Особистий внесок: автор проводила лікування і динамічне спостереження за хворими досліджуваної групи, диференційно-діагностичний відбір хворих для проведення обстеження, збір клінічного матеріалу).

2. Niedobor witaminy K u niemowlat chorych na mykowsycydoze / P. Krzyzanowska, A. Lisowska, H. Wos, M. Trawinska-Barnicka, L. Bober, N. Rohovyk, M. Rachel, J. Walkowiak // Family Medicine and Primary Care Review. 2011. Vol. 13. P. 171-173.

(Особистий внесок: автор проводила лікування і динамічне спостереження за хворими досліджуваної групи, диференційно-діагностичний відбір хворих для проведення обстеження, збір клінічного матеріалу).

3. Роговик Н.В. Метаболізм вітаміну Е при муковісцидозі // Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2011. Т. 76. №3. С. 25-30. (Особистий внесок: аналіз літературних даних, написання та оформлення статті, формулювання висновків).

4. Роговик Н.В., Бобер Л.Й. Роль вітаміну А у хворих на муковісцидоз // Здоров'є ребенка. 2013. Т. 7. № 50. С. 104-106. (Особистий внесок: аналіз літературних даних, написання та оформлення статті, формулювання висновків).

5. Рівні вітамінів А і Е та мікроелементів цинку і селену у хворих на муковісцидоз / Н.В. Роговик, Ю.С. Коржинський, Л.Й. Бобер, О.В. Лига, О.Т. Девіняк, О.В. Шамлян, А.М. Де Агар Даніель // Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2013. Т.6. № 460. С. 28-32. (Особистий внесок: автор проводила лікування і динамічне спостереження за хворими досліджуваної групи, написання й оформлення статті, збір і аналіз клінічного матеріалу, узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків).

6. Розподіл алельних варіантів гена mERHX у хворих на муковісцидоз гомозигот за мутацією F508del / Н.В. Роговик, Г.В. Віштак, Г.В. Макух, Л.Й. Бобер // Буковинський медичний вісник. 2013. Т. 17. № 4 (68). С. 124-128. (Особистий внесок: огляд літературних даних, ретроспективний аналіз історій хвороб, статистична обробка отриманих результатів, написання статті).

7. Особливості комплаєнсу в системі лікар-батьки-пацієнт в лікуванні дітей, хворих на муковісцидоз. Повідомлення I. / Н. В. Роговик, А. Б. Зіменковський, Ю. С. Коржинський, Л. Й. Бобер, О. Т. Девіняк // Клінічна фармація,

фармакотерапія та медична стандартизація. 2013. Т.1. №18. С. 58-63. (Особистий внесок: огляд літературних даних, створення анкети, статистична обробка отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків).

8. Особливості комплаєнсу в системі лікар-батьки-пацієнт в лікуванні дітей, хворих на муковісцидоз. Повідомлення II (англ.). / Н. В. Роговик, А. Б. Зіменковський, Ю. С. Коржинський, Л. Й. Бобер, О. В. Лига, О. Т. Девіняк // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2013. Т. 2. №19. С. 145-153. (Особистий внесок: огляд літературних даних, створення анкети, статистична обробка отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків).

9. Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз / Н.В. Роговик, А.Б. Зіменковський, Я.В. Возниця, Л.Й. Бобер // Свідectво про реєстрацію авторського права на науковий твір “Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз”. № 66337. Дата реєстрації 1.07.2016 р. (Особистий внесок: автор розробила анкету, самостійно проводила опитування та його аналіз).

10. Методичні рекомендації «Менеджмент лікової поведінки пацієнта» / під заг. ред. д. мед. н., проф. А.Б. Зіменковського. Львів. 2015. 45 с. (Особистий внесок: огляд літературних даних).

11. Vitamin K status in young children / P. Krzyzanowska, A. Lisowska, H. Wos, M. Trawinska-Barnicka, B. Lyudmyla, N. Rohovyk, M. Rachel, J. Walkowiak // Journal of Cystic Fibrosis. 2011.Vol. 10. P. S77. (Особистий внесок: автор проводила лікування і динамічне спостереження за хворими досліджуваної групи, диференційно-діагностичний відбір хворих для проведення обстеження, збір клінічного матеріалу).

12. Alellic polymorphism of mEPHX gene among cystic fibrosis patients homozygous for the F508del mutation / N.V. Rohovyk, N.V. Vishtak, H.V. Makukh, L.J. Bober, O.V. Lyga // Slovenska CF Konferencia. Abstarkty. (15-16 November 2013, Kosice). Kosice, 2013. P.11-12. (Особистий внесок: збір матеріалу, аналіз літературних джерел, підбір клінічного матеріалу, статистичний аналіз отриманих результатів).

13. Alleles polymorphism of microsomal epoxide hydrolase (mEPHX) as modifier factor in cystic fibrosis / N. Rohovyk, N. Vishtak, H. Makukh, L. Bober, O. Lyha // *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014. Vol. 13. Suppl. 2. P. S45. (Особистий внесок: збір і аналіз клінічного матеріалу, статистичне опрацювання отриманих результатів, формулювання висновків).

14. Evaluation of parents' compliance in the treatment of cystic fibrosis children / N. Rohovyk, L. Bober, H. Makukh, M. Rohovyk // *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014. Vol. 13. Suppl. 2. P. S117. (Особистий внесок: збір і аналіз клінічного матеріалу, статистичне опрацювання отриманих результатів, формулювання висновків).

15. Терапевтичний супровід та моніторинг хворих на муковісцидоз: досвід львівського центру муковісцидозу / Л.Й. Бобер, Я.В. Возниця, Н.В. Роговик, О.В. Лига // *Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 8-9 жовт. 2015 р.)*. Львів. 2015. С.11-13. (Особистий внесок: терапевтичний супровід пацієнтів, огляд літературних даних).

16. Роль комплаєнсу при муковісцидозі / Н.В. Роговик, А.Б. Зіменковський, Ю.С. Коржинський, Л.Й. Бобер, М.В. Роговик, О.Т. Девіняк // *Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 8-9 жовт. 2015 р.)*. Львів. 2015. С. 24-25. (Особистий внесок: огляд літературних даних, створення анкети, статистична обробка отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків).

17. Роговик Н.В. Прогностичні фактори рівнів вітамінів А і Е у дітей з муковісцидозом // *Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів» із симпозиумом «Орфанні захворювання у дітей та дорослих»: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 12-14 жовт. 2017 р.)*. Львів. 2017. С.52-53. (Особистий внесок: збір матеріалу, підбір клінічного матеріалу, статистичний аналіз отриманих результатів, формування висновків).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. НУТРИТИВНА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1 Загальні положення про муковісцидоз	27
1.2 Порушення метаболізму вітамінів А, Е та К у хворих на муковісцидоз	29
1.3 Порушення метаболізму мікроелементів Zn і Se у хворих на муковісцидоз	42
1.4 Комплаєнс і його роль у прогнозі якості життя хворих на муковісцидоз	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1 Загальна характеристика груп пацієнтів і методів обстеження	47
2.2 Діагностика муковісцидозу: імунореактивний трипсин, хлориди поту та молекулярно-генетичне дослідження гену ТРБМ	49
2.3 Оцінка респіраторної патології у хворих на муковісцидоз	50
2.4 Оцінка нутритивного статусу, уражень підшлункової залози та гепатобіліарного тракту хворих на муковісцидоз	52
2.5 Визначення рівнів вітамінів А, Е і К (PIVKA-II) та мікроелементів цинку та селену	54
2.6 Оцінка комплаєнсу до терапії батьків дітей, хворих на муковісцидоз	57
2.7 Статистичний аналіз результатів досліджень	57
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ПАЦІЄНТІВ	60
3.1 Клінічна характеристика пацієнтів, хворих на муковісцидоз	60
3.2 Оцінка респіраторної патології у хворих на муковісцидоз	66

3.3 Синдром мальабсорбції та холестазу у хворих на муковісцидоз	75
3.4 Молекулярно-генетичні дослідження мутацій гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу	78
3.5 Вивчення вмісту хлоридів поту у пацієнтів, хворих на муковісцидоз	83
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ РІВНІВ ВІТАМІНІВ А І Е У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ	88
4.1 Рівні вітаміну А і їх динаміка у дітей, хворих на муковісцидоз	88
4.2 Аналіз предикторів рівнів вітаміну А у дітей, хворих на муковісцидоз	96
4.3 Рівні вітаміну Е і їх динаміка у дітей, хворих на муковісцидоз	99
4.4 Аналіз предикторів рівнів вітаміну Е у дітей, хворих на муковісцидоз	104
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ РІВНІВ ТА ДИНАМІКИ ВІТАМІНУ К, ЦИНКУ ТА СЕЛЕНУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ	107
5.1 Рівні та динаміка вітаміну К і їх зв'язок із клінічними та параклінічними характеристиками дітей, хворих на муковісцидоз	107
5.2 Рівні та динаміка цинку і їх зв'язок із клінічними та параклінічними характеристиками дітей, хворих на муковісцидоз	113
5.3 Рівні та динаміка селену і їх зв'язок із клінічними та параклінічними характеристиками дітей, хворих на муковісцидоз	116
РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ МОДИФІКАЦІЇ ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ З МУКОВІСЦИДОЗОМ НА ОСНОВІ УРАХУВАННЯ РІВНІВ ВІТАМІНІВ А І Е	123
6.1 Результати модифікації терапії дітей з муковісцидозом на основі урахування рівня вітаміну А	123
6.2 Аналіз предикторів динаміки рівнів вітаміну А у дітей, хворих на муковісцидоз	125
6.3 Результати модифікації терапії дітей з муковісцидозом на основі урахування рівня вітаміну Е	131
6.4 Аналіз предикторів динаміки рівнів вітаміну Е у дітей, хворих на муковісцидоз	134

РОЗДІЛ 7. ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛАЄНСУ У СИСТЕМІ ЛІКАР – БАТЬКИ – ПАЦІЄНТ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ	142
7.1 Оцінка комплаєнсу у терапії дітей, хворих на муковісцидоз	142
7.2 Взаємозв'язки між складовими комплаєнсу і його оцінка на загальному та індивідуальному рівнях	148
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	159
ВИСНОВКИ	179
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	181
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	183
ДОДАТКИ	206

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

БЕН – білково-енергетична недостатність

БОС – бронхообструктивний синдром

γ -ГТ – γ -глутамілтранспептидаза

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ДПН – додаткові пазухи носа

ЕКГ – електрокардіографія

Ехо-КГ – ехокардіографія

ІМТ – індекс маси тіла

ІРТ – імунореактивний трипсин

КЗ ЛОР «ЗУСДМЦ» – Комунальний заклад Львівської обласної ради
«Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр»

ЛГ – легенева гіпертензія

ЛЗ – лікарський засіб

ЛОР – органи – вухо, горло, ніс

ЛФ – лужна фосфатаза

МВ – муковісцидоз

НС – нутритивний статус

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

ОГК – органи грудної клітки

ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за одну секунду

РЗБ – ретинол-зв'язуючий білок

ПН – панкреатична недостатність

ТРБМ – трансмембранний регуляторний білок муковісцидозу

ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень

ФЕ-1 – фекальна еластаза-1

ФП – фізіотерапевтичні процедури

ХГ – холестатичний гепатит

ХЛС – хронічне легеневе серце

ХОБ – хронічний обструктивний бронхіт

ЦД – цукровий діабет

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

AST – aspartate aminotransferase

CF – cystic fibrosis

CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

Gla – γ -карбоксиглутамат

MFA – множинний факторний аналіз

PIVKA-II – protein induced by vitamin K absence-II

ВСТУП

Актуальність теми. Муковісцидоз (МВ) – найпоширеніше моногенне захворювання білої раси, зумовлене мутацією гена ТРБМ. Характеризується ураженням усіх екзокринних залоз життєво важливих органів, має важкий перебіг та несприятливий прогноз. Частота МВ в різних країнах коливається від 1:500 до 1:10 000 новонароджених. В Україні, за даними неонатального скринінгу, частота хвороби становить приблизно 1:8400. Хвороба успадковується за аутосомно-рецесивним типом і рано призводить до стійкої інвалідизації, скорочення тривалості життя та важких психологічних проблем як у хворого, так і у його сім'ї, необхідності постійного диспансерного нагляду і проведення відповідних лікувальних заходів. Незважаючи на значний прогрес у всіх аспектах лікування цього захворювання, МВ залишається важливою медико-соціальною проблемою через дороговартісне лікування та відсутність радикальних і надійних методів терапії [5, 16, 19, 33]. На покращення якості та тривалості життя хворого на МВ має вагомий вплив нутритивний статус [71, 155]. Його порушення призводить до розладів травлення і всмоктування в кишківнику. Серед причин мальабсорбції – генетично детерміновані ураження підшлункової залози та печінки, порушення метаболізму жовчних кислот та інтестинальних процесів. Окрім енергетичного дефіциту, у хворих на МВ розвивається дефіцит жиророзчинних вітамінів (А, Д, Е, К), есенціальних жирних кислот, а також деяких мікроелементів. На фоні постійного вживання ЛЗ, вітамінів А і Е в олійних розчинах, навіть у високих дозах, їхня концентрація в сироватці крові є значно нижчою норми. Тому дози вітамінів у терапії МВ потребують ретельного вивчення й обґрунтування методології їхнього застосування [84, 123]. Замісна терапія для корекції стеатореї панкреатичними ферментами не забезпечує нормалізації рівнів вітамінів у сироватці крові. Результати релевантних досліджень свідчать про гіповітамінози та дизмікроелементози і без стеатореї, що вказує на наявність невідомих механізмів обміну нутрієнтів,

які так необхідні організму, зокрема через те, що більшість з них є кофакторами, необхідними організму для перебігу ферментативних реакцій і побудови структурних елементів білків [2, 129, 145].

У доступних науково-інформаційних потоках описано дефіцити цинку, селену, міді та молібдену у хворих на МВ. Проте корекція їхніх рівнів залежно від ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, синдрому холестазу потребує подальшого вивчення [179].

Рівні вітамінів А і Е та мікроелементів цинку і селену в організмі хворих на МВ є взаємопов'язаними. Названі нутрієнти входять до складу потужної антиоксидантної системи організму, активують роботу імунної системи та мають виражений вплив на запальні й канцерогенні процеси [82, 89, 189].

Протягом останніх років активно вивчається взаємозв'язок між станом здоров'я дітей і недостатністю чи передозуваннями вітамінів і мікроелементів. Зокрема, встановлено, що належне забезпечення вітаміном А знижує смертність і захворюваність дітей віком від 6 місяців до 5 років. Призначення високих щоденних доз цинку є необхідним для зменшення захворюваності інфекціями респіраторного тракту серед людей різного віку. Водночас гіпервітамінози, як і гіповітамінози, можуть бути небезпечними для життя людини, – зокрема, виявлено, що лікування високими дозами вітаміну Е корелює з підвищенням загальної смертності [151].

Мета дослідження: удосконалити комплекс діагностичних і лікувальних заходів, спрямованих на підвищення ефективності допомоги дітям, хворим на МВ, на підставі вивчення вмісту жиророзчинних вітамінів (А, Е, К) та мікроелементів (Zn, Se) та корекції їх порушень.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-параклінічні особливості дітей, хворих на МВ, оцінити рівні ураження дихальної системи, синдромів мальабсорбції, холестазу, хлоридів поту та проаналізувати взаємозв'язки між ними.

2. Дослідити розподіл генотипів ТРБМ та встановити особливості фенотипічних ознак при наявності мутації F508del у хворих з МВ.

3. Дослідити рівні вітамінів А, Е і К, а також мікроелементів Zn і Se у сироватці крові дітей, хворих на МВ, та встановити їхні взаємозалежності.

4. Розробити корекцію схеми терапії та моніторингового спостереження у пацієнтів, хворих на МВ, на основі результатів лабораторного дослідження.

5. Оцінити комплаєнтність до різних методів терапії у дітей, хворих на МВ.

Об'єкти дослідження: МВ у дітей віком від 3-х місяців до 18 років.

Предмет дослідження: рівні вітамінів А, Е і К та мікроелементів Zn й Se в сироватці крові хворих на МВ і їхні взаємозв'язки з генетичними, клінічними та параклінічними параметрами.

Методи дослідження: загальноклінічні (дані анамнезу, об'єктивне обстеження), антропометричні (визначення маси тіла та зросту пацієнта), параклінічні (розгорнутий загальний аналіз крові; біохімічний аналіз крові: загальний білірубін, загальний білок, альбумін, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), гама-глутамілтранспептидаза (γ -ГТ), лужна фосфатаза (ЛФ), холестерин, протеїнограма), спеціальні біохімічні (рівень хлоридів у потовій рідині, молекулярно-генетичні (дослідження гену ТРБМ), бактеріологічні (мазки із слизових носа і зіву, харкотиння), імуноферментні (фекальна еластаза-1 (ФЕ-1) та маркеру дефіциту вітаміну К – protein induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II), спектрофотометричні (вітаміни А й Е та мікроелементи Zn та Se), інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (Ехо-КГ), спірометрія, ультрасонографічне дослідження внутрішніх органів, фіброгастродуоденоскопія, рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) і додаткових пазух носа (ДПН)), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові дані про динаміку вмісту вітамінів А, Е і К, а також мікроелементів Zn і Se у сироватці крові дітей з МВ віком від 3-х місяців до 17 років 9 місяців. Встановлено, що у 32 % пацієнтів був зниженим рівень вітамінів А і Е, у 53 % пацієнтів – вітаміну К, у всіх хворих були зниженими системні концентрації селену. Водночас, у 72 % пацієнтів рівень цинку перевищував норму.

Вперше виявлено вищу частоту цукрового діабету (ЦД) у пацієнтів з мутацією F508del/x (де x - неідентифікована мутація). Такі мутації належать до

класу «важких» і відповідно визначають важчий перебіг захворювання, оскільки ЦД виникає вже в ранньому дитячому віці, що зумовлено швидко наростаючим фіброзом підшлункової залози внаслідок МВ.

Виявлено вірогідні асоціації між порушенням функціонального стану легень, зокрема зниженою ФЖЄЛ та наявністю таких ознак МВ, як білково-енергетична недостатність (БЕН) ($r_s=0,27$; $p=0,003$); ЛГ ($r_s=-0,19$; $p=0,038$), хронічне носійство *Pseudomonas aeruginosa* ($r_s=-0,22$; $p=0,015$), фіброз печінки ($r_s=-0,28$; $p=0,002$), портальна гіпертензія ($r_s=-0,29$; $p=0,001$) та порушена толерантність до глюкози ($r_s=-0,22$; $p=0,017$).

Вперше доведено, що хворі діти з низькими показниками НС значно частіше потребували стаціонарного лікування ($r_s=-0,20$; $p=0,008$).

Вперше встановлено вірогідну асоціацію між вмістом селену у сироватці крові та динамікою спірометричних показників у дітей, хворих на МВ ($r_s=0,33$; $p=0,03$).

Вперше встановлено особливості дотримання хворими на МВ дітьми та їхніми батьками лікарських рекомендацій. Зокрема, показано, що ступінь виконання лікарських призначень залежить від місця проживання (село або місто) і тривалості спостереження за хворою дитиною у лікувальному закладі.

Доведено ефективність розроблених схем корекції порушень вмісту вітамінів А і Е в організмі дітей з МВ, на фоні застосування яких зафіксовано позитивний коефіцієнт кореляції між об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) під час повторного вимірювання та фактом призначеної дози вітаміну ($r_s=0,26$; $p=0,084$).

Встановлено, що на системні рівні та динаміку концентрацій вітамінів А й Е у сироватці крові впливають маса тіла, ІМТ, стать, важкість стану, лабораторні показники (кількість тромбоцитів, ШОЕ, концентрації альбумінів, холестерину, а також активність γ -ГТ, ЛФ й АСТ у сироватці крові та вміст хлоридів у поті), наявність порушеної толерантності до глюкози та ступінь ЛГ.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі отриманих даних розроблено схеми корекції дефіциту вітамінів А і Е у дітей, хворих на МВ. Зокрема, необхідність визначати рівень вітамінів А й Е у сироватці крові для

встановлення доцільності додаткового призначення відповідних вітамінних препаратів залежно від отриманих результатів. Після завершення курсу вітамініотерапії тривалістю три місяці, повторити дослідження вітамінів А й Е у сироватці крові з метою обґрунтування подальшої терапевтичної тактики. Обґрунтовано потребу додаткового призначення вітамінів А і Е за умови зниження відповідних показників нижче вікових норм на тримісячний період з наступним вимірюванням, а також щорічного моніторингу концентрації вітаміну К, мікроелементів Zn і Se у сироватці крові дітей з МВ.

Показано важливість використання персоніфікованого підходу до моніторингу системних концентрацій вітамінів та мікроелементів у дітей з МВ з урахуванням ступеня виконання лікарських призначень (рівня комплаєнсу) батьками пацієнтів.

Розроблено та впроваджено опитувальник (інтерв'ювання), використання якого дозволяє встановити ступінь комплаєнсу батьків хворої дитини щодо різноманітних аспектів профілактики й лікування МВ.

Впровадження результатів роботи у практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну роботу соматичних відділень лікарень і поліклінік таких медичних закладів: Комунальний заклад Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (КЗ ЛОР «ЗУСДМЦ», м.Львів); Львівська обласна клінічна лікарня; Волинське обласне дитяче територіальне медичне об'єднання; Стрийська міська дитяча лікарня; Львівський регіональний фтизіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр. Наукові розробки за результатами дисертації включені у навчальний процес кафедр ЛНМУ імені Данила Галицького: педіатрії і неонатології ФПДО та клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації (методичні рекомендації «Менеджмент лікової поведінки пацієнта»). Під час виконання дисертаційної роботи отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір «Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз» і апробовано його серед батьків дітей, хворих на МВ.

Особистий внесок здобувача. На підставі вивчення джерел наукової літератури проаналізовано сучасний стан проблеми. Спільно з науковим керівником обрано тему роботи, визначено мету, напрями та методологію дослідження. Дисертант самостійно проводила обстеження, лікування та моніторинг дітей, хворих на МВ, які увійшли у дослідження. Авторкою розроблена анкета для визначення ступеня виконання лікарських призначень пацієнтами з даною нозологією й їхніми батьками і встановлено чинники, які на це впливають. Здобувачка провела статистичний аналіз результатів дослідження, сформулювала основні наукові положення та висновки. Науково обґрунтувала практичні рекомендації і підготувала до друку наукові праці.

Апробація результатів дисертації. Матеріали роботи доповідалися та були обговорені на XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Судак, 2012), науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатричної практики» (Львів, 2013), двох навчальних майстер-класах (Словаччина, Кошице, 2013; Ужгород, 2014) у рамках проекту «Впровадження новітніх можливостей щодо забезпечення кращого догляду за хворими на муковісцидоз в Закарпатській області» та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів» зі симпозіумом «Орфанні захворювання у дітей та дорослих» (Львів, 2017).

Публікації

Результати досліджень опубліковані у 17 наукових працях, із них 2 статті в журналах, що цитуються у базі даних Scopus; 6 – у вітчизняних наукових фахових виданнях; 7 робіт – у матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій. За підсумками роботи отримано 1 свідоцтво про авторське право на твір; а також опубліковані методичні рекомендації.

Структура й обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 223 сторінках друкованого тексту (із

них основного тексту 186 сторінок). Вона включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації та перелік посилань (61 – кирилицею та 149 – латиницею) та 4 додатків. Робота ілюстрована 53 таблицями і 46 рисунками.

РОЗДІЛ 1

НУТРИТИВНА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Загальні положення про муковісцидоз

Муковісцидоз – це найпоширеніше (1: 3000 населення) моногенне поліорганне захворювання. Для 90 % пацієнтів із цією хворобою характерна нутритивна недостатність, яка виникає внаслідок багатьох чинників: мальабсорбції, панкреатичної недостатності (ПН), холестазу, низькокалорійного харчування, наявності хронічного запального процесу в організмі, неправильного вживання медикаментів (панкреатичних ферментів, урсодезоксихолевої кислоти, вітамінів і мікроелементів тощо). Ці фактори призводять до втрати м'язової маси та сили, зокрема й дихальних м'язів. При цьому відбувається недостатньо ефективний мукоциліарний кліренс, який разом з інфекційним чинником сприяє прогресуванню ураження респіраторного тракту [10, 15, 75, 120]. До основних факторів прогнозу довготривалості життя при МВ належать стан бронхолегеневої системи та нутритивний статус (НС) пацієнта [21, 23]. У той же час 85-90 % пацієнтів із МВ страждають від екзокринної ПН, що потребує постійної замісної терапії панкреатичними ферментами. За їхнього недостатнього вживання розвивається стеаторея та мальабсорбція, випорожнення при цьому стають замазкоподібного сірого кольору, неперетравлені, часті, з характерним жирним блиском і своєрідним запахом [24, 44, 113]. У дітей можуть з'являтися гіпопротеїнемічні набряки, діарея, затримка збільшення маси тіла, зростання живота в об'ємі, дефіцит жиророзчинних вітамінів (А, D, Е і К) [55, 158]. У деяких європейських центрах МВ рутинно призначають названі вітаміни з неонатального періоду, у інших – рекомендують вживати їх пізніше або за умов розвитку клінічних і/або параклінічних ознак дефіциту [56]

Ураження підшлункової залози при МВ починається в антенатальному віці і може бути ультрасонографічно діагностованим уже в 4-місячного плоду. Після

народження хворої дитини патологія проявляється екзокринною ПН. Секрет залози густий і в'язкий, клінічно спостерігається у вигляді стеатореї. У дванадцятипалій кишці підвищується концентрація ензиматичних протеїнів і знижується рівень бікарбонатів, що призводить до порушення секреції води. Як наслідок, зменшується виділення панкреатичних секретів, далі це призводить до обструкції, затримки й активації секретованих проензимів у панкреатичних ходах, спричиняючи деструкцію та фіброз підшлункової залози. Вже до кінця 1-го року життя дитини екзокринні елементи тканини підшлункової залози поступово фіброзуються, а згодом з'являються фіброзно-кістозні зміни. У подальшому відбувається дегенерація залози, а на кінцевому етапі – повна деструкція [126, 127].

При МВ екзокринна ПН, порушення інтестинальної секреції бікарбонатів та жовчних кислот, інактивація ферментів гіперацидними станами у тонкій кишці спричиняють мальабсорбцію макро- і мікронутрієнтів, що призводить до їхнього дефіциту, низького НС та оксидативного стресу [85, 146, 147, 155].

Оцінку ступеня ПН проводять за визначенням рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1) в калі. Це протеолітичний фермент, який продукується підшлунковою залозою й не змінює своєї структури під час проходження через шлунково-кишковий тракт. Визначення ФЕ-1 є високочутливим і високоспецифічним способом оцінки екзокринної функції підшлункової залози [36, 40].

Множинні дефіцити нутрієнтів описані як у дорослих, так і у дітей, хворих на МВ. У дітей з МВ вже у віці 4-х тижнів фіксуються дефіцити жиророзчинних вітамінів. Навіть у тих, у кого на початку не було вітамінної недостатності, згодом вона може розвивається, оскільки прогресує фіброз підшлункової залози. Sokol R. et al. проаналізували рівні жиророзчинних вітамінів у новонароджених хворих на МВ, діагноз яким було встановлено в результаті неонатального скринінгу. За даними авторів, у дітей до 3-ох місячного віку спостерігалася гіпоальбумінемія – 36 %, дефіцит вітаміну А – 21 %, дефіцит вітаміну Е – 38 %, дефіцит вітаміну D – 35 %, недостатності вітаміну К не зареєстровано. На фоні

застосування панкреатичних ферментів, вітаміну Е і мультивітамінів відбувалась нормалізація рівня сироваткового альбуміну, ретинолу, вітаміну D [180].

1.2 Порушення метаболізму вітамінів А, Е та К у хворих на МВ

Термін «вітамін А» включає родину ретиноїдів, до якої входить ретинол, дегідроретинол, ретиналь, ретиноєва кислота [102]. Ретинол після перорального приймання потрапляє до шлунково-кишкового тракту і всмоктується у верхніх відділах тонкого кишківника, де гідролізується за участю різних ферментів. Для його ефективного всмоктування необхідні жири та жирні кислоти. У процесі гідролізу беруть участь ліпаза та карбоксил-ефір-ліпаза підшлункової залози, а також ретинол-ефіри гідролаз, які асоційовані з мембранами щіткової облямівки шлунка. За фізіологічною концентрацією ретинол поглинається шляхом «полегшеної» дифузії, а за фармакологічними концентраціями – шляхом пасивної. Кількість адсорбованого ретинолу становить менше 75 %, і ця величина залежить від якості й кількості харчових жирів. У слизовій кишківника ретинол утворює складні ефіри з жирними кислотами, що мають довгий вуглецевий ланцюг. Потім ці ефіри у складі хіломікронів транспортуються зі стінок кишківника у лімфатичну систему та через грудний проток потрапляють до системи кровообігу, а далі – до печінки. Печінка – депо вітаміну А в організмі. Більша частина вітаміну надходить до гепатоцитів, де метаболізується у хіломікронів залишки. Далі ретинол потрапляє до ендоплазматичного ретикулуму, де у великій кількості міститься ретинол-зв'язуючий білок (РЗБ). Він виконує захисну функцію у разі надходження в організм високих доз вітаміну А, а саме захищає тканини від його токсичного та мембранолітичного впливу. Інтоксикація вітаміном А настає тоді, коли ретинол у плазмі та мембранах перебуває не в комплексі з ретинол-зв'язуючим білок. Гепатоцити синтезують комплекс ретинол-РЗБ, а стелатні клітини його поглинають. Резерв вітаміну А у стелатних клітинах може забезпечувати організм нутрієнтом упродовж кількох місяців. Тому зниження концентрації ретинолу в плазмі спостерігається лише за

повного виснаження запасів. Стелатні клітини контролюють мобілізацію ретинолу і підтримують його концентрацію у плазмі крові, незалежно від кількості надходження його в організм. У стелатних клітинах комплекс ретинол-РЗБ зв'язується з транстиретином, утворюючи новий комплекс ретинол-РЗБ-транстиретин, який переносить ретинол до специфічних клітин. У сітківці ока ретинол перетворюється на ретиналь, що входить до складу родопсину і бере участь у зоровому процесі. Високий вміст вітаміну А міститься у пігментному епітелії сітківки ока. Це депо необхідне для регулярного постачання зовнішніх сегментів паличок і колбочок. Частина ретинолу окиснюється в печінці у ретиналь, далі – в ретиноеву кислоту, яка виділяється із жовчю у вигляді глюкуронідів і неактивних метаболітів, що виводяться нирками. Елімінація ретинолу відбувається повільно: за три тижні з організму виводиться лише 34 % вжитої дози медикаменту. Максимальний рівень ефірів вітаміну А в сироватці крові спостерігається вже через 3 години після приймання ЛЗ [8, 185, 198].

Результати дослідження на щурах показують, що дефіцит вітаміну А пошкоджує структуру респіраторного епітелію шляхом заміни секреторних і війчастих клітин сквамозним епітелієм. У нормі співвідношення секреторних клітин із війчастими клітинами становить 1:4. Встановлено, що навіть помірний дефіцит вітаміну А збільшує число секреторних клітин і зменшує кількість війчастих, призводячи до руйнування апарату мукоциліарного кліренсу. Досліджено, що при МВ в умовах дефіциту вітаміну А підвищується адгезія *Staphylococcus aureus* до назальних епітеліальних тканин. Доведено також високу схильність ураження респіраторного тракту в умовах дефіциту вітаміну А за різноманітних хронічних запальних захворювань легень, зокрема таких як МВ та бронхолегенева дисплазії. Тому суплементация вітаміну А є необхідною при цих захворюваннях [195].

Вивчення стану бронхолегеневої системи та рівня вітаміну А за МВ виявило кореляційні зв'язки між низькими рівнями вітаміну А та функцією легень у новонароджених, а у дорослих зафіксовано зниження спірометричних показників при дефіциті вітаміну А [83]. Показаннями до суплементации вітаміну

А є профілактика та лікування гіпо- й авітамінозу. Профілактичні дози визначають відповідно до добової потреби організму людини у вітамінах. Застосування вітаміну А у лікувальних дозах має відбуватися під обов'язковим лікарським наглядом. Постійна суплементация вітаміном А у рекомендованих дозах може призвести до його надлишку. З огляду на потенційну токсичність вітаміну А, замісна терапія вітаміном не має перевищувати 20 000 МО при низьких рівнях ретинолу. Особливої уваги потребують вагітні, оскільки дані досліджень описують зв'язки між вживанням вітаміну А >10 000 МО і вродженими вадами розвитку дітей. У жінок з МВ необхідно визначати рівень вітаміну А вже на початку вагітності [18].

Надлишкове вживання жиророзчинних вітамінів, як і їхня недостатність, може призвести до низки незворотних змін. Дефіцит вітаміну А пов'язують із ураженням шкіри й очей, а його надлишок – з ураженням дихальної та кісткової систем. Зокрема, Гріффітц у 2000 році застосував термін «Вітамін А парадокс» через те, що у проведених дослідженнях він встановив певні закономірності: вживання вітаміну А у дітей із пневмонією і низьким НС мало протективний характер, а у дітей із позитивним НС – згубний ефект [159].

Ретинол є есенціальним вітаміном, оскільки бере участь у багатьох життєво важливих фізіологічних процесах організму. Щоденна його суплементация хворим на МВ є необхідною і рекомендована у клінічних протоколах європейських держав, оскільки дисбаланси названого нутрієнта можуть призводити до патологічних змін. Відповідна доза і частота вживання остаточно не визначені. Тому рекомендовано щорічне визначення рівня вітаміну А у хворих на МВ із подальшою індивідуальною корекцією дози [136, 148].

Для хворих на МВ, згідно з клінічними протоколами європейських країн, пропонуються щоденні різні профілактичні дози вітаміну А (табл. 1.1) [19, 51, 93, 210].

Таблиця 1.1. Рекомендовані у європейських країнах щоденні профілактичні дози вітаміну А для дітей, хворих на МВ

Вік дитини	Польща (МО)	Велика Британія (МО)	Словаччина (МО)		Європейський консенсус щодо харчування дітей із МВ (МО)	
0-12 міс*.	2000-6000	4000	0-6 міс.	1000	1500	
			6-24 міс.	2000-4000		
>1р**.	3000-10000	4000-10000	2-12 р.	5000	1-3 р.	5000
			>12 р.	10000-20000	4-8 р.	5000-10000
					> 8 р.	10000

Примітка: *міс. – місяці, **р. – роки

У вітчизняному протоколі щоденне споживання вітаміну А розглядається у дозах, неадаптованих до наявних на ринку препаратів і без надання подальших моніторингових загальних і/або персоніфікованих рекомендацій [43]:

- 1) <1 року – 1200 мкг (4000 МО);
- 2) >1 року – 1200 – 3000 мкг (4000 – 10 000 МО);
- 3) дорослі – 1200 – 3000 мкг (4000 – 10 000 МО).

Вітамін Е, подібно до ретинолу, є одним із найважливіших нутрієнтів в організмі, а також відіграє важливу роль, особливо у дітей, хворих на МВ. Опубліковано дані генетичних досліджень, що описують вплив α -токоферолу на активність окремих генів і регулювання їхньої транскрипції.

Під терміном "вітамін Е" відомі вісім природних сполук, чотири із них – це токоферолі, інші – токотрієноли. Вони існують у α -, β -, γ - та δ -формах, які визначаються кількістю та положенням метильних груп у бензольному кільці. Кожна форма має різну біологічну активність. α -токоферол визнають найактивнішим та найпотужнішим біологічним антиоксидантом, його синтетичним аналогом є α -токоферолу ацетат [189, 192]. Вітамін Е як

жиророзчинний вітамін має і радіопротекторну дію, бере участь у біосинтезі гемуга білків, проліферації клітин, у тканинному диханні й інших найважливіших процесах клітинного метаболізму. Дефіцит α -токоферолу посилює оксидативний стрес, що виникає внаслідок тривалого запального процесу, який наявний у респіраторному тракті при МВ [79, 137]. Вітамін Е має ангіопротекторну дію, впливаючи на тонус і проникність судин, стимулюючи утворення нових капілярів. Його кардіотонічні властивості покращують скорочувальну діяльність міокарда, знижують споживання кисню міокардом, а імуномодельючий ефект зумовлений стимуляцією Т-клітинного та гуморального імунітету. Вітаміну Е належить активна роль в індукції апоптозу, що проявилось під час досліджень пухлинних клітин в антиканцерогенному процесі. Це має значення і для пацієнтів із МВ, оскільки у них існує підвищений ризик до онкозахворювань органів шлунково-кишкового тракту, нирок, щитоподібної залози та кісток. Вітамін Е покращує обмін жирів, діючи на жирні кислоти й вітамін А, підтримує рівновагу між вільним і зв'язаним холестерином, необхідним для секреції гормонів. Результатами вивчення впливу вітаміну Е на секрецію статевих гормонів доведено, що в умовах його дефіциту зафіксовано зниження статевої функції у чоловіків та порушення менструального циклу у жінок. За наявності хронічного запального процесу та низького НС у дітей із МВ може відбуватися також затримка статевого дозрівання, що потребуватиме додаткового застосування гормонів (естрогенів, тестостерону) [116].

Всмоктування α -токоферолу відбувається в кишківнику. Для абсорбції обов'язково необхідна наявність жирів і жовчних кислот, тому надходження вітаміну Е повинно відбуватися з їжею, яка містить достатню кількість жирів, щоб досягнути оптимальної біоактивності [116, 133]. У хворих на МВ до їжі при застосуванні вітаміну Е необхідно застосовувати одночасно ще й панкреатичні ферменти [182].

Якщо α -токоферол застосовують у вигляді ацетату, то він гідролізується естеразами кишківника. Їх активність може змінюватися між індивідуумами, і це

позначається на біоактивності синтетичного вітаміну Е. З кишківника у складі хіломікронів токоферол надходить у лімфу, а потім у кров, де зв'язується переважно з α 1- та β -ліпопротеїдами (ліпопротеїдами низької густини), частково – зі сироватковим альбуміном, у складі яких і транспортується та швидко розподіляється у тканинах організму з переважним накопиченням у печінці, м'язах і жировій тканині. При порушеннях обміну білків транспортування токоферолу ускладнюється [200].

У пацієнтів з високими рівнями тригліцеридів і холестерину рівень вітаміну Е може бути хибно завищений. Отже, оцінювати його в організмі необхідно шляхом розрахунку співвідношення між сироватковим рівнем вітаміну Е та рівнем загальних ліпідів сироватки крові [156].

Вагомий вплив на обмін вітаміну Е, як і на НС пацієнта, має стан гепатобіліарної системи. Її ураження за МВ становить від 20 % до 80 %. На початку це проявляється синдромом холестазу, за яким з'являється накопичення жовчі в гепатоцитах і жовчовивідних шляхах, що згодом часто призводить до біліарного цирозу (портальної гіпертензії, печінкової недостатності) [91]. При цьому знижується рівень жовчних кислот, що призводить до порушень абсорбції. Згодом змінюється травлення та знижується всмоктування ліпідів, які, як і жовчні кислоти, беруть активну участь у метаболізмі вітаміну Е. Тому пацієнтам із МВ необхідно призначати урсодезоксихолеву кислоту, яка знижує літогенність жовчі, збільшує у ній вміст жовчних кислот, стимулює її утворення та виділення. Належне призначення хворим із МВ нутрієнта сприяє покращенню всмоктування жиророзчинних і поліненасичених жирних кислот [20, 62, 196].

Максимальна концентрація вітаміну Е у сироватці настає через 4-8 годин після вживання його *per os* і за добу знову відновлюється до попереднього рівня. Депонується вітамін Е у надниркових залозах, гіпофізі, сім'яниках, жировій і м'язовій тканинах, еритроцитах, печінці. Він накопичується у всіх тканинах, тому недостатнє його вживання довго залишається непоміченим. Довготривалі дослідження на добровольцях показали, що концентрація вітаміну Е у крові значно знижується лише внаслідок багатомісячного обмеження вживання його з

їжею. У здорових добровольців, які дотримувалися такої дієти, не виявлено клінічних ознак авітамінозу Е. Елімінація α -токоферолу здійснюється переважно шляхом екскреції з жовчю в кишківник із подальшим виведенням із калом. Частина α -токоферолу потім знову всмоктується, беручи участь в ентерогепатичній циркуляції. Після вживання кількох доз у сечі виявляють продукт метаболізму вітаміну Е – лактон. У тканинах також наявні метаболіти вітаміну Е, що належать до хінонів [18, 190].

Токоферолі як одні з головних природних жиророзчинних антиоксидантів виконують в організмі дві основні функції: 1) знешкоджують найбільш реактивні форми кисню та відповідно запобігають окисненню поліненасичених жирних кислот; 2) задіяні в обміні селену – мікроелемента, що забезпечує захист мембран від руйнівної дії пероксидних радикалів.

Вітамін Е діє як поглинач вільних радикалів і стабілізатор клітинних мембран. Він захищає ліпидовмісні клітинні мембрани від окислення. За його дефіциту посилюється оксидативний стрес, порушується тканинне дихання, активується процес перекисного окислення ліпідів, знижується резистентність до оксидації поліненасичених жирних кислот у вигляді ліпопротеїдів низької щільності, що утворюються внаслідок тривалого запального процесу [201].

Роль вітаміну Е у функціонуванні нервової та м'язової тканин залишається малодослідженою. Проте найбільш ранньою ознакою, що виявляється досить швидко за недостатнього надходження з їжею вітаміну Е, є м'язова гіпотонія. При цьому порушується активність ферментів фосфорилування креатину, у м'язах знижується вміст міозину й водночас відбувається заміна його колагеном, прогресує дистрофія скелетних м'язів, міокарда та діафрагми, м'язові волокна піддаються розпаду, а у некротизованих волокнах відкладаються солі кальцію. В окремих випадках гіповітаміноз Е може розвинутиися після фізичних навантажень (фізіотерапія, лікувальна фізкультура), що є актуальним і при МВ. Його низький рівень може призводити до небезпечних станів: церебральної атаксії, периферичної нейропатії, міопатії, пігментної ретинопатії та втрати зору. Одним із важких проявів недостатності вітаміну Е є чутлива моторна нейропатія, яка

маніфестує втратою рефлексів і генералізованою слабкістю. Окрім того, спостерігаються й когнітивні порушення. У науковій літературі описано неврологічні наслідки дефіциту вітаміну Е у пацієнтів із МВ. У печінці при авітамінозі Е виявляють некрози, жирову дистрофію, розширення синусоїдів, зменшення вмісту глікогену, також підвищується проникність і ламкість капілярів, які проявляються у вигляді множинних синців. Розвивається зниження статевої функції: у чоловіків можлива атрофія статевих залоз, що призводить до часткового або повного непліддя, у жінок – порушення менструального циклу. У самців щурів порушується сперматогенез, дегенеративно змінюється епітелій сім'яних каналців, втрачається здатність до запліднення, у самок настає непліддя, а під час вагітності – загибель плода. Дефіцит вітаміну Е може зумовити розвиток гемолітичної жовтяниці у новонароджених, оскільки його недостатність провокує скорочення тривалості життя еритроцитів [8, 96, 122, 133].

У пацієнтів із бронхолегеневою дисплазією, бронхіальною астмою, МВ та іншими хронічними захворюваннями легень, що супроводжуються хронічним безперервно рецидивуючим запальним процесом дихальної системи частіше реєструються випадки дефіциту вітаміну Е. Показами до суплементації вітаміну Е є профілактика та корекція його дефіцитних станів. Згідно з європейськими клінічними протоколами у дітей, хворих на МВ, потрібно проводити визначення жиророзчинних вітамінів і деяких есенціальних мікроелементів щорічно, оскільки така категорія пацієнтів належать до групи високого ризику щодо розвитку їх недостатності [56].

Тривале застосування вітаміну Е у високих дозах може спричинити явища гіпервітамінозу. Ознаками передозування є диспепсичні розлади – діарея, біль в епігастрії, зниження працездатності, загальна слабкість, відчуття втоми, головний біль і диспепсія. Також можуть спостерігатися креатинурія, підвищення активності креатинкінази та концентрації холестерину, тригліцеридів, зниження концентрації тироксину і трийодтироніну в сироватці крові, збільшення вмісту естрогенів і андрогенів у сечі, гіпоглікемія, порушення зору, а то і судом. За

гіпервітамінозу Е розвивається тромбоцитопенія, відбувається інгібування агрегації тромбоцитів і гіпокоагуляція. При МВ гіпервітаміноз вітаміну Е вкупі із дефіцитом вітаміну К можуть значно погіршити стан пацієнта – змінити реологічні властивості крові. Гіпервітаміноз Е призводить до атрофії кісткової тканини, стимулюється утворення остеокластів. Унаслідок надлишкового надходження вітаміну Е і недостатнього вмісту вітаміну D при МВ може посилитися ламкість кісток. Окрім того, надмірна кількість токоферолу в організмі активує перекисне окислення ліпідів, при цьому відбувається активне його використання і нормалізовується рівень вмісту. Випадки гострого передозування вітаміну Е не описані [18, 56, 160].

За даними ряду авторів, застосування великих доз α -токоферолу знижує рівень інших токоферолів і токотрієнолів, що призводить до дисбалансу в антиоксидантній системі, внаслідок чого посилюється запальний процес. Медикаменти, що містять залізо, пригнічують дію вітаміну Е. У дозі понад 10 мг/кг на добу вітамін Е уповільнює терапевтичну дію заліза, призначеного дітям із залізодефіцитною анемією. Разом з тим, α -токоферол посилює ефект стероїдних і нестероїдних протизапальних засобів (натрію диклофенаку, ібупрофену, преднізолону тощо). Він позитивно взаємодіє з ними, оскільки як стабілізатор клітинних мембран обмежує вогнище запалення. Вітамін Е збільшує дію (сприяє посиленню кардіотонічного ефекту) серцевих глікозидів (дигітоксин, дигоксин) і зменшує їхню токсичність. Вітамін Е захищає ненасичений боковий ланцюг вітаміну А від окислення. Обидва життєво важливі нутрієнти взаємно потенціюють дію один одного. Вітамін Е полегшує всмоктування, утилізацію і засвоєння вітаміну А чим і запобігає розвитку авітамінозу А, знижує токсичність цього нутрієнта [8, 18].

Вітамін Е або його метаболіти у великих дозах є антагоністами вітаміну К. У хворих, які лікувалися пероральними антикоагулянтами, тривале призначення вітаміну Е викликало геморагії. Даний нутрієнт може підвищувати ефективність протисудомних засобів у хворих на епілепсію, у яких виявлено підвищений вміст у крові продуктів перекисного окислення ліпідів. Вітамін Е – синергіст вітаміну

Р, сприяє підвищенню його ефективності та зниженню токсичності. Вітамін Е знижує токсичність вітаміну D. Дефіцит токоферолу може призвести до зниження рівня магнію у тканинах. Селен і токоферол взаємодіють настільки тісно, що додаткове вживання одного для поповнення дефіциту іншого потребує пропорційного вживання. Вітамін Е виступає в ролі кофактора глутатіонпероксидази і регулює її вміст. Дефіцит цинку може посилити симптоми недостатності токоферолу. Потреба в інсуліні зменшується за додаткового вживання вітаміну Е [18].

Європейські рекомендації щодо вживання вітаміну Е для хворих на МВ стверджують, що пацієнтам із цією недугою необхідна щоденна сумплементация вітаміну Е разом із жирною їжею та панкреатичними ферментами, а також щорічне визначення вмісту вітаміну Е в сироватці крові. Незважаючи на замісну терапію панкреатичними ферментами та профілактичне застосування жиророзчинних вітамінів, у пацієнтів із МВ поширені дефіцити макро- і мікронутрієнтів. Дефіцит вітаміну Е трапляється у хворих на МВ навіть із нормальним НС. Міжнародними дослідженнями виявлено суттєве розходження між біохімічними та клінічними показниками дефіциту цього вітаміну. Тривалий субклінічний дефіцит може призвести до незворотних змін, у тому числі й до неврологічних уражень [161].

Рівень вітаміну Е у крові корелює з холестеринем і загальною ліпідною концентрацією. Розроблені індекси оцінювання насичення вітаміном Е як співвідношення α -токоферолу в плазмі до холестерину чи α -токоферолу в плазмі до загальних ліпідів. Проте наявні дослідження свідчать про малоінформативність визначення токоферолу в плазмі чи сироватці крові, оскільки такий аналіз відображає лише невелику кількість загального вмісту вітаміну Е в організмі. Найкраще його визначення проводити у тканинах. Результати дослідів на тваринах довели, що рівень вітаміну Е у тканинах корелює з його рівнем у еритроцитах [160].

Для хворих на МВ у європейських країнах пропонують профілактичне вживання підвищених доз вітаміну Е щоденно, порівняно зі здоровими людьми (табл.1.2) [19, 51, 93, 210].

Таблиця 1.2. Рекомендовані у європейських країнах щоденні профілактичні дози вітаміну Е для дітей, хворих на МВ

Вік дитини	Польща, мг	Велика Британія, мг	Словаччина, мг		Європейський консенсус щодо харчування дітей із МВ (МО)	
0-12 міс*.	50-100	10-50	0-6міс.	25	40-50	
			6-12міс.	50		
1-10р**.	100-300	50-100	1-4 р.	100	1-3р.	80-150
			4-10 р.	100-200	4-8р.	100-200
>10р.	200-400	100-200	200-400		> 8 р.	200-400

Примітка: *міс. – місяці, **р. – роки

У вітчизняному протоколі рекомендовані щоденні дози вітаміну Е збігаються з протоколом Великобританії, проте не вказується план подальших моніторингових загальних і/або персоніфікованих спостережень [43, 93].

Таким чином, вітамін Е бере участь у всіх видах обміну речовин в організмі. Його властивості проявляються на різних рівнях, зокрема генному, молекулярному, тканинному, системному й органному. Найвпливовішим проявом вважається антиоксидантна активність у організмі. Результати європейських досліджень показують, що після довготривалого адекватного вживання вітаміну Е у хворих на МВ зменшується запальний процес у дихальних шляхах, відповідно знижуються показники оксидативного стресу, покращуються показники спірометрії, зокрема, ОФВ₁, скорочується протромбіновий час плазми та покращується НС пацієнта.

Вітамін К – група хінонів, які називають ще антигеморагічним фактором – незамінний жиророзчинний вітамін. У природі він існує у двох формах – вітамін К₁ (філохінон) і вітамін К₂ (менахінон). Вітамінну активність виявляє синтетичний менадіон (вітамін К₃), на основі якого були одержані інші

водорозчинні засоби з вітамінною дією, зокрема, вікасол [140, 204]. Вітамін К є необхідним компонентом для утворення факторів коагуляції крові протромбіну (II фактор згортання), проконвертину (фактор VII), фактора IX (Кристалмаса) і X (Стюарта). Даний жиророзчинний вітамін бере участь у перетворенні попередника протромбіну, а саме препротромбіну у протромбін. Щоб останній міг бути придатним і перетворюватися на тромбін, він повинен зв'язати іони Ca^{2+} . Молекула протромбіну містить кілька залишків γ -карбоксиглутамінової кислоти, яка і зв'язує ці іони Ca^{2+} . За нестачі вітаміну К в організмі синтезуються дефектні молекули протромбіну, які нездатні правильно зв'язувати іони Ca^{2+} . Рядом авторів відзначено роль вітаміну К у стимулюванні перетворення протеїнів зв'язаного глутамату на γ -карбоксиглутамат (Gla), який міститься у кістках, нирках, плаценті, підшлунковій залозі, селезінці та легенях. Gla-утримуючий білок у кістках називається остеокальцином або кістковим Gla-протеїном. Він є одним із найважливіших неколагенових білків у екстрацелюлярному матриксі кісток і відіграє важливу роль у формуванні кісткової тканини. Gla-протеїн також посилює синтез альбуміну (як основного транспортного білка крові) та ферментів травлення – пепсину, трипсину, ліпази, амілази й інших, тобто має анаболічну дію, здатний оживляти, активувати процеси синтезу в організмі. Дослідженнями доведено його роль як протективного агента під час запальних процесів в організмі [7, 8, 153].

Бактерії кишківника постійно продукують вітамін К у невеликій кількості. Всмоктування його відбувається в тонкому кишківнику з продуктами перетравлення ліпідів за наявності жовчі. Його транспортування здійснюється у складі хіломікронів. У плазмі крові він зв'язується із альбумінами та накопичується у печінці, селезінці й серці. Більшість хінонів як харчового, так і бактерійного походження піддається трансформації у тканинах з утворенням менахінону. Кінцеві продукти перетворення вітаміну К виділяються з калом у вигляді кон'югатів із глюкуроновою кислотою. Є кілька методів виявлення рівня вітаміну К в організмі. Непрямим показником статусу вітаміну К є

протромбіновий час плазми крові. Проте найчутливішим його індикатором вважається визначення рівня PIVKA-II – протеїнів, індукованих дефіцитом вітаміну К або наявністю його антагоніста [119, 177].

Гіповітаміноз вітаміну К у людини розвивається найчастіше під час захворювань, асоційованих зі синдромом мальабсорбції, патологією печінки та системи жовчовивідних шляхів, які перешкоджають утворенню та/або надходженню у дванадцятипалу кишку жовчі жиророзчинних речовин, що необхідні для всмоктування. Дефіцит цього вітаміну зафіксовано і у хворих на МВ, особливо за наявності некорегованої екзокринної ПН. На рівень вітаміну К впливає і той факт, що при МВ у більшості випадків проводиться довготривала антибіотикотерапія, яка суттєво може впливати на кишкову флору, що надалі призводить до порушення синтезу хінонів. За нестачі вітаміну К спостерігали зниження активності аденозинтрифосфатази й креатинкінази у крові та скелетних м'язах. Це є наслідком зниженого використання макроергів, що зумовлює підвищений вміст аденозинтрифосфатази у печінці й серці. Додаткове введення вітаміну Е в раціон, збідненого на вітамін К, запобігає зниженню активності зазначених ензимів у м'язах [112].

Вітамін К – жиророзчинний нутрієнт, що істотно впливає на процеси згортання крові, відомі факти, що свідчать про його вагомий вплив на інші біологічні процеси, зокрема, розмноження, ріст кісток тощо [90].

Зважаючи на вищевказані факти, європейські центри МВ пропонують щоденне споживання вітаміну К та визначення PIVKA-II, яке особливо необхідне пацієнтам із гематемезисом і гемоптоє, а також із ураженнями печінки [205]. У вітчизняному протоколі, вказується лише про споживання вітаміну К₁ «Менадіону» після 6 років, якого у адаптованій пероральній формі на ринку України не зареєстровано [43].

1.3 Порухення метаболізму мікроелементів Zn і Se у хворих на муковісцидоз

Цинк і селен належать до найбільш важливих і незамінних для життєдіяльності організму людини мікроелементів. Їхні дефіцити описуються у хворих із розладами травлення, як гострими, так і хронічними: целиацією, атрофічним гастритом, МВ, рецидивуючими інфекціями, онкологічними захворюваннями. Гіповітаміноз цих нутрієнтів може мати згубний вплив на організм [12, 59, 69].

Дія цинку переважно відбувається в тонкій кишці, де він інгібує індуковану 3-5-циклічну аденозинмонофосфат хлорид залежну секрецію рідини. Зниження її секреції хлоридів пов'язують із пригніченням базолатеральних калієвих каналців, проте без вираженого впливу на кальцій-опосередковані калієві каналці. Цинк-чутливі рецептори виступають тригерами у вивільненні внутрішньоклітинного кальцію й регуляції іонного транспорту [35, 57].

Цинк входить до складу близько 300 металоферментів, зокрема він є компонентом супероксиддисмутази – головного утилізатора вільних радикалів. Цинк незамінний для генної експресії та метаболізму нуклеїнових кислот і, відповідно, для всіх процесів росту й диференціації клітин. Він також є структурним компонентом біологічних мембран, клітинних рецепторів та протеїнів. Доведено, що цинк прискорює регенерацію слизового шару кишківника і стимулює активність війок ентероцитів. При цьому взаємодія селену із цинк-фінгерними білками необхідна для процесів репарації дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), під час порушення яких виникає канцеро- і мутагенез. Результати численних досліджень дії цинку підтвердили, що саме цей мікроелемент має найспецифічніший і найвагоміший вплив на стан імунної системи. За недостатності цинку змінюється функція клітин імунної системи: погіршується функція моноцитів, знижується цитотоксичність природних (натуральних) кілерів, зменшується здатність до фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів, підвищується апоптоз В-лімфоцитів. Проте ці зміни є зворотними, функції імунних клітин швидко відновлюються після адекватного

надходження цинку. Високі дози цинку зумовлюють негативний вплив на клітини імунної системи, водночас виникають зміни, аналогічні до тих, що спостерігаються при вживанні збідненої на цинк їжі. Зокрема, в експерименті під час інкубації мононуклеарних клітин у середовищі, збагаченому цинком, стимулюється виділення цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ- α , розчинних рецепторів ІЛ-2, γ -інтерферону. Досліджено, що суплементация цинком пацієнтів із МВ скорочувала кількість днів пероральної антибіотикотерапії, зменшувалися маркери запального процесу – ІЛ-2 та ІЛ-6. [111]. Дефіцит цинку внаслідок поганого його всмоктування у кишківнику і надмірної екскреції нирками спостерігають у хворих на цукровий діабет (ЦД). Цинк відіграє важливу роль у діяльності підшлункової залози, у процесах зв'язування інсуліну з гепатоцитами, в синтезі ліпопротеїнів. У хворих на ЦД спостерігають сповільнення загоєння ран, підвищену чутливість до інфекцій, які також можуть бути проявами недостатності цинку. Отже, пацієнтам із порушенням всмоктування цього мінералу в кишківнику із надмірним виділенням його нирками необхідно вживати препарати цинку [22, 57, 59].

Вважається, що субклінічний дефіцит цинку при МВ унаслідок дефіциту жирів у харчуванні пов'язаний із захопленням нутрієнта в жирові та фосфорні комплекси. Застосування панкреатичних ферментів покращує всмоктування цинку при МВ. Корекція цинкового статусу в організмі пацієнта сприяє покращенню функції легень [110, 209]. Дослідженнями встановлено, що пацієнти з МВ, які вживали сульфат цинку 5 мг/кг на день (максимально 150 мг), кількість інфекційних ускладнень була нижчою, ОФВ₁ вищим, ріст і вага більшими. Результати іншого експерименту показали, що рівень цинку у пацієнтів із МВ не залежав від ПН і НС, зокрема, і росту. Спостерігався взаємозв'язок рівня цинку й альбуміну і вітаміну А із життєвою ємністю легень, однак не встановлено асоціацій із рівнями вітаміну Е, РЗБ, холестерином, параметрами запалення чи хронічною псевдомонадною інфекцією. У ряді наукових праць доведено тісний зв'язок між метаболізмом і рівнями вітаміну А, РЗП і цинком. Оскільки останній сприяє перетворенню вітаміну А у його активну форму, то дефіцит цинку

призводить до порушень із засвоєнням ретинолу. Дослідження вмісту цинку при МВ показало значну затримку росту у пацієнтів із низькими його рівнями та нормальну криву росту у пацієнтів з адекватними рівнями цього нутрієнта [175, 188]. Авторами Коржинським Ю.С та Лісним А.Є. зазначається, що діагноз дефіциту цинку фіксується у випадках, коли вміст металу в крові менший, ніж 1,6 мг/кг, а рівень цинку в сироватці 1 мг/кг вважається прогностично несприятливим [22].

Основною харчовою формою селену є селенометіонін, який добре адсорбується в кишківнику. Його розпад до селеніду (H_2Se) забезпечує біологічну активність селену, яка здійснюється через селензалежні білки. Біохімічна роль селенозалежних протеїнів (глутатіонпероксидаза, тіоредоксинредуктаза, тиреоїддейодиназа, селенопротеїни Р, W, Т, М тощо), яких описано понад 20, в основному визначається активною участю в окисно-відновних реакціях [11].

За дефіциту селену також порушується функціонування імунної системи, оскільки неадекватно відбувається антиген-залежна проліферація лімфоцитів, хемотаксис нейтрофілів, знижується рівень імуноглобулінів IgA, IgG, IgM [12, 111].

Селен також відіграє важливу роль у розвитку ЦД. Зокрема, на основі результатів дослідження деякі автори стверджують, що ризик захворювання на ЦД 2 типу є нижчим у людей із високим вмістом селену. Дефіцит цього елемента виявлено й у хворих із цирозом печінки, здебільшого алкогольного генезу. Проте слід враховувати й ураження печінки при МВ [53, 194].

Селен тісно пов'язаний із жиророзчинними вітамінами, особливо з вітаміном Е, через його потужні властивості як антиоксиданта. Підвищена кількість селену приводить до зростання рівня вітаміну Е в організмі. За дефіциту селену у людей спостерігаються міопатії, зокрема, за глибокої аліментарної недостатності можуть спостерігатися кардіоміопатії, міодистрофії і остеопатії (хвороба Кашина-Бека), а також цироз печінки (хвороба Кешана). Решетник Л. А. зазначає, що дефіцит селену починається від 60 мкг/л і нижче в сироватці крові [46, 134, 135].

Діагностика цинкового і селенового статусу у пацієнтів з МВ дуже важлива, оскільки для цього захворювання характерні мальабсорбція, зниження

апетиту, ламкість нігтів, дерматити, затримка росту, рецидивуючі респіраторні захворювання, хронічна гіпоксія, розвиток ЦД, дисбаланс антиоксидантної системи. Враховуючи різноманітну клінічну картину МВ, яка характерна як для захворювання, так і для недостатностей цинку й селену, рекомендовано проводити лабораторний моніторинг вмісту цих мікроелементів із їхньою подальшою суплементацією [63, 138, 155].

1.4 Комплаєнс і його роль у прогнозі якості життя хворих на муковісцидоз

У розвинутих країнах середня тривалість життя пацієнта з МВ становить близько 35-37 років, в Україні – 12-14 років. МВ раніше залучали до ранніх летальних хвороб, оскільки тривалість життя хворої дитини з МВ не перевищувала 5 років. Із часом цю патологію перемістили в категорію захворювань дорослого віку. За даними J. Dodge (2007), очікувана середня тривалість життя для народжених у 2000 році хворих на МВ у Великій Британії при належній терапії становитиме понад 50 років [80, 81, 109].

Рання хронізація патології при МВ зумовлює постійне застосування полімедикаментозної терапії, фізіотерапії, реабілітації й активне диспансерне спостереження. Гіподіагностика, проблеми моніторингу, висока вартість життєво необхідних ЛЗ призводять до низької контрольованості перебігу захворювання [58, 99, 162, 207].

Для успішного лікування МВ важливим є комплаєнс – співпраця лікаря з хворим і його родиною. Позитивна взаємодія лікар – батьки – пацієнт є невід’ємною складовою успіху в терапії хронічного захворювання у дітей. У доступних наукових інформаційних потоках описано близько 250 факторів, що впливають на ставлення пацієнта до режиму терапії [13].

Дані низки європейських досліджень вказують на те, що пацієнти з хронічними нозологіями виконують рекомендації лікарів на 30-70 %, що є подібним і при МВ [206]. До факторів, які впливають на комплаєнс лікар–пацієнт належать демографічні (стать, вік, сімейний стан, чисельність сім’ї, родичі, які хворіють на

таке ж захворювання, соціоекономічний статус родини, професія), клінічні (вік встановлення діагнозу, ступінь важкості захворювання), терапевтичні (необхідна кількість амбулаторних і стаціонарних курсів лікування, фармакологічна група ЛЗ, кількість ЛЗ, їх лікова форма) [26, 141]. Окрім того, на виконання рекомендацій лікаря суттєво впливає обізнаність пацієнтів із особливостями захворювання. Нерегулярні курси лікування при МВ призводять до погіршення стану хворого. Важливим і першочерговим аспектом успішної терапії є детальне інформування батьків і дитини про хворобу, її вплив на організм і пояснення необхідності застосування тих чи інших лікувальних заходів. Від якості співпраці лікар – пацієнт залежить тривалість життя хворого на МВ. Поряд із тим, у педіатричній практиці ситуація ускладнюється кількома обставинами: по-перше, у комплаєнсі беруть участь три особи: лікар – батьки – пацієнт; по-друге, потребуються різноманітні аспекти підходу лікаря до дитини на кожному етапі її розвитку. За даними доступної релевантної наукової літератури діти, хворі на МВ, та їхні батьки по-різному можуть ставитися до терапевтичних режимів хвороби [166].

МВ, як хронічна генетична поліорганна патологія, яка вимагає мультидисциплінарного контролю, оптимізації діагностики та лікування з урахуванням НС, що уже є реалізовано у ряді європейських країн [51, 64, 93]. Для вітчизняної системи охорони здоров'я загалом і педіатрії зокрема, актуальність проблеми є надважливим завданням, що і визначило мету, предмет та спонукало сформулювати відповідний дизайн дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика груп пацієнтів і методів обстеження

Для розв'язання поставлених у роботі завдань нами було обстежено 100 пацієнтів, хворих на МВ, віком від 3-х місяців до 17 років 9 місяців із 12 областей України. Під час виконання дослідження усі діти отримували амбулаторну або стаціонарну допомогу у Центрі надання медичної допомоги хворим на МВ КЗ ЛОР «ЗУСДМЦ» (м.Львів).

Пацієнти з МВ увійшли до досліджуваної групи, здорові діти – контрольної групи. Остання складалася із 25 осіб, віковий розподіл яких не відрізнявся від відповідного розподілу у досліджуваній групі пацієнтів ($D=0,27$; $p=0,09$). Батьки цих пацієнтів під час дослідження зверталися по амбулаторну допомогу до педіатра з питаннями профілактики захворювань, наприклад гельмінтозу, вітамінотерапії або вакцинації. Після об'єктивного обстеження і встановлення відсутності патологій з боку дихальної і травної систем, батькам дітей пропонували визначити сироваткові концентрації вітамінів А і Е, а також мікроелементів цинку і селену.

Критеріями включення у дослідження були: підтверджений діагноз МВ, вік хворих від народження до 18 років, інформована згода пацієнта та/або його батьків/опікунів на обстеження, невживання препаратів вітамінів А й Е, полівітамінів і мікроелементів за 30 днів до обстеження.

Діагноз МВ встановлювали на підставі даних щодо обтяженого сімейного анамнезу, анамнезу захворювання, клінічної картини та результатів параклінічних досліджень: неонатального скринінгу (підвищеного рівня імунореактивного трипсину в крові), позитивного аналізу хлоридів потової рідини, результатів молекулярно-генетичного дослідження. Додатковим підтвердженням були такі аналізи, як зниження рівня ФЕ-1, висів характерних бактерій із верхніх дихальних шляхів.

У всіх хворих оцінювали скарги і вивчали дані анамнезу захворювання, здійснювали клінічний огляд, проводили параклінічні обстеження і консультації спеціалістів планово та залежно від потреб (стоматолог, кардіолог, отоларинголог, ендокринолог). Батькам дітей, хворих на МВ додатково пропонувалося пройти опитування щодо оцінки прихильності до лікування (комплаєнсу) з використанням спеціально розробленої анкети (Додаток Б). Клінічний огляд включав об'єктивне обстеження, визначення маси тіла та зросту пацієнта, оцінку ІМТ; параклінічні дослідження – розгорнутий загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, загальний білок, альбумін, АЛТ, АСТ, γ -ГТ, ЛФ, холестерин, протеїнограма), визначення рівня ФЕ-1, бактеріологічні дослідження мазків з носа, слизової зіву та харкотиння, електрокардіографію, Ехо-КГ, спірометрію, ультразвукове дослідження внутрішніх органів, фіброгастроудоденоскопію, рентгенографію ОГК і ДПН. Важкість стану пацієнтів стандартизовано оцінювали за шкалою Швахмана-Кульчицького [178, додаток В].

Обстеження та лікування пацієнтів з МВ здійснювали згідно наказів МОЗ України: від 19.03.2007р. №128 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" – "Протокол надання медичної допомоги хворим на муковісцидоз"; від 26.05.10р. №438 "Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей" – "Протокол лікування муковісцидозу у дітей"; від 15.07.2016р. № 723 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при муковісцидозі". Додатково визначали вміст вітамінів А, Е і К (PIVKA-II), а також цинк і селен у сироватці крові, що здійснювалося дворазово під час планових заборів крові чи постановки катетерів. Для визначення нутрієнтів у крові проводився забір периферичної венозної крові в об'ємі 5,0 мл.

Дітям, в яких результат вимірювання сироваткового вмісту вітаміну А був меншим від вікової норми, призначали 3,44 % олійний розчин вітаміну А, в якому 1 крапля містить 3000 МО ретинолу ацетату, у вікових дозах: 0-6 місяців –

3000 МО (1 крапля); 6-36 місяців – 6000 МО (2 краплі); > 3 років – 9000 МО (3 краплі). Ці дози рекомендували застосовувати протягом трьох місяців.

У хворих дітей із результатом вимірювання сироваткового вмісту вітаміну Е меншим від вікової норми застосовували олійний розчин вітаміну Е 10 %, в якому 1 крапля містить 100 мг токоферолу ацетату, або капсули вітаміну Е по 100 або 200 мг. Препарат призначали, якщо результат дослідження вмісту вітаміну Е у крові був нижчим від вікової норми: 0-12 місяців – 10 мг/кг; 1-4 роки – 100 мг; 4-10 років – 200 мг; > 10 років – 400 мг. Ці дози рекомендували застосовувати протягом трьох місяців.

2.2 Діагностика муковісцидозу: імунореактивний трипсин, хлориди поту та молекулярно-генетичне дослідження гену ТРБМ

Неонатальний скринінг на МВ ґрунтується на визначенні рівня імунореактивного трипсину (ІРТ) у сухих плямах крові новонароджених. Взяття зразків крові здійснюється у пологовому будинку або у відділеннях патології новонароджених на 3 - 5 добу після народження. Фільтрувальний тест-бланк із зразком крові новонародженої дитини відправляється пологовим будинком чи відділенням патології новонароджених до медико-генетичного центру. У разі виявлення позитивного результату скринінгу (при рівні ІРТ ≥ 70 нг/мл) медико-генетичний центр протягом 24 годин з моменту отримання позитивного результату інформує про це педіатричну службу за місцем фактичного проживання дитини. Далі завідувач дитячої поліклініки допомоги забезпечує забір у дитини зразків крові на бланк для забору зразків крові на 21 - 28 день після народження та здійснює їх направлення до медико-генетичного центру для ре-тесту. При рівні ІРТ ≥ 40 нг/мл результат вважається позитивним, що свідчить про подальшу необхідність діагностики особи. На основі результатів неонатального скринінгу, а саме підвищеного рівня ІРТ (ІРТ₁ = 120 нг/мл, ІРТ₂ = 78 нг/мл), у однієї дитини запідозрено МВ. Діагноз підтвердився згодом на основі позитивного тесту хлоридів поту і ДНК-аналізу [43, 93, 184].

«Золотим стандартом» діагностики МВ вважається визначення концентрації хлоридів у потовій рідині [186, 187]. Серед досліджуваної групи пацієнтів тест на виявлення концентрації хлоридів у потовій рідині виконувався за допомогою пілокарпінового електрофорезу за методом Гібсона і Кука. Позитивним вважають потовий тест у випадку встановлення концентрації іонів хлору понад 60 мекв/л, сумнівним — при 40–60 мекв/л, негативним — при 40 мекв/л і нижче. Діагностичну значущість має позитивний результат у двох або більше аналізів поту (не менше 100 мг), виконаних з інтервалом два тижні кваліфікованим персоналом відповідно до стандартної методики [107, 125, 128, 149].

Молекулярно-генетичні дослідження мутацій гена ТРБМ проведено в ДУ «Інститут спадкової патології академії медичних наук України» (м. Львів). Матеріалом для дослідження слугувала ДНК, яка була виділена із лейкоцитів периферичної крові пацієнтів. На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції. Цей метод застосовували в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» («ДНК-технология», РФ), використовуючи олігонуклеотидні праймери («Fermentas», м. Вільнюс, Литва), набір реагентів для ампліфікації «GenePak® PCR Core» (ООО «Лаборатория ИзоГен», м. Москва, РФ). Специфічність продуктів полімеразної ланцюгової реакції і аналіз рестрикційних фрагментів проводили шляхом електрофорезу у 2-3 % агарозному гелі. Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин і на основі цього детектували розміри отриманих фрагментів.

2.3 Оцінка респіраторної патології у хворих на муковісцидоз

Респіраторна патологія МВ аналізувалася на основі анамнестичних даних, даних огляду, результатів застосування інструментальних та лабораторних методів обстеження. Останні включали бактеріологічні дослідження із верхніх дихальних

шляхів пацієнта, також оцінювалися дані спірометрії, рентгенографії ОГК і ДПН. Додатково, за потреби, пацієнтів скеровували на консультацію до лікарів-спеціалістів.

Забір харкотиння здійснювали у стерильні контейнери, здебільшого після проведення дренажного масажу, а матеріал на бактеріологічне дослідження брали із задньої стінки глотки стерильним тампоном. Для культивації патологічних мікроорганізмів використовували бактеріологічні та бактеріоскопічні методи, селективні та диференційні середовища. Дослідження проводили у бактеріологічній лабораторії КЗ ЛОР «ЗУСДМЦ» (м.Львів).

Згідно шкали Leeds, хронічну колонізацію інфекції діагностували, коли збудник детектувався у більш як в 50 % зразків бактеріологічних досліджень із верхніх дихальних шляхів протягом останніх 12 місяців, інші ж висіви вважали інтермітуючими [43].

З метою визначення ступеня бронхолегеневих уражень пацієнтам проводили спірометрію апаратом діагностично-спірометричного комплексу MIRSPIRO “SPIROLABIII” (Medical International Research, Italy). Ми оцінювали такі показники: ОФВ₁ (об'єм форсованого видиху за 1 с) та ФЖЄЛ, оскільки вони найкраще відображають ступінь важкості і прогресування хронічного бронхолегеневого процесу. Оцінку важкості легеневих проявів МВ проводилося також за даними рентгенографії ОГК згідно шкали Брасфілд [78, 165].

На основі протоколу по дитячій пульмонології (наказ МОЗ України від 13.01.2005 №18 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія») і уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легені» (наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555) та анамнестичних даних, загального огляду та результатів інструментальних обстежень пацієнтів із МВ було поділено на дві групи: I група – хворі з БОС (бронхообструктивним синдромом) чи його рецидивуванням; II група – пацієнти з хронічним обструктивним бронхітом (ХОБ). Діагностичними критеріями рецидивуючого бронхіту є симптоми гострого (простого) бронхіту, які

повторюються 3 і більше разів на рік. Хронічним бронхітом вважається хронічне розповсюджене ураження бронхів із повторними загостреннями, з морфологічною перебудовою секреторного апарату слизової оболонки, розвитком склеротичних змін у більш глибоких шарах бронхіальної стінки, що характеризується: наявністю продуктивного кашлю протягом кількох місяців упродовж 2-х років, постійними різноманітними вологими хрипами, 2-3 загостреннями на рік протягом 2-х років, збереженням у фазі ремісії ознак порушення вентиляції легень.

Одним із ускладнень ХОБ є хронічне легеневе серце (ХЛС), яке характеризується вторинним збільшенням правого шлуночка (його гіпертрофією та/або дилатацією) та розвитком легеневої гіпертензії [39, 41, 167].

Серед групи пацієнтів, які спостерігалися, також вивчали ХЛС і підтверджували його наявність за допомогою інструментальних методів обстеження (ЕКГ і Ехо-КГ) та досліджували взаємозв'язок із рівнями нутрієнтів [171].

2.4 Оцінка нутритивного статусу, уражень підшлункової залози та гепатобіліарного тракту хворих на муковісцидоз

НС визначали шляхом оцінки ваги, зросту та індексу маси тіла (ІМТ) пацієнта. Показники фізичного розвитку пацієнтів аналізували методом параметричної варіаційної статистики на підставах обчислювання стандартних сигмальних відхилень (SD, z-scores) для популяцій дітей в залежності від віку і статі. Далі проводилася інтерпретація отриманих показників за рекомендаціями ВООЗ щодо визначення проблем фізичного розвитку з огляду на стандартне відхилення [60, 139].

Оцінку стану екзокринної функції підшлункової залози здійснювали за активністю ФЕ-1, оскільки вона залишається незмінною протягом проходження через кишківник, а замісна ферментотерапія не впливає на її рівень. Вміст цього ферменту у фекаліях відображає екзокринну функцію підшлункової залози.

Матеріалом для проб була невелика кількість фекалій, що зберігалися 3 доби за температури 4-8 °С або до одного року за температури -20 °С. Далі ензим визначали за допомогою методу імуноферментного аналізу “ELISA” із використанням двох моноклональних антитіл до людської еластази-1 (Schebo-Tech, Gissen, Germany) в Українсько-німецькому гастроентерологічному центрі (м. Київ). Нормальним її рівень вважається, коли показник ≥ 200 мкг/г, натомість 100-200 мкг/г вказує на легкий ступінь панкреатичної недостатності, 50-100 мкг/г – на середній ступінь і менше 50 мкг/г – на важкий ступінь [30].

Оцінку стану ендокринної функції підшлункової залози здійснювалася за допомогою визначення глюкози натще та через 2 год після їжі, проведенням глюкозо-толерантного тесту та визначенням глікозильованого гемоглобіну. На основі отриманих даних ми і/або ендокринолог встановлювали такі діагнози як порушення толерантності до глюкози та цукровий діабет (ЦД), пов'язаний з МВ. Якщо у пацієнта виявлений останній, тоді додатково призначався інсулін [95].

Діагноз холелітіазу, холестатичного гепатиту (ХГ), фіброзу печінки та його кінцевої стадії – біліарного цирозу печінки верифікували на основі анамнестичних даних, інформації отриманої на основі загального огляду та параклінічних методів обстеження. Останні включали визначення загального білка, альбуміну, АЛТ, АСТ, загального білірубіну, γ -ГТ і ЛФ у сироватці крові на біохімічному аналізаторі Cobas MIRAS №26-1466 [144]. Для вивчення морфофункціонального стану органів черевної порожнини (печінки, селезінки) та оцінки кровоплину в системі v. portae проводили ультразвукове обстеження апаратом Philips № AGA 202300002534. За показами здійснювали фіброгастродуоденоскопію для встановлення наявності та ступеня варикозно розширених вен стравоходу. Біопсія печінки не проводилася через відсутність показань та інвазивність методу.

2.5 Визначення рівнів вітамінів А, Е і К (PIVKA-II) та мікроелементів цинку та селену

Рівні вітамінів А й Е та мікроелемента селену визначали у сироватці крові на флуоресцентному спектрофотометрі Hitachi MPF-4, а вимірювання вмісту цинку в крові проводили за допомогою атомно-адсорбційного спектрофотометра AAS-115.

Принцип методу визначення рівнів вітамінів А (ретинолу ацетату) й Е (α -токоферолу ацетату) в сироватці крові полягає у зміні флуоресценції досліджуваної речовини, яка попередньо екстрагована зі сироватки гексаном. Його можна поділити на такі етапи:

1. Підготовка досліджуваного матеріалу: пробірки вносять по 200 мкл сироватки крові та у стандартні проби вносять 200 мкл робочого стандартного розчину α -токоферолу ацетату для визначення вітаміну Е і ретинолу ацетату – для визначення вітаміну А.
2. Хід дослідження. До досліджуваного зразка додають 1 мл бідистильованої води і збовтують протягом 30 с. Після цього додають 1 мл етилового спирту для осадження білків, знову збовтують протягом 30 с і залишають на 5 хв. Потім до зразка додають 5 мл гексану і струшують не менше 20 хвилин. Далі інкубують у темноті 15 хвилин, а згодом центрифугують 10 хвилин зі швидкістю 1500 обертів на хвилину.
3. Ідентифікація результатів. Визначають флуоресценцію на спектрофотометрі Hitachi MPF-4, налаштованому на хвилю збудження для α -токоферолу 295 нм і емісії 320 нм, для ретинолу ацетату – 335 нм і 460 нм відповідно. Проводиться визначення концентрації вітамінів за формулою:

$$C_{\text{зр.}} = \frac{(\Phi_{\text{зр.}} - \Phi_{\text{к.}})}{\Phi_{\text{ст.}} \times C_{\text{ст.}}},$$

де $\Phi_{\text{зр.}}$, $\Phi_{\text{к.}}$ і $\Phi_{\text{ст.}}$ – інтенсивність флуоресценції зразка сироватки, контрольного зразка і стандарту;

$C_{\text{ст.}}$ – концентрація речовини в робочому стандартному розчині [27].

Детекцію вітаміну К проводили у Познанському медичному університеті (Польща) шляхом визначення концентрації PIVKA-II як маркера дефіциту вітаміну К. Для цього ми використовували 1,3 мл крові, взятої натще, центрифугували зі швидкістю 2500 обертів на хвилину протягом 10 хвилин, потім відразу поміщали плазму в епіндорфи, а далі їх поміщали в морозильну камеру (-70 °C). Епіндорфи транспортували в камері зі сухим льодом до м. Познань (Польща), де методом імуноферментного аналізу проводили дослідження (Asserachrom PIVKA-II, RocheDiagnostic, Switzerland), використовуючи мишачий моноклональний фрагмент F(ab')₂, специфічний для PIVKA-II й антитіла до протромбіну [2, 11, 119, 191].

Для визначення селену в сироватці крові використовували флуориметричний метод аналізу. Пробу сироватки крові об'ємом 0,5 мл обробляли у пробірках окислювальною кислотною сумішшю HCl (3 мл). Пробірку поміщали у блок і нагрівали поступово від 100 °C до 180-190 °C протягом 2,5 год, до тих пір, поки в кожній пробірці не залишалося близько 1 мл рідини. Після охолодження в кожну пробірку додавали 5N HCl (0,4 мл) і знову нагрівали за 130-150 °C протягом 15 хв для перетворення Se (VI) у Se (IV). Після охолодження додавали маскуючий реактив 2 мл, а згодом – 7,5N розчину аміаку (краплями) до появи жовтого забарвлення і 1N HCl (краплями) до появи рожевого забарвлення. Далі об'єм пробірок доводили до 9 мл дистильованою водою. Згодом отримували селено-діазоловий комплекс у затемненому приміщенні шляхом додаванням до проби 1 мл розчину ДАН в 0,1N HCl і витримуванням на водяній бані за 50 °C впродовж 30 хвилин. Після охолодження і додавання 5 мл гептану пробірки закривали скляними корками, а їхній вміст перемішували міксером 30 хвилин для екстракції комплексу. Коли проба відстоялася впродовж 30 хвилин,

органічний шар відділяли і вимірювали його флуоресценцію. Отримані результати порівнювали з величиною флуоресценції селенодіазолових комплексів, отриманих на основі стандартних розчинів, які містять 50, 100, 150, 200 мкг селену на 1 л води [132].

Вимірювання вмісту цинку в крові проводили за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра AAS-115. Для визначення цинку в крові зразок попередньо мінералізували методом сухого озолення. Після цього проводили кислотну екстракцію. У підготовленому семплі проводили визначення цинку методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії на приладі AAS-115 із використанням горючої суміші пропан-бутан. Метод атомно-абсорбційної спектрофотометрії базується на тому, що зразок розпилюється у полум'ї, де утворюється холодна атомна пара. Крізь неї проходять промені світла певної резонансної частоти відповідного елемента, де електронами зовнішньої оболонки поглинається частина світлового потоку, подальша інтенсивність якого визначається детектором. Порівняно з калібрувальною кривою проводили перерахунок концентрації елемента у пробі.

Метод сухої мінералізації базується на повному розкладі органічних речовин шляхом спалювання проби в муфельній печі за контрольованого температурного режиму. Цільну кров (цитратну) об'ємом 5 мл вносили у тигель. Проводили висушування: тигель із пробєю ставили у сушильну шафу за температури 70-80 °C на 2 години і при температурі 150 °C на 3 години. Далі здійснювали обвуглення: тигель зі зразком переносили на електроплиту і доводили до максимальної потужності розігріву. Пробу обвуглювали до закінчення кипіння і виділення пари, диму, не допускаючи займання та викидів. Згодом проводили мінералізацію – спалювання зразка відбувалося в муфельній печі за температури 450 °C. Мінералізація закінчувалася тоді, коли зола ставала білою або блідо-рожевою, без обвуглених частинок. Потім зразок розчиняли в 0,1N HCl і проводили фільтрування зразка у мірну колбу об'ємом 20 мл. Згодом використовували цей розчин для визначення селену на атомно-адсорбційному спектрофотометрі AAS-115 [9].

Обстеження та лікування пацієнтів з МВ здійснювали згідно з рекомендаціями уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Муковісцидоз» (Наказ МОЗ України від 15.07.2016 № 723 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при муковісцидозі") [43].

2.6 Оцінка комплаєнсу до терапії батьків дітей, хворих на муковісцидоз

Ступінь виконання лікарських рекомендацій батьками дітей, хворих на МВ, (комплаєнс до терапії) оцінювали методом інтерв'ювання з використанням анкети, яка включала 31 запитання за єдиним спеціально розробленим протоколом. Запитання анкети були розподілені на блоки: паспортна частина, фізіотерапія, панкреатичні ферменти, вітаміни та загальні запитання щодо терапії (Додаток Б) [1]. Проводилося опитування 58 батьків, діти яких хворіють на МВ.

2.7 Статистичний аналіз результатів досліджень

Статистичний аналіз проводився у середовищі для статистичних обчислень R версій 3.0.1–3.2.3. Параметри описової статистики представляли у вигляді «середнє арифметичне $\pm$ стандартне відхилення». Оцінку близькості розподілу ознак до нормального надавали шляхом інспекції квантиль-квантильних нормальних графіків. Подібність емпіричних розподілів порівнювали за допомогою критерія Колмогорова-Смірнова. Під час аналізу кореляційних зв'язків використовувався метод Пірсона та метод рангової кореляції Спірмена. Як показник сили зв'язку між порядковою та номінальною дихотомічною ознакою обчислювався поліхорний кореляційний коефіцієнт ϕ , а для оцінки зв'язку між номінальними ознаками – V-статистика Крамера. Для пошуку можливих взаємозв'язків між номінальними ознаками використовувався точний

критерій Фішера. Просте порівняння груп за відносною чи порядковою ознакою проводили за допомогою критерію Вілкоксона-Манна-Вітні.

Аналіз рівнів і динаміки вітамінів та мікроелементів проводилося із двома додатковими особливостями. По-перше, розподіли концентрацій вітамінів і мікроелементів у крові були сильно асиметричними із великим правобічним хвостом. Тому рівні вітамінів і мікроелементів перетворювали шляхом взяття натурального логарифму. Це дало змогу нормалізувати розподіл рівнів вітамінів та мікроелементів настільки, що виправданими стали навіть параметричні методи перевірки статистичних гіпотез.

Другою особливістю аналізу рівнів та динаміки вітамінів було те, що частина пацієнтів мали рівні вітамінів та мікроелементів нижче границі чутливості аналітичних методів, які використовували для їхнього вимірювання. І тоді для їхнього аналізу застосовувалися спеціальні методи, які дають змогу враховувати цю особливість. Для цього додатково підключався програмний пакет функцій censReg версії 0.5-26 [163, 168].

З метою побудови прогностичних моделей для визначення рівнів чи динаміки вітамінів А та Е застосовували метод покрокової регресії. Як критерій для порівняння моделей використовували інформаційний критерій Акаїке. Оцінкою точності отриманих моделей слугував коефіцієнт детермінації R^2 . Відповідно до загальноприйнятих рекомендацій, вважали, що за перевищення значенням R^2 порогу 0,5 модель може мати практичне використання для цілей прогнозування. Вплив вибраних під час моделювання предикторів на залежну змінну вивчали методом побудови графіків частинного ефекту.

Аналізуючи результати анкетування, вік опитуваних ділили на інтервали від 20 до 30 років, від 30 до 40 років та старше 40 років, а час спостереження – на інтервали до 5 років, від 5 до 10 років та понад 10 років. Вибір границь інтервалів ґрунтувався на компромісі між рівними розмірами інтервалів і репрезентативністю створених груп. Для обчислення кореляційних коефіцієнтів вік і час спостереження застосовували у незмінному вигляді. Конструювання інтегрованого показника комплаєнсу на основі відповідей анкети проводили

методом аналізу головних компонентів, використовуючи алгоритм нелінійної ітераційної проекції на латентні структури (Non-linear Iterative Projection On Latent Structures, NIPALS). Для отримання оцінки окремих сторін комплаєнсу, як наприклад комплаєнсу щодо фізіотерапії, комплаєнсу щодо вживання ферментних засобів, комплаєнсу щодо вітамінотерапії, а також комплаєнсу щодо загальних питань, пов'язаних з терапією, здійснювали множинний факторний аналіз (MFA). Для цього використано додатковий статистичний пакет FactoMineR.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

3.1 Клінічна характеристика пацієнтів, хворих на муковісцидоз

Для розв'язання поставлених у роботі завдань нами було обстежено 100 пацієнтів, хворих на МВ, віком від 3-х міс до 17 років 9 міс. Серед пацієнтів з МВ, залучених у дослідження, переважали діти віком 7-15 років (50 – 50 % осіб) і 15-18 років (16 – 16 % осіб). Меншими були частки дітей молодшого і раннього віку: до 1 року (8 – 8 %) осіб, 1-3 років (11 – 11 %) осіб і 3-7 років (15 – 15 %) осіб. Гендерний розподіл був майже однаковим: 51 (51%) було осіб чоловічої статі, 49 (49%) – жіночої, найбільшою кількістю хлопчиків 27 (52,9%) та дівчаток 23 (46,9%) характеризувалась група дітей шкільного віку, а найменшою діти до 1 року – 4 (7,8%) та 4 (8,2%) відповідно (рис.3.1, таб. 3.1).

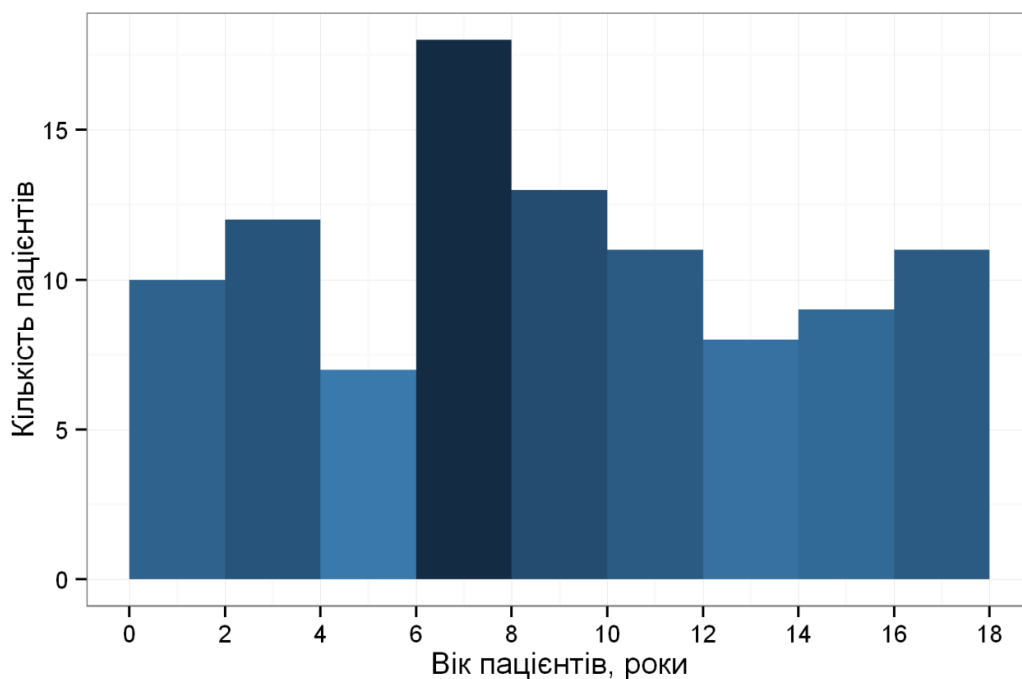


Рисунок 3.1 – Вікова структура хворих на МВ

Таблиця 3.1. Гендерно-вікова структура дітей хворих на МВ

Вік	Хлопці (N=51) n (%)	Дівчата (N= 49) n (%)	Всього (N=100) n (%); 95% CI
До 1 року	4 (7,8)	4 (8,2)	8 (8); 3,5-15,2
1-3 роки	3 (5,9)	8 (16,3)	11(11); 5,6-18,8
3-7 років	8 (15,7)	7 (14,3)	15(15); 8,6-23,5
7-15 років	27 (52,9)	23 (46,9)	50(50); 39,8-60,2
15-18 років	9 (17,7)	7 (14,3)	16(16); 9,4-24,7

Широкий спектр пацієнтів згідно вікового параметру такого мультиорганного захворювання як МВ, дозволив нам спостерігати й багатогранну клінічну картину (таб. 3.2). У нашій групі досліджуваних хворих, у пацієнтів до 1 року домінували симптоми, що свідчать про ураження респіраторного тракту у 4 (50%) хворих та його ускладнення (ЛГ і/або ХЛС) у 1 (12,5%) пацієнта. Серед дітей досліджуваної групи 1-3 роки була тенденція до збільшення частоти ураження респіраторного тракту, де у 9 (81,8%) хворих були ознаки ХОБ. У 3 (27,3%) пацієнтів були ознаки хронічного гаймориту або хронічного риніту чи хронічного риносинуситу і/або хронічного отиту. У цій віковій групі уже є пацієнти з ураженням гепатобіліарного тракту 3 (27,3%) та вторинною кардіоміопатією - 2 (18,2%) дітей.

Вікова група дошкільного віку характеризувалася подібною частотою проявів захворювання з приводу ураження респіраторного та гепатобіліарного тракту, як і попередня, проте у даній когорті є пацієнти з іншою ознакою у вигляді порушення толерантності до глюкози або ЦД пов'язаного з МВ – 3 (20,0%) хворих. У однієї (6,7%) дитини даної вікової групи спостерігався карієс.

У зв'язку із прогресуючим характером захворювання у шкільному та підлітковому віці збільшувалася частота пацієнтів з проявами ураження різних органів і систем: БОС та ХОБ – 98% та 100% хворих; хронічні гайморити або риніти чи риносинусити і/або отити – 66,0% та 87,5%; ЛГ і/або ХЛС – 10% та 18,8%; ураження гепатобіліарного тракту – 30% та 75%; порушення вуглеводного обміну – 34% та 81,3%.

Таблиця 3.2. Клінічна картина МВ у дітей різних вікових груп

Клінічна ознака	до 1 року, n (%)	1-3 роки, n (%)	3-7 років, n (%)	7-15 років, n (%)	15-18 років, n (%)
БОС та ХОБ	2 (25,0)	9 (81,8)	12 (80,0)	49 (98,0)	16 (100,0)
Хронічний гайморит або хронічний риніт або хронічний риносинусит і/або хронічний отит	2 (25,0)	3 (27,3)	4 (26,7)	33 (66,0)	14 (87,5)
ЛГ і/або ХЛС	1 (12,5)	-	-	5 (10,0)	3 (18,8)
Вторинна кардіоміопатія	-	2 (18,2)	-	3 (6,0)	-
ХГ, фіброз та цироз печінки	-	3 (27,3)	4 (26,7)	15 (30,0)	12 (75,0)
Порушена толерантність до глюкози та ЦД	-	-	3 (20,0)	17 (34,0)	13 (81,3)
Карієс	-	-	1 (6,7)	5 (10,0)	-

Оцінка стану пацієнтів з МВ, як правило, базувалася на використанні шкали Швахмана-Кульчицького [Додаток В], з приводу якої було визначено стан хворих: у 9 (9%) пацієнтів він був важким, у 18 (18%) – середньої важкості, у 27 (27%) – задовільний, у 41 (41%) – хороший, у 5 (5%) – відмінний. Додатково проведений аналіз пацієнтів за віком продемонстрував, що найкращим був стан дітей до 1 року і за шкалою трактувався як відмінний у 2 (25%) хворих та хороший у 6 (75%) дітей, найважчий – 6 (12%) дітей шкільного віку (таб. 3.3). Важкий та середньо-важкий стани пацієнтів визначали в основному панкреатична недостатність та ураження бронхіального дерева, які спостерігалися у 27 хворих (100%), проте у групі пацієнтів із задовільним, хорошим та відмінним станом теж відмічалися дані клінічні ознаки у значної кількості пацієнтів (71 (97,3%) та 70

(95,9%) відповідно), що вказує на високу поширеність згаданих проблем у хворих з МВ (98 (98%) та 97 (97%) відповідно).

Таблиця 3.3. Оцінка стану дітей з МВ різних вікових груп за шкалою Швахмана-Кульчицького

Вік	Важкість перебігу МВ за шкалою Швахмана-Кульчицького, бали*				
	1 бал, n (%)	2 бали, n (%)	3 бали, n (%)	4 бали, n (%)	5 балів, n (%)
До 1 року	-	-	-	6 (75,0)	2 (25,0)
1-3 роки	-	1 (9,1)	2 (18,2)	8 (72,7)	-
3-7 років	1 (6,7)	2 (13,3)	5 (33,3)	6 (40,0)	1 (6,7)
7-15 років	6 (12,0)	9 (18,0)	19 (38,0)	15 (30,0)	1 (2,0)
15-18 років	2 (12,5)	6 (37,5)	1 (6,2)	6 (37,5)	1 (6,2)
Примітка* –відповідність балів до шкали Швахмана-Кульчицького: 5 балів – відмінний стан пацієнта (86-100 балів), 4 – хороший (71-85 балів), 3 – задовільний (56-70 балів), 2 – середньої важкості (41-55 балів), 1– важкий (40 балів і менше).					

Проблеми ЛОР-органів у вигляді хронічного гаймориту або хронічного риніту чи хронічного риносинуситу і/або хронічного отиту діагностувалися у групі пацієнтів з важким та середньо-важким станом частіше на 20,3%, ніж у групі пацієнтів із задовільним, хорошим та відмінними станами 19 (70,4%) проти 37 (50,7%) з поширеністю даних уражень у 56 (56%) хворих з МВ.

Встановлено, що важкість стану пацієнтів з МВ визначають такі прояви хвороби як: ХГ, фіброз та цироз печінки і порушена толерантність до глюкози та ЦД пов'язаний з МВ. Частіше вони зустрічаються при важкому стані хворих на МВ, ніж при легшому – 12 (44,4%) та 14 (51,9%) проти 22 (30,1%) та 19 (26,0%). Поширеність даних ознак у обстежених нами пацієнтів з МВ становить 34 (34%) та 33 (33%) відповідно (таб. 3.4).

Таблиця 3.4. Клінічні ознаки та оцінка стану дітей з МВ за шкалою Швахмана-Кульчицького

Клінічна ознака	Важкий та середньо-важкий стан (N=27) n (%); 95% CI	Задовільний, хороший та відмінний стан (N=73) n (%); 95% CI	Всього (N=100) n (%); 95% CI
Панкреатична недостатність	27 (100); 87,2-100	71 (97,3); 90,5-99,7	98 (98); 93,0-99,8
ХОБ та БОС	27 (100); 87,2-100	70 (95,9); 88,5-99,1	97 (97); 91,5-99,4
ЛГ	2 (7,4); 0,9-24,3	4 (5,5); 1,5-13,4	6 (6); 2,2-12,6
Хронічний гайморит або хронічний риніт або хронічний риносинусит і/або хронічний отит	19 (70,4); 49,8-86,2	37 (50,7); 38,7-62,6	56 (56); 45,7-65,9
ХГ, фіброз та цироз печінки	12 (44,4); 25,5-64,7	22 (30,1); 19,9-42,0	34 (34); 24,8-44,2
Порушена толерантність до глюкози та ЦД	14 (51,9); 31,9-71,3	19 (26,0); 16,5-37,6	33 (33); 23,9-43,1
Вторинна кардіоміопатія	4 (14,8); 4,2-33,7	1 (1,4); 0-7,4	5 (5); 1,6-11,3

При огляді пацієнта з МВ чільне місце належить оцінці фізичного розвитку, яку визначають на основі антропометричних даних (вага, зріст). Дані параметри заносять у відповідні карти росту або таблиці чи підставляють у формули (ваго-ростовий індекс, індексу маси тіла чи оцінки методом стандартних сигмальних відхилень).

НС пацієнтів характеризували за допомогою ІМТ за методом стандартних сигмальних відхилень, який у 14 (14%) хворих був нижче «-3», що інтерпретується як дуже виснажений стан. У 6 (6%) пацієнтів цей показник був менше «-3»-«-2», що є індикатором виснаження, 26 (26%) пацієнтів мали «-2»-«-1» та 54 (54%) хворих «-1»-«більше 0» – трактується як норма. Проаналізовано

залежність ІМТ із оцінкою важкості стану хворих за шкалою Швахмана-Кульчицького і встановлено слабку кореляцію ($\rho=0,196$; $p=0,00909$) серед когорти досліджуваних пацієнтів.

Проведено аналіз залежностей між мутаціями гену ТРБМ та фізичного розвитком пацієнтів, де не виявлено закономірностей (таб. 3.5).

Таблиця 3.5. Аналіз мутацій гену CFTR та ІМТ у дітей з МВ

Спектр мутацій гену CFTR	Нижче «-3», (n=14)	«-3»-«-2», (n=6)	«-2»-«-1», (n=26)	«-1»-«більше 0», (n=54)
F508del/F508del, (n=32)	3 (21,4)	3 (50,0)	11 (42,3)	15 (27,7)
F508del/i+ F508del/x, (n=57)	10 (71,5)	3 (50,0)	11 (42,3)	34 (63)
x/x,(n=11)	1 (7,1)	-	4 (15,4)	5 (9,3)

Перебіг МВ у пацієнтів з гіршим НС частіше ускладнювався ХОБ ($r_s=-0,21$; $p=0,005$), фіброзом печінки ($r_s=-0,17$; $p=0,02$) і портальною гіпертензією ($r_s=-0,21$; $p=0,004$) (таб. 3.4, 3.6). Діти з низькими показниками ІМТ також частіше потребували стаціонарного лікування ($r_s=-0,20$; $p=0,008$).

Таблиця 3.6. ІМТ у дітей з МВ та генетично-детермінованим ураженням печінки та підшлункової залози

ІМТ, SDS	ХГ, фіброз та цироз печінки та портальна гіпертензія, n (%); 95% CI	ФЕ-1, мкг/г, (n=80) $\bar{x}$; 95% CI	Порушена толерантність до глюкози та ЦД, n (%); 95% CI
Нижче «-3», (n=14)	6 (42,8); 17,7-71,1	69,3; 5,8-132,7	8 (57,2); 28,9-82,3
«-3»-«-2», (n=6)	1 (16,7); 0,4-64,1	34,8; 0-108,6	3 (50,0); 11,8-88,2
«-2»-«-1», (n=26)	7 (26,9); 11,6-47,8	57,8; 12,4-103,3	4 (15,4); 4,4-34,9
«-1» - «більше «0», (n=54)	20 (37,0) 17,7-71,1	39,0; 0-155,4	18 (54,5); 0,2-59,2

Знайдено слабкий кореляційний зв'язок ІМТ з кількістю еритроцитів у периферичній крові ($\rho=0,15$; $p=0,048$), рівнем гемоглобіну ($\rho=0,23$; $p=0,0017$), альбуміну ($\rho=0,21$; $p=0,0063$) та слабкий зворотний зв'язок із кількістю лейкоцитів ($\rho=-0,15$; $p=0,048$), ШОЕ ($\rho=-0,28$; $p=0,00018$), загальним вмістом білірубіну ($\rho=-0,39$; $p=0,029$), γ -ГТ ($\rho=-0,21$; $p=0,0063$) та рівнем γ -глобулінів ($\rho=-0,22$; $p=0,0064$).

3.2. Оцінка респіраторної патології у хворих на муковісцидоз

Домінуючим синдромом у більшості пацієнтів з МВ та патологією дихальної системи у 97 (97%) дітей був БОС. З віком у хворого він прогресував та згодом набував хронічного характеру, що в подальшому призводило до деформації бронхів та бронхоектазів – 77 (77 %) дітей. Внаслідок хронічної гіпоксії у 88 (88%) хворих спостерігалися такі симптоми як «барабанні палички»

і «годинникові скельця». При домінуванні синдрому емфіземи легень у 15 (15%) дітей зафіксована бочкоподібна грудна клітка. Виміри її обводу в динаміці були критеріями ефективності терапії. У 37 (37%) дітей спостерігався періоральний та акроціаноз під час періодів загострення ХОБ, у 97% випадків це зафіксовано при поступленні в стаціонар. Пульсоксиметрія проводилась усім учасникам дослідження: показники сатурації 96% - 99% зафіксовано у 79 (79%) хворих, 90-95% – 12 (12%) та нижче 90% – 9 (9%). Останнім 2-ом групам пацієнтів призначалися оксигенотерапія.

У 71 (71%) хворого захворювання дебютувало із кашлю, який був різного характеру: коклюшеподібний, сухий, малопродуктивний та задишки у 17 (23,9%) пацієнтів.

У процесі спостереження у 3 (3%) хворих відбулися ускладнення у вигляді ателектазу, 1 (1%) хворий мав пневмоторакс та у 1 (1%) пацієнта зафіксовано кровохаркання. В тракті дослідження 2 (2%) дітей померло через важке уражень легень у віці 12 та 15 років внаслідок множинних бронхоектазів, фіброзу легень та хронічної дихальної недостатності III ступеня.

На основі результатів анамнестичних даних, загального огляду, бактеріологічних та інструментальних методів обстеження, пацієнтів було поділено на дві групи: I – хворі із БОС чи його рецидивом; II – хворі із ХОБ. До I групи увійшло 9 хворих (9 %), а до II – 88 (88 %). ЛГ спостерігалася у 6 хворих із ХОБ (пацієнти II групи). Пацієнти I групи мали легший перебіг хвороби, ніж пацієнти II групи ($p=0,00086$, оцінка важкості проводилася за шкалою Швахмана-Кульчицького). Для I групи середній бал становив $4,22 \pm 0,44$, для II – $3,06 \pm 1,02$), пацієнти були істотно молодшими за віком ($p=0,000019$, середній вік I групи $1,80 \pm 1,77$, а II – $9,79 \pm 5,02$), у них спостерігався нижчий вміст γ -глобулінів ($p=0,010$, середній рівень γ -глобулінів у I групі становив $13,03 \pm 3,10$, а у II – $19,56 \pm 5,31$).

Досліджено параклінічні параметри у названих групах: загальний білок крові ($p=0,0016$), його середній рівень у I групі становив $64,96 \pm 2,61$, тоді як у II – $70,67 \pm 5,18$; гемоглобін ($p=0,028$), середній рівень для I групи – $104,22 \pm 14,87$,

для II групи – $114,81 \pm 9,86$; АЛТ ($p=0,00087$), середній рівень АЛТ в I групі – $49,33 \pm 16,78$, а в II – $29,21 \pm 27,95$; АСТ ($p=0,00026$), середній рівень АСТ у пацієнтів I групи – $52,67 \pm 13,09$, а у II – $34,84 \pm 30,47$; лейкоцитити ($p=0,0373$), середня кількість лейкоцитів у дітей I групи – $9,18 \times 10^9 \pm 2,42 \times 10^9$, а у II групі – $7,51 \times 10^9 \pm 2,41 \times 10^9$.

У хворих I групи не діагностовано ХГ, тоді як у II групі дана патологія проявлялася у 37,5 % осіб ($p=0,027$). У I групі пацієнтів не зафіксовано дітей з хронічною колонізацією *Pseudomonas aeruginosa*, в той час як у групі II інфіковано цією бактерією 61 % хворих ($p=0,00041$). У пацієнтів I групи рідше виявляють *Staphylococcus aureus* як хронічну інфекцію (11 % проти 76 % у групі II, $p=0,00024$) і частіше як інтермітуючу (44 % vs 2 % у групі II, $p=0,00046$).

Оцінкою даних результатів бактеріологічного дослідження хворих на МВ ($n=100$) встановлено: у 7 % пацієнтів не виявлено патогенної мікрофлори, у 26 % – спостерігали колонізацію одним видом мікроорганізмів, у 61 % – двома, а у 6 % – трьома видами (таб. 3.7).

Таблиця 3.7. Розподіл патогенної мікрофлори із верхніх дихальних шляхів у хворих на МВ

Патогенна мікрофлора	Кількість випадків	
	Інтермітуюча колонізація	Хронічна колонізація
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	69
MRSA	1	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21	56
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	1
Гриби роду <i>Aspergillus</i>	3	1

У всіх вікових групах дітей з МВ домінували дві патогенні бактерії – *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* (таб. 3.8).

Таблиця 3.8. Колонізації бактеріями респіраторного тракту у дітей з МВ різних вікових груп

Наявність бактеріальної колонізації (інтермітуючий +хронічний висіви)	до 1 року	1-3 роки	3-7 років	7-15 років	15-18 років
<i>Haemophilus influenzae</i> , (n=5)	-	1 (9,1)	2 (13,3)	1 (2,0)	1 (6,3)
<i>Staphylococcus aureus</i> , (n=75)	5 (62,5)	7 (63,6)	11 (73,3)	38 (76,0)	14 (87,5)
MRSA, (n=3)	-	-	-	3 (6,0)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , (n=77)	2 (25,0)	8 (72,7)	10 (66,7)	43 (86,0)	14 (87,5)
<i>Burkholderia Cepacia</i> , (n=1)	-	-	-	1 (2,0)	-
<i>Aspergillus spp.</i> , (n=4)	-	-	-	1 (2,0)	3 (18,8)

Спірометричні параметри у вигляді показників ОФВ₁ і ФЖЄЛ оцінювали у 72 хворих, із них у 38 (52,8 %) – двічі. Отримані дані корелювали з ІМТ (відповідно $r_s=0,27$; $p=0,003$ та $r_s=0,31$; $p=0,0005$), що вказує на тісний взаємозв'язок між НС і функцією дихальної системи у пацієнтів з МВ.

Під час першого спостереження пацієнтів ОФВ₁ становив $75,9 \% \pm 29,1 \%$, ФЖЄЛ – $70,9 \% \pm 27,1 \%$. Коефіцієнт кореляції між вказаними показниками виявився $r=0,957$, що свідчить про тісний зв'язок між ними, тому надалі досліджувалися лише зв'язки між клінічними характеристиками пацієнтів та спірометричним параметром ФЖЄЛ.

Знайдено кореляцію середньої сили між важкістю захворювання за шкалою Швахмана-Кульчицького та ФЖЄЛ ($\rho=0,430$; $p=8,38 \times 10^{-7}$) (рис.3.2).

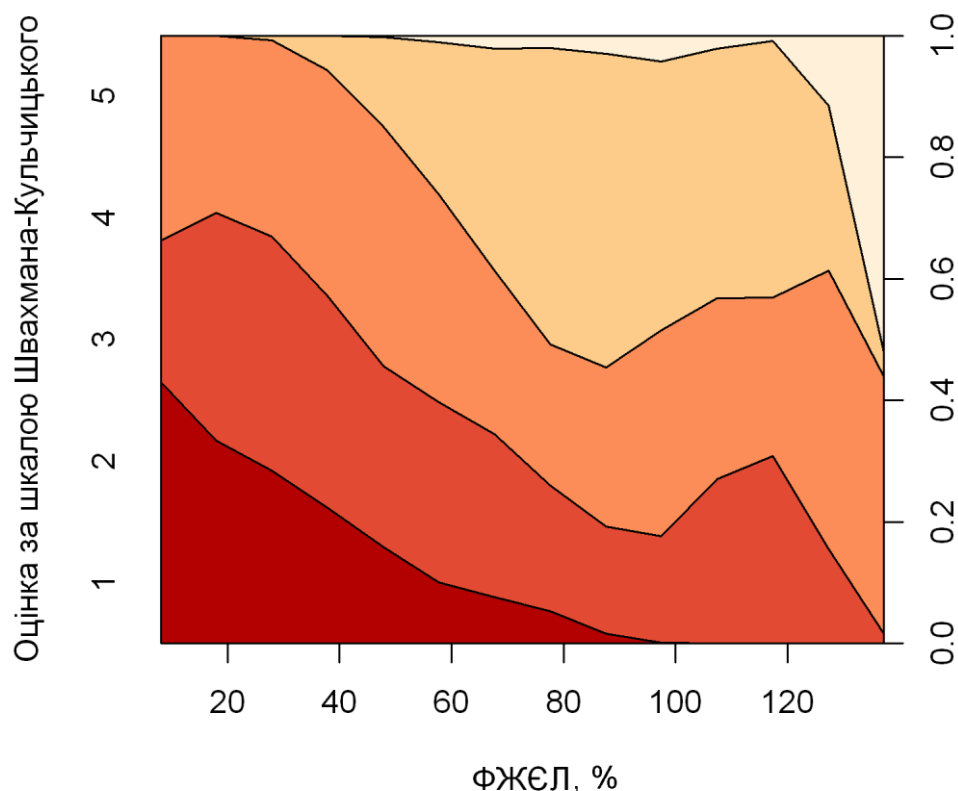


Рисунок 3.2 – Взаємозв'язок між ступенем важкості захворювання та спірометричним показником ФЖЄЛ

Низькі значення ФЖЄЛ пов'язані зі супутніми патологіями, такими як ЛГ ($p=0,038$), хронічна колонізація *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0,015$), фіброз печінки ($p=0,002$), портальна гіпертензія ($p=0,0014$) та порушена толерантність до глюкози ($p=0,01737$).

Проаналізувавши бактерійний пейзаж пацієнтів з МВ щодо функції та стану легеневої тканини, можна зробити висновок про те, що пацієнти колонізовані бактерією *Haemophilus influenza* мали кращі параметри (ОФВ₁ 100%, ФЖЄЛ 97,7 %, $n=5$, шкала Брасфілда 7,7 бали). Гіршими були показники у пацієнтів з бактеріями, інфікування якими проградієнтно погіршує стан легень та прогноз – MRSA та *Aspergillus spp.* (ОФВ₁ 68,3%, ФЖЄЛ 64%, $n=3$, шкала Брасфілда 9,5 бали та ОФВ₁ 64%, ФЖЄЛ 57 %, $n=4$, шкала Брасфілда 13,3 бали). Колонізація респіраторно тракту *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* зустрічалась у $\frac{3}{4}$ пацієнтів з МВ і результати обстежень при цих бактеріях теж були зниженими (ОФВ₁ 76,6%,

ФЖЄЛ 71,9 %, n=75, шкала Брасфілда 9,1 бали) та ОФВ₁ 73,3%, ФЖЄЛ 67,9 %, n=77, шкала Брасфілда 9,2 бали) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9. Інструментальні показники досліджень дихальної системи в залежності від колонізації бактеріями респіраторного тракту у дітей з МВ

Наявність бактеріальної колонізації (інтермітуюча + хронічна колонізації)	ОФВ ₁ ,% $\bar{x}$; 95% CI	ФЖЄЛ,% $\bar{x}$; 95% CI	Шкала Брасфілд, бали $\bar{x}$; 95% CI
Haemophilus influenzae, (n=5)	100,0; 17,6-182,4	97,7; 23,4-172,0	7,7; 0-18,9
Staphylococcus aureus, (n=75)	76,6; 69,5-84,2	71,9; 65,3-78,5	9,1; 8,1-10,1
MRSA, (n=3)	68,3; 0-164,4	64,0; 0-141,5	9,5; 0-25;
Pseudomonas aeruginosa, (n=77)	73,3; 66,0-80,5	67,9; 61,4-74,3	9,2; 8,2-10,1
Aspergillus spp., (n=4)	64,0; 41,2-86,8	57,0; 34,9-79,1	13,3; 0-25

Проаналізувавши кореляцію між ФЖЄЛ та ІМТ, виявлено, що вона є суттєвою ($\rho=0,27$; $p=0,00250$), аналогічний зв'язок зафіксовано і з параметром ОФВ₁ – $\rho=0,31$ ($p=0,00047$) (таб.3.10).

Таблиця 3.10. Інструментальні показники досліджень дихальної системи у дітей з МВ в залежності від ІМТ

ІМТ, SDS	ОФВ ₁ ,% $\bar{x}$; 95% CI	ФЖЄЛ,% $\bar{x}$; 95% CI	Шкала Брасфілд, бали $\bar{x}$; 95% CI
Нижче «-3», (n=14)	46,6; 27,1-66,2	43,9; 25,7-62,1	11,1; 7,6-14,5
«-3»-«-2», (n=6)	78,5; 15,3-141,7	68,8; 11,5-126,0	10,7; 5,8-15,6
«-2»-«-1», (n=26)	79,7; 68,7-90,7	74,2; 64,8-83,5	9,5; 8,2-10,7
«-1»-«більше 0», (n=54)	98,0; 81,2-114,7	93,9; 68,9-118,9	5,5; 4,5-6,5

Спірометричні характеристики, отримані під час другого вимірювання, дають змогу проаналізувати їхню динаміку. Зокрема, ФЖЄЛ знизився у 37 пацієнтів, а підвищився лише у 8. Середнє зменшення ФЖЄЛ становило 16,9 %. ОФВ₁ зменшився у 30 дітей, підвищився у 11 та не змінився у 4-ох хворих. Середнє зменшення ОФВ₁ становило 16,5%. Коефіцієнт кореляції між динамікою ФЖЄЛ та ОФВ₁ залишався високим ($r=0,912$), тому надалі досліджували динаміку лише одного спірометричного показника.

Проведений пошук залежності динаміки спірометричних показників від клінічних і параклінічних характеристик виявив лише один впливовий фактор – вміст селену ($p=0,334$; $p=0,0302$) (рис. 3.3).

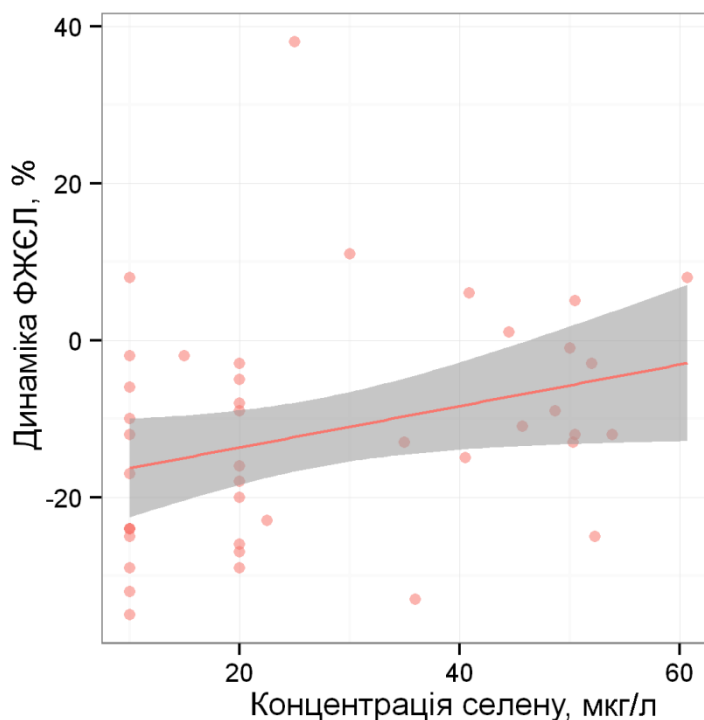


Рисунок 3.3 – Взаємозв'язок між динамікою спірометричного показника ФЖЄЛ і концентрацією селену в сироватці крові пацієнтів із МВ

Важкість легеневих уражень за даними рентгенографії ОГК у 74 хворих оцінювалась за шкалою Брасфілд [78, 165, 173]. Одержані дані були в межах від 7 до 22 балів. Середня значення за названою шкалою становила $16,27 \pm 3,61$. Встановлено сильну кореляція між важкістю перебігу МВ за шкалою Швахмана-Кульчицького та важкістю легеневих уражень ($\rho=0,592$; $p=3,47 \times 10^{-8}$).

Виявлено, що пацієнти із хронічною колонізацією *Pseudomonas aeruginosa* мають статистично значимо важчі ураження легень ($p=0,0020$) (рис. 3.4).

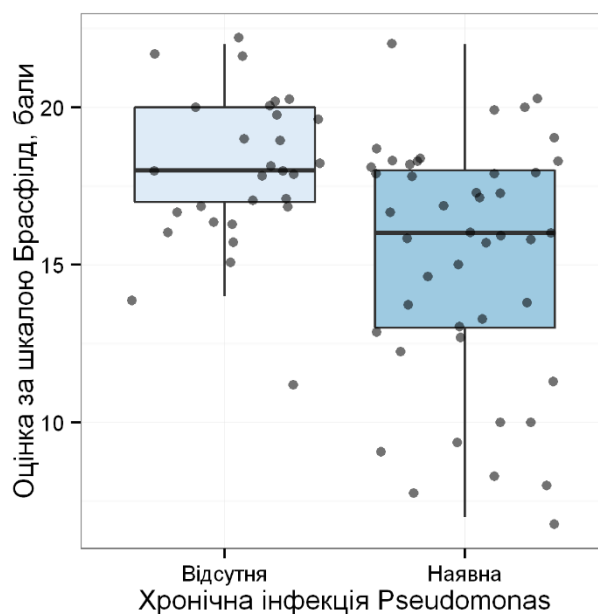


Рисунок 3.4 – Зв'язок між ступенем ураження респіраторного тракту (шкала Брасфілд) і наявністю/ відсутністю хронічної колонізації *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з МВ

Троє пацієнтів із хронічним легенеvim серцем мали достатньо низькі показники за шкалою Брасфілд (8, 9 і 13 балів відповідно), що виявилось достатнім для ствердження статистичної значимості даного факту ($p=0,013$). Знайдено помірну від'ємну кореляцію між ступенем ураження легень і віком ($r=-0,31$; $p=0,0066$) пацієнтів, тобто у старших дітей обсяг уражень був більший, що є наслідком прогресуючого характеру перебігу хвороби (рис. 3.5).

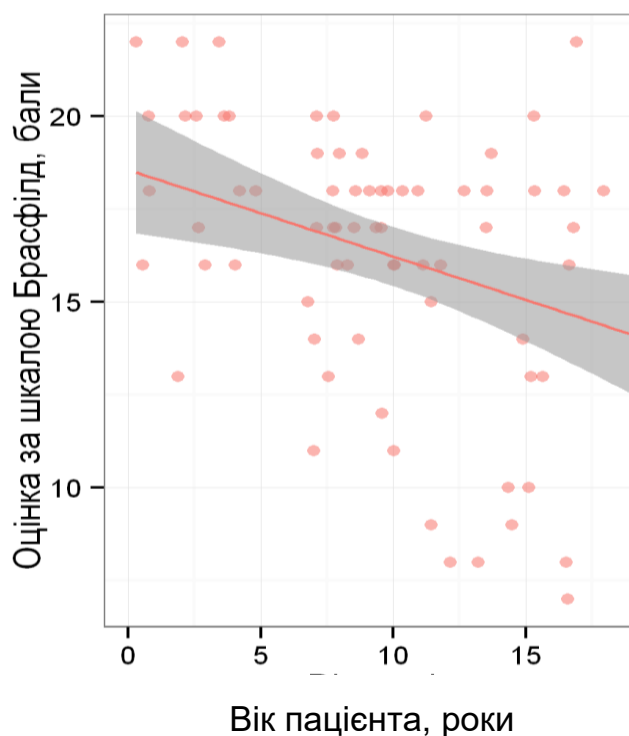


Рисунок 3.5 – Зв'язок між ступенем ураження респіраторного тракту (шкала Брасфілд) і віком пацієнтів

3.3 Синдром мальабсорбції та холестазу у хворих на муковісцидоз

Домінуючим порушенням функціонування системи травлення був синдромом мальабсорбції, який спостерігався у 75 (75%) пацієнтів, синдром холестазу – у 34 (34%). При цьому у дітей періодично спостерігалися наступні симптоми: у 67 (89,3%) пацієнтів – стеаторея, у 20 (26,7%) – здуття живота, а у 5 (6,7%) – дискомфорт у абдомінальній ділянці.

Дебют захворювання із кишковими симптомами зафіксовано у 55 хворих, серед них 15 (27%) пацієнтів мали «вовчий» апетит. БЕН різного ступеня важкості спостерігалась у 49 (89%) хворих, стеаторея – 54 (98%) дітей, меконіальний ілеус – 4 (7,3%) хворих, анемія важкого ступеня – у 3 (5,5%) пацієнтів.

Усі учасники дослідження з метою зменшення стеатореї, запобігання зниженню відживи та нутрієнтів, здовження тривалості розвитку ураження

гепатобіліарної системи отримували препарати панкреатичних ферментів та урсодезоксихолевої кислоти.

Стан екзокринної функції підшлункової залози оцінювали за рівнем активності ФЕ-1, що зафіксовано у 80 пацієнтів. Її показники в межах 100-200 мкг/г вказують на легкий ступінь ПН, 50-100 мкг/г – середній, менше 50 мкг/г – важкий [80]. Нормальну активність ФЕ-1 спостерігали у 8 (10 %) пацієнтів з МВ, легкий ступінь ПН – у 10 (12,5 %), середній – у 2 (2,5 %), а важкий – у 60 (75 %). Отже, 90 % пацієнтів мали лабораторно підтверджене порушення зовнішньої секреції підшлункової залози, а у 75 % хворих спостерігалось ураження важкого ступеня. Проаналізовано ступінь ПН у дітей з МВ у вікових групах: найважчий ступінь був у дітей шкільного віку 37 (88,3%), а норму та легкий ступінь спостерігали у групах до 1 року та 3-7 років відповідно 3 (50%) та 4 (44%) відповідно (табл. 3.11).

Таблиця 3.11. Рівні активностей фекальної еластази-1 у дітей з МВ різних вікових груп

ФЕ-1, мкг/г (n=80)	до 1 року	1-3 роки	3-7 років	7-15 років	15-18 років
<50, (n=60)	1 (16,7)	6 (75,0)	5 (55,6)	37 (88,3)	11 (73,3)
50-100, (n=2)	-	-	-	1 (2,3)	1 (6,7)
100-200, (n=10)	2 (33,3)	2 (25,0)	4 (44,4)	2 (4,7)	-
>200, (n=8)	3 (50,0)	-	-	2 (4,7)	3 (20,0)

Параметр ІМТ у дітей з МВ слабо корелював із рівнями активності ФЕ-1 ($\rho=-0,182$; $p=0,01447$) (таб. 3.12).

Таблиця 3.12. ІМТ в залежності від ступеня панкреатичної недостатності у дітей з МВ

ІМТ, SDS	ФЕ-1, мкг/г <50, n (%)	ФЕ-1, мкг/г 50-100, n (%)	ФЕ-1, мкг/г 100-200, n (%)	ФЕ-1, мкг/г >200, n (%)
Нижче «-3»	7 (11,5)	1 (50,0)	2 (20,0)	2 (25,0)
«-3»-«-2»	4 (6,6)	-	1 (10,0)	-
«-2»-«-1»	16 (26,2)	-	4 (40,0)	2 (25,0)
«-1»-« більше «0»	33 (55,7)	1 (50,0)	3(30,0)	4 (50)

Діагнози ХГ, фіброзу печінки, цирозу печінки, холелітіазу встановлювали на основі анамнезу захворювання, даних загального огляду та результатів параклінічних методів обстеження. Діагностовано ХГ у 25 (25%) хворих, фіброз печінки – у 6 (24%), цироз печінки – у 3 (12%), холелітіаз – у 2 (8%). Загалом, патологію печінки і жовчних ходів спостерігали у 34 (34 %) пацієнтів серед усіх хворих на МВ.

З метою оцінки синдрому холестазу визначено загальний білірубін, γ -ГТ і ЛФ. Вміст загального білірубіну проаналізовано у 25 пацієнтів, середній його рівень становив 8,60 мкмоль/л. Перевищення норми спостерігалось у 2 пацієнтів. Рівень γ -ГТ визначався у 97 дітей, середній його рівень становив 20,0 МО/л. Підвищену концентрацію γ -ГТ виявлено у 8 хворих. Вміст ЛФ проаналізовано у 99 осіб, середнє значення було 552,1 МО/л. Понаднормовий рівень ЛФ виявлено у 42 пацієнтів.

Вищі показники загального білірубіну спостерігали у хворих із хронічною колонізацією *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0,024$), ХГ ($p=0,026$) та ЦД, пов'язаним з МВ ($p=0,02$), дітей старшого віку ($p=0,43$; $p=0,016$) та у пацієнтів із низьким НС ($r_{\text{ІМТ}}=-0,39$; $p=0,0288$). Низькі рівні загального білірубіну ($r=-0,47$; $p=0,0099$) асоціювалися із високим вмістом альбумінів.

Високі рівні γ -ГТ спостерігали у хворих із важчим перебігом (оцінка за шкалою Швахмана-Кульчицького) МВ, про що свідчить від'ємний знак кореляційного коефіцієнта ($r=-0,23$; $p=0,0025$). Висока концентрація γ -ГТ добре узгоджувалася з діагнозом "ХГ" ($p=0,00069$) і синдромом портальної гіпертензії ($p=0,040$).

Підвищена ЛФ корелювала із наявністю фіброзу печінки ($p=0,00099$) та синдрому портальної гіпертензії ($p=0,0027$). Вищі показники ЛФ частіше спостерігали під час ремісії ХОБ, ніж під час загострення захворювання ($p=0,00010$) та під час амбулаторного лікування порівняно зі стаціонарним ($p=0,01$). Однак, зв'язку рівнів ЛФ із днем стаціонарного лікування не виявлено ($r=-0,049$; $p=0,65$).

3.4. Молекулярно-генетичні дослідження мутацій гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу

У досліджуваній групі пацієнтів ДНК-аналізом гена ТРБМ визначено 17 мутацій: F508del, 2184insA, N1303K, G542X, CFTR dele2,3(21kb), W1282x, 2183AA-G, R347H, R553X, 1898+1G-A, 3849+10kbC/T, L 257G, 5T, 185+1G→T, 3272-11A>G, 621+1G, V1001_11005del. Проведено аналіз їх частот: F508del зустрічалася найчастіше і становила 60,5% усіх алелей, далі вагому когорту становили 2184insA – 10,0%, неідентифіковані мутації – 7%, N1303K – 6%, G542X – 3,5%, CFTR dele2,3(21kb) – 2,5%, 1898+1G-A – 2%, 3849+ 10kbC/T – 1,5%, W1282x – 1,5%, R347H – 1%, 3272-11A>G – 1%, інші (2183AA-G, R553X, L 257G, 5T, 185+1G→T, 621+1G, V1001_11005del) – 0,5% (табл. 3.13).

Таблиця 3.13. Аналіз частоти мутацій гена ТРБМ

Мутація гена ТРБМ	Кількість виявлених алелей	Частота, %
F508del	121	60,5
2184insA	20	10,0
N1303K	12	6,0
G542X	7	3,5
CFTR dele2,3(21kb)	5	2,5
1898+1G-A	4	2,0
W1282x	3	1,5
3849+ 10kbC/T	3	1,5
R347H	2	1,0
3272-11A>G	2	1,0
2183AA-G	1	0,5
R553X	1	0,5
L 257G	1	0,5
5T	1	0,5
185+1G→T	1	0,5
621+1G	1	0,5
V1001_l1005del	1	0,5
неідентифіковані	14	7,0

За генотипами когорти досліджуваних пацієнтів поділена на чотири групи: I – F508del/F508del, II – F508del/інша мутація (крім F508del), III – F508del/x (де x – неідентифікована мутація), IV – x/x (де x – ідентифіковані мутації, проте відмінні від

F508del). Встановлено, що до I групи можна віднести 32 % пацієнтів, до II – 43 %, III – 14 % і IV – 11 % хворих. Мутація гена ТРБМ F508del (делеція фенілаланіну у 508 положенні), яка відноситься до групи «важких» мутацій по відношенню щодо функції підшлункової залози, виявлена у 89% пацієнтів. Це підтверджується найнижчими показниками рівнів ФЕ-1 у пацієнтів-гомозигот за F508del (19,4 [2,8; 35,9] мкг/г, n=32) і найвищими у групі пацієнтів з неідентифікованими мутаціями x/x (114,9 [5,2; 224,6] мкг/г, n=11) (табл. 3.5). Окрім цього, дана мутація є «мажорною», оскільки вона є найпоширенішою мутацією серед європейців [68].

За результатами нашого дослідження на порушення ендокринної функції підшлункової залози вагомий вплив мають мутації, які нам не вдалося ідентифікувати у хворих з МВ: у пацієнтів IV групи порушена толерантність до глюкози та ЦД, пов'язаний з МВ зустрічався у 45,5% випадків. У III групі – ЦД, пов'язаний з МВ, спостерігався частіше (28,6 % пацієнтів), ніж в інших групах, де була наявна мутація F808del (від 3,2 до 9,1 % у пацієнтів інших груп; p=0,03) (таб. 3.14, рис. 3.6).

Таблиця 3.14. Аналіз мутацій гену CFTR із генетично-детермінованими ураженнями гепатобіліарної системи та підшлункової залози у дітей з МВ

Спектр мутацій гену CFTR	ХГ, фіброз, цироз печінки n (%); 95% CI	ФЕ-1, мкг/г (n=80) $\bar{x}$; 95% CI	Порушена толерантність до глюкози та ЦД n (%); 95% CI
F508del/F508del, (I група), (n=32)	11 (34,4); 18,6-53,2	19,4; 2,8-35,9	11 (34,4); 18,6-53,2
F508del/i+ F508del/x, (II та III групи), (n=57)	19 (33,3); 21,4-47,1	58,2; 27,7-88,8	17 (29,8); 18,4-43,4
x/x, (IV група), (n=11)	4 (36,4); 10,9-69,2	114,9; 5,2-224,6	5 (45,5); 16,7-76,6

У сформованих генетичних групах пацієнтів також виявлено нерівномірний розподіл ризику таких проявів МВ, як ХГ, фіброз та цироз печінки. Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок про найбільший вплив неідентифікованих мутацій на формування гепатобіліарних уражень при МВ. У IV групі зафіксовано 36,4% випадків, в інших — 34,4% та 33,3% відповідно. Серед 11 дітей із IV групи двом (18,2 %) встановлено діагноз цироз печінки, тоді як в інших групах був лише по 1 (3 %) випадку цирозу ($p=0,03$). Згадані двоє пацієнтів із IV групи мали ускладнення у вигляді портальної гіпертензії, в інших групах було лише 3 таких випадки (усі пацієнти з I групи; $p=0,03$).

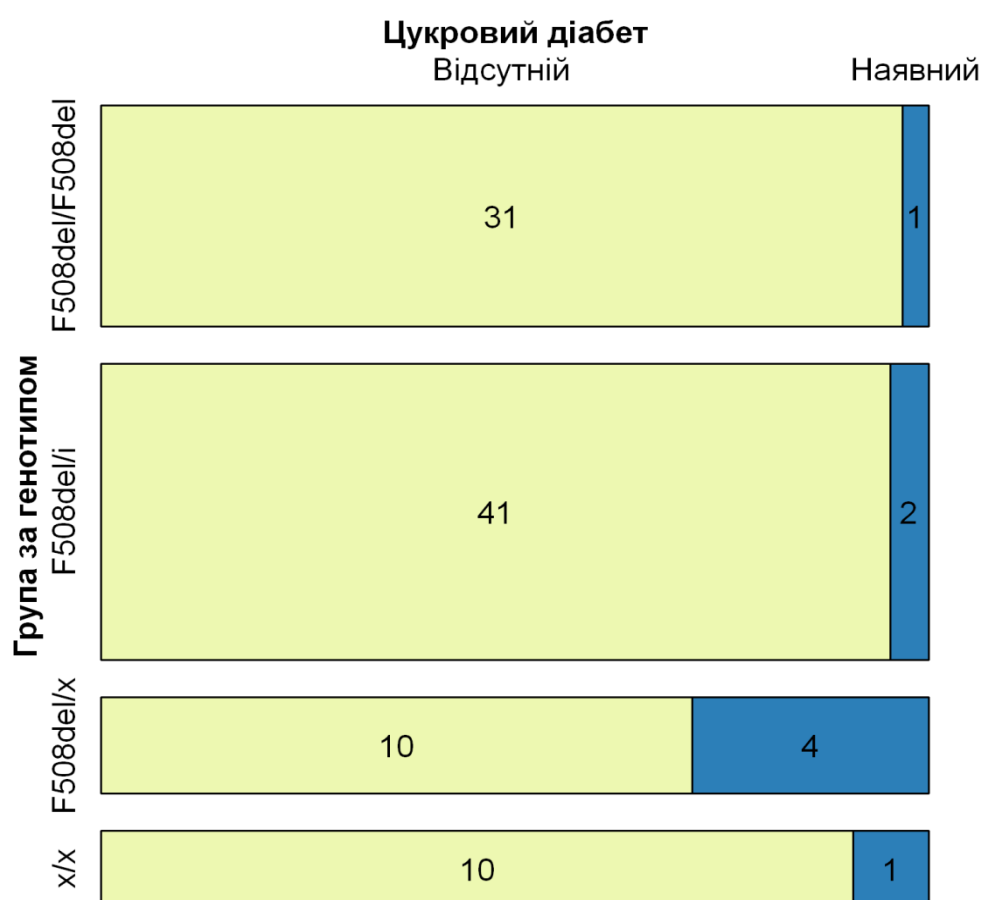


Рисунок 3.6 – Випадки ЦД, зумовленого МВ, у групах пацієнтів за генотипами

На основі проаналізованих даних генетичних груп пацієнтів, можна зробити висновок про те, що закономірностей зв'язку між мутаціями гена ТРБМ та фізичним розвитком у досліджуваних пацієнтів не виявлено (таб. 3.15).

Таблиця 3.15. Аналіз мутацій гена ТРБМ і показників фізичного розвитку у дітей з МВ

Спектр мутацій гена ТРБМ	Нижче «-3», (n=14)	«-3»-«-2», (n=6)	«-2»-«-1», (n=26)	«-1»-«більше «0», (n=54)
F508del/F508del, (n=32)	3 (21,4)	3 (50,0)	11 (42,3)	15 (27,8)
F508del/i+ F508del/x, (n=57)	10 (71,5)	3 (50,0)	11 (42,3)	33 (61,1)
x/x, (n=11)	1 (7,1)	-	4 (15,4)	6 (11,2)

Аналогічно не знайдено закономірності між мутаціями гена ТРБМ і станом респіраторного тракту у дітей з МВ (таб. 3.16).

Таблиця 3.16. Аналіз мутацій гена ТРБМ і стан респіраторного тракту у дітей з МВ

Спектр мутацій гена ТРБМ	ОФВ ₁ ,% $\bar{x}$; 95% CI	ФЖЄЛ,% $\bar{x}$; 95% CI	Шкала Брасфілд, бали $\bar{x}$; 95% CI
F508del/F508del,(n=32)	78,9; 68,7-89,1	72,6; 62,9-82,3	8,5; 6,7-10,0
F508del/i+F508del/x, (n=57)	75,3; 65,6-85,1	71,3; 62,0-80,6	8,7; 7,5-9,8
x/x, (n=11)	73,3; 36,3-110,3	67,7; 36,4-99,0	9,5; 6,6-12,4

Аналізуючи генотипи ТРБМ і їх асоціації з фенотиповими проявами у хворих з МВ, необхідно враховувати можливість впливу інших факторів, зокрема генів-модифікаторів [74, 77, 143, 164]. У нашому дослідженні про це свідчить той факт, коли незважаючи на однакову мутацію гена ТРБМ, у

пацієнтів з МВ, навіть в межах однієї сім'ї (сібси), був різний клінічний перебіг захворювання. У дівчинки М., 10 років, хворої на МВ з мутацією F508del/x проводилися планові госпіталізації в стаціонар, через неважкі загострення ХОБ, спостерігалися задовільна віджива, цироз печінки із ускладненнями у вигляді варикозного розширення вен стравоходу та синдром гіперспленізму. У її старшого брата, котрий помер у 9 місячному віці, відмічався дуже важкий перебіг МВ, зумовлений ураженням респіраторного тракту. Старша сестра дівчинки померла у віці 14 років через важку кахексію. В усіх трьох дітей із однієї сім'ї та однаковою мутацією гена ТРБМ F508del/x спостерігалися різні клінічні картини захворювання.

3.5. Вивчення вмісту хлоридів поту у пацієнтів, хворих на муковісцидоз

Середній рівень хлоридів поту у досліджуваних пацієнтів становив $97,7 \pm 30,0$ мекв/л. Максимальне його значення було 140 мекв/л, мінімальне – 20 мекв/л.

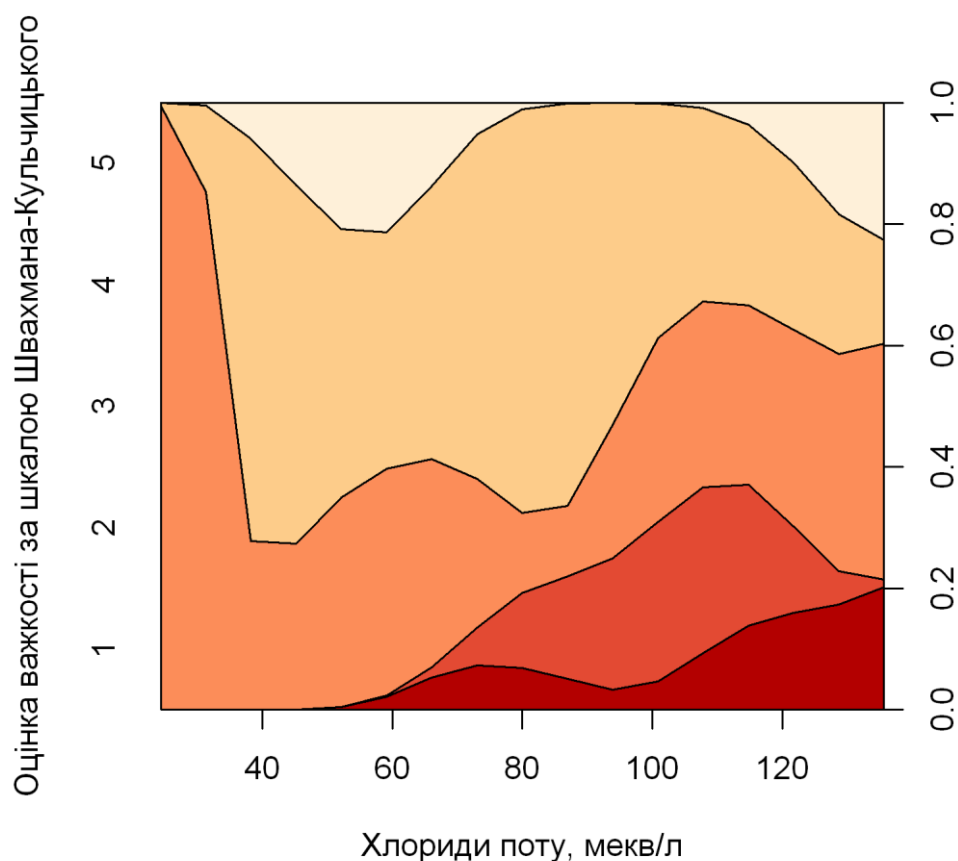
Усі пацієнти з МВ щонайменше двічі обстежувалися на визначення вмісту хлоридів поту за методом Гібсона-Кука з метою уникнення як псевдопозитивних, так і псевдонегативних результатів, що узгоджується із чинним протоколом. Із 2-х результатів потової проби, для аналізу ми обирали найвищий результат і оцінювали його. Для підтвердження діагнозу МВ вміст хлоридів поту повинен становити вище за 60 мекв/л.

Однак, серед досліджуваних хворих було 3 (3%) пацієнти, у яких цей показник був нижче 60 мекв/л, а у 13 (13%) дітей – не було зібрано достатню кількість поту для аналізу. Окрім результатів потової проби, критерієм постановки діагнозу слугували інші показники, зокрема: сімейний анамнез, анамнез життя, клінічний огляд, результати неонатального скринінгу, генетичне обстеження ТРБМ, оцінка функції панкреатичної залози за результатами активності ФЕ-1, копрограми, висів специфічної флори з харкотиння.

Якщо вміст хлоридів поту був в межах 40-60 мекв/л (для дітей до 6 місяців від 30 до 60 мекв/л), тоді цей результат вважається сумнівним. Таких випадків у нашій когорті обстежуваних було 2 (2%).

Про малоймовірний діагноз МВ свідчать хлориди поту нижчі за 40 мекв/л, а для дітей до 6 місяці – нижні за 30 мекв/л. Із таким результатом, у нашій досліджуваній групі був 1 (1%) пацієнт - дівчинка К., котрій вперше встановлено діагноз МВ у віці 5 років, на основі характерного анамнезу захворювання та окремих клінічних та параклінічних (бронхоектази, ПН) даних.

Проведений пошук кореляцій, дозволив нам підтвердити зв'язок між рівнями хлоридів поту і важкістю захворювання. Зокрема, ранговий коефіцієнт кореляції між вказаними ознаками становив $\rho = -0,226$; $p = 0,0295$. Від'ємний знак коефіцієнта означає, що високий вміст хлоридів поту відповідає низькому балу за шкалою Швахмана-Кульчицького, тобто, важчому стану пацієнта (рис. 3.7).



Примітка: оцінка ступеня важкості хвороби пацієнта (в балах) згідно шкали Швахмана-Кульчицького: відмінний – 5, хороший – 4, задовільний – 3, середньої важкості – 2, важкий – 1

Рисунок 3.7 – Взаємозв'язок між рівнями хлоридів поту і станом важкості захворювання за шкалою Швахмана-Кульчицького

Вищі показники хлоридів поту спостерігали у хворих з МВ та ХГ ($p=0,211$; $p=0,0382$) (рис.3.8).

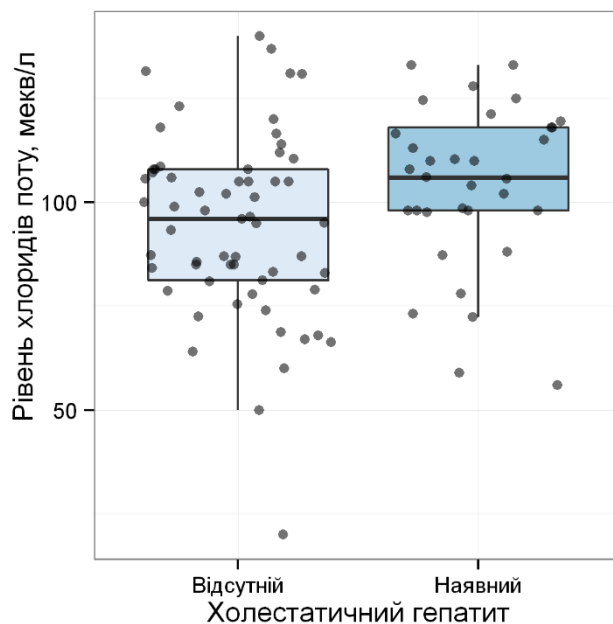


Рисунок 3.8 – Взаємозв'язок між рівнями хлоридів поту і наявністю чи відсутністю ХГ

Встановлено позитивну кореляцію між рівнями хлоридів поту та масою тіла ($p=0,232$; $p=0,0246$), ростом ($p=0,247$; $p=0,0165$) та віком пацієнтів ($p=0,253$; $p=0,0141$) (рис. 3.9).

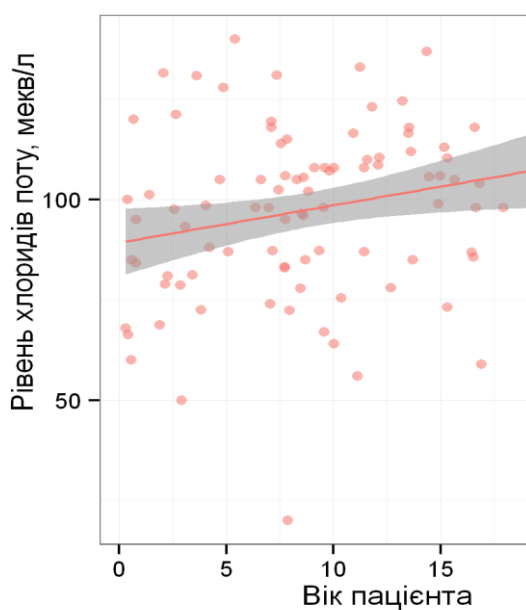


Рисунок 3.9 – Взаємозв'язок між рівнями хлоридів поту і віком пацієнтів хворих на МВ

Враховуючи тісний взаємозв'язок між вагою, ростом і віком дитини, було досліджено гіпотезу, що насправді спостережуваний зв'язок маси тіла та зросту із рівнями хлоридів поту зумовлений спільною причинною ознакою – віком. Для цього проводили порівняння лінійних регресійних моделей, що включали: 1) вік і масу тіла; 2) вік і ріст із моделлю, яка містила лише вік, за допомогою критерію співвідношення правдоподібностей. Отримані р-величини (0,622 для ваги та 0,781 для росту) свідчать, що із врахуванням зв'язку "вік–хлориди поту" вага та ріст не мають впливу на рівень хлоридів. Окрім цього, виявилося, що високі рівні хлоридів поту також пов'язані зі збільшеним вмістом загального білка у крові пацієнтів ($p=0,297$; $p=0,00359$) (рис. 3.10).

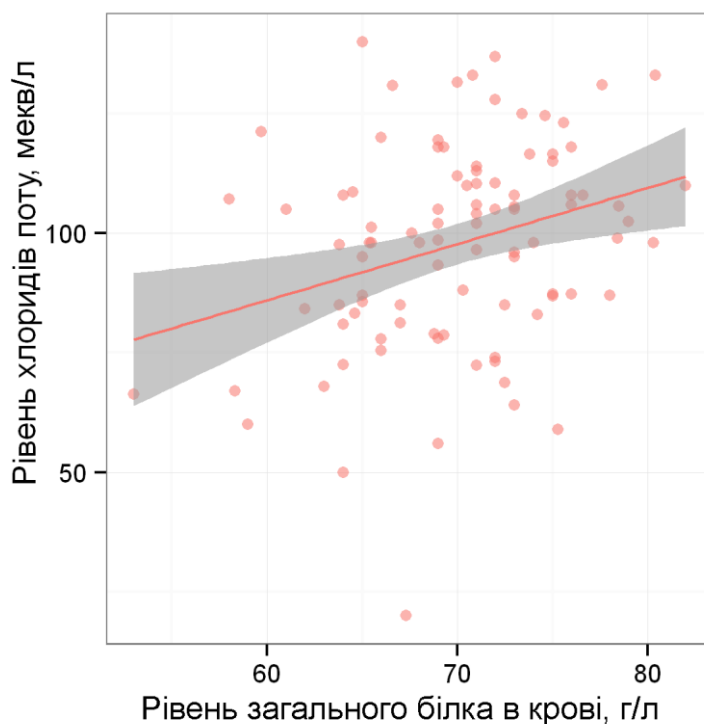


Рисунок 3.10 – Взаємозв'язок між рівнями хлоридів поту і рівнем загального білка у крові пацієнтів із МВ

Виявлено негативну кореляцію між рівнями хлоридів поту і вмістом α -2-глобулінів ($p=-0,284$; $p=0,00359$) (рис. 3.11).

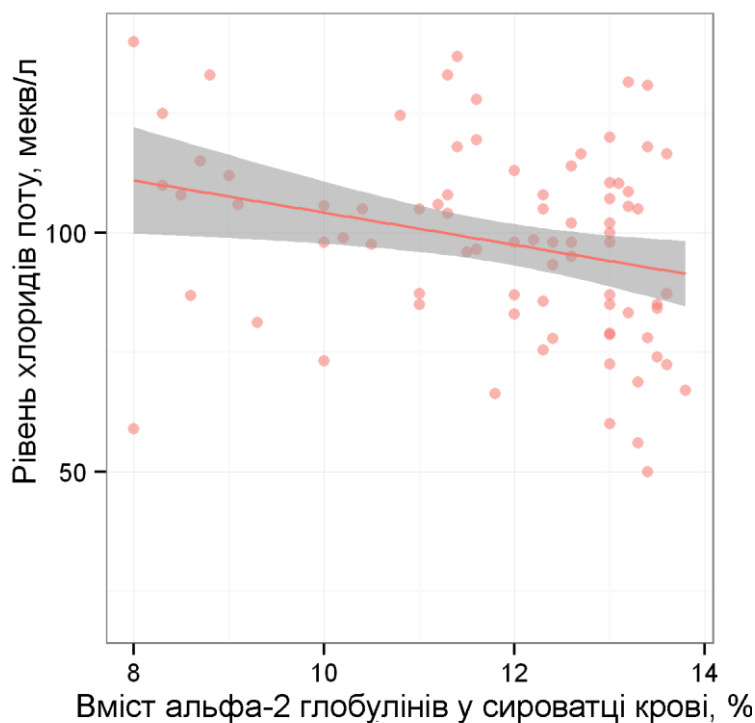


Рисунок 3.11 – Взаємозв'язок між рівнями хлоридів поту й α -2-глобулінами у сироватці крові пацієнтів із МВ

Аналіз клінічних даних пацієнтів показав, що поширеними синдромами у дітей, хворих на МВ, є синдроми: бронхообструктивний синдром (97%); мальабсорбції (75%); холестазу (34%). Параметри НС у дітей з МВ асоціювалися із станом респіраторного тракту, гепато-білярними порушеннями та лабораторним показником хлоридів поту. Мутацію F508del гену ТРБМ, яка характеризується фенотипом важкої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, детектовано у 89% досліджуваних пацієнтів. Однак, виявлено, що найбільший вплив на формування гепато-білярних уражень (36,4%) та на порушення ендокринної функції підшлункової залози (45,5%) при МВ мають неідентифіковані мутації.

Результати власних досліджень розділу 3 висвітлено у наукових працях [1, 26, 49], апробовано на форумах [39, 42, 50, 167, 171].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ РІВНІВ І ДИНАМІКИ ВІТАМІНІВ А Й Е У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

4.1. Рівні вітаміну А і їх динаміка у дітей, хворих на муковісцидоз

Визначення рівнів вітаміну А у сироватці крові хворих на МВ проводилося дворазово. Первинно вміст вітаміну А у сироватці крові визначали у 100 осіб. У 41 (41%) дітей показник був у межах норми, а у 32 (32%) та у 27 (27%) відповідно вище та нижче норми, загалом вміст вітаміну А у сироватці крові коливався в межах від <10 нг/мл (границя чутливості лабораторного методу дослідження) до 8320 нг/мл, медіана становила 471[300;812] нг/мл. У контрольній групі, яка складалась із 25 здорових дітей, медіанний рівень вітаміну А у сироватці крові демонстрував високу подібність ($Med_K = 472$, $p=0,63$), однак відрізнявся вужчим як загальним інтервалом (200-900 нг/мл), так і міжквартильним інтервалом [387;748] нг/мл (рис. 4.1, таб. 4.1).

Таким чином, середній вміст вітаміну А у сироватці крові пацієнтів хворих на МВ, становив (471 [300; 812]) нг/мл проти (472 [387; 748]) нг/мл у дітей із контрольної групи ($p=0,63$), тобто не відрізнявся від контрольної групи, однак дисперсії вибірок відрізнялися більш, ніж у 3 рази ($p=0,0012$). Це свідчить про те, що серед хворих на МВ значно частіше трапляються випадки як нестачі, так і надлишку ретиноїдів. У контрольній групі не було пацієнтів з рівнем вітаміну А нижче норми, проте у однієї дитини зафіксовано значення цього нутрієнта понад норму.

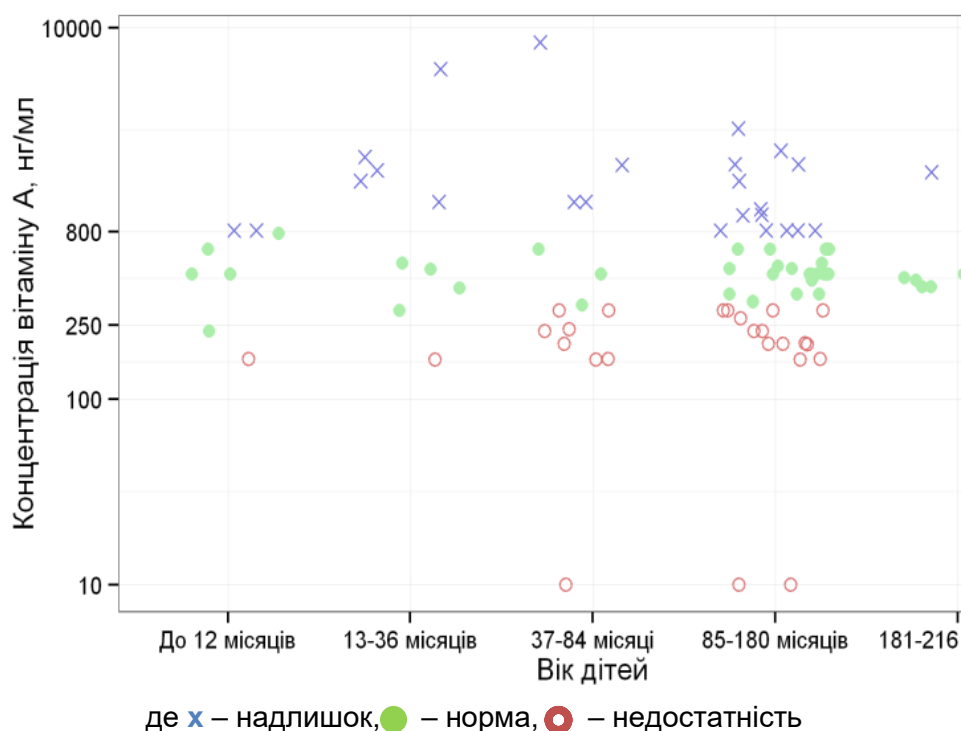


Рисунок 4.1 – Концентрації вітаміну А у сироватці крові хворих на МВ, які увійшли в дослідження

Таблиця 4.1. Рівні вітаміну А у дітей з МВ різних вікових груп

Вік	До 1 року	1-3 роки	3-7 років	7-15 років	15-18 років
Віт. А, нг/мл $\bar{x}$; 95% CI	510; 277-743	1341; 222-2461	1024; 0-2268	619; 461-777	601; 363-838
Норма	200-800	250-800*	300-800		
Примітка* – норма вітаміну А для вікової категорії 1-4 роки - 250-800 нг/мл					

Проведено пошук асоціацій між фізичним розвитком, рівнем активності ФЕ -1, віком, статтю, генотипом, хлоридами поту і клінічними ознаками хворих на МВ та рівнем вітаміну А, де не виявлено взаємозалежностей (таб. 4.1, таб.4.2, таб.4.3, таб.4.4).

Таблиця 4.2. Рівні вітаміну А та ІМТ у дітей з МВ

ІМТ, SDS	Віт. А, нг/мл $\bar{x}$; 95% CI
Нижче «-3», (n=14)	643; 380-907
«-3»-«-2», (n=6)	614; 0-1280
«-2»-«-1», (n=26)	766; 505-1027
«-1»-«0», (n=40)	841; 336-1346
більше «0», (n=14)	603; 240-967

Таблиця 4.3. Рівні вітаміну А у дітей з МВ в залежності від рівня активності ФЕ-1

ФЕ-1, мкг/г (n=80)	Віт. А, нг/мл $\bar{x}$; 95% CI
<50, (n=60)	763; 472-1053
50-100, (n=2)	1068; 0-8653
100-200, (n=10)	680; 244-1114
>200, (n=8)	646; 258-1035

Пошук особливостей перебігу захворювання, які б впливали на рівень вітаміну А, виявив лише негативний ефект фіброзу печінки: відмінність між рівнями вітаміну А у крові дітей з МВ із фіброзом печінки та дітей хворих на МВ

без фіброзу печінки була статистично вірогідною (відповідно (198 [163; 381]) нг/мл проти (539 [334; 812]) нг/мл; $p=0,002$) (рис. 4.2). У таб. 4.4 це чітко не відображається, оскільки фіброз печінки входить у категорію, яка демонструє ураження гепатобіліарної системи у дітей з МВ, чим і нівелює цей показник. Проте нами спостерігалися найнижчі показники вітаміну А у цій групі пацієнтів та у когорті хворих з вторинною кардіоміопатією.

Таблиця 4.4. Ознаки/ускладнення МВ та рівні вітаміну А у дітей з МВ

Ознаки/ускладнення МВ	Віт. А, нг/мл $\bar{x}$; 95% CI
ХОБ	750; 513-988
Хронічний гайморит, риніт, риносинусит, отит	615; 488-742
ЛГ + ХЛС	713; 458-969
Хронічна колонізація <i>Staphylococcus aureus</i>	843; 541-1145
Вторинна кардіоміопатія	455; 236-674
ХГ, фіброз та цироз печінки	759; 274-1245
Порушена толерантність до глюкози та ЦД пов'язаний з МВ	570; 398-743
Карієс	1756; 0-5132

Нами створена модель, яка пов'язує зміни рівнів вітаміну А і γ -ГТ залежно від дня стаціонарного лікування. Такий підхід дозволив встановити статистично значиму кореляцію ($p=0,02$) між концентраціями вітамінів А і γ -ГТ, що добре узгоджується із вищенаведеною асоціацією рівнів вітаміну А та фіброзом печінки. Виявлено слабку тенденцію ($r=-0,12$) щодо нижчих рівнів вітаміну А у

пацієнтів із високим вмістом γ -ГТ. Встановлено, що на початку лікування її практично немає ($r=0,013$). Однак після кількох днів стаціонарного лікування у пацієнтів із низькими рівнями вітаміну А відбувалися зміни щодо γ -ГТ: у хворих із низьким рівнем γ -ГТ спостерігалось його підвищення, а у пацієнтів із високим γ -ГТ він не змінювався (кореляційний коефіцієнт між логарифмом рівня вітаміну А та логарифмом γ -ГТ для пацієнтів після третього дня лікування $r=-0,44$, $p=0,0021$).

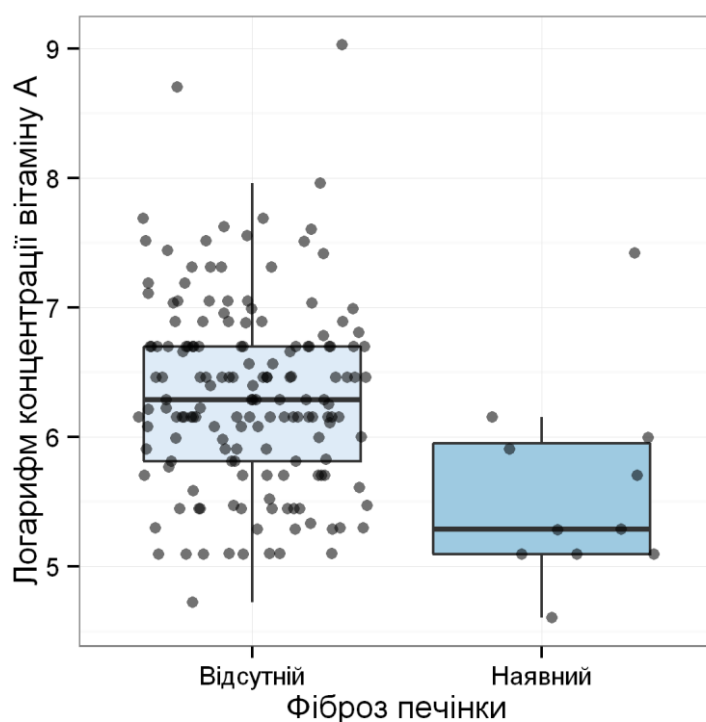


Рисунок 4.2 – Концентрації вітаміну А у сироватці крові дітей, хворих на МВ, із фіброзом та без фіброзу печінки

Встановлено, що сироваткові концентрації вітаміну А у хворих дітей були пов'язані із системними рівнями вітаміну Е ($r_s=0,28$; $p=0,005$) і тривалістю стаціонарного лікування ($r_s=0,16$; $p=0,032$, рис. 4.3., 4.4).

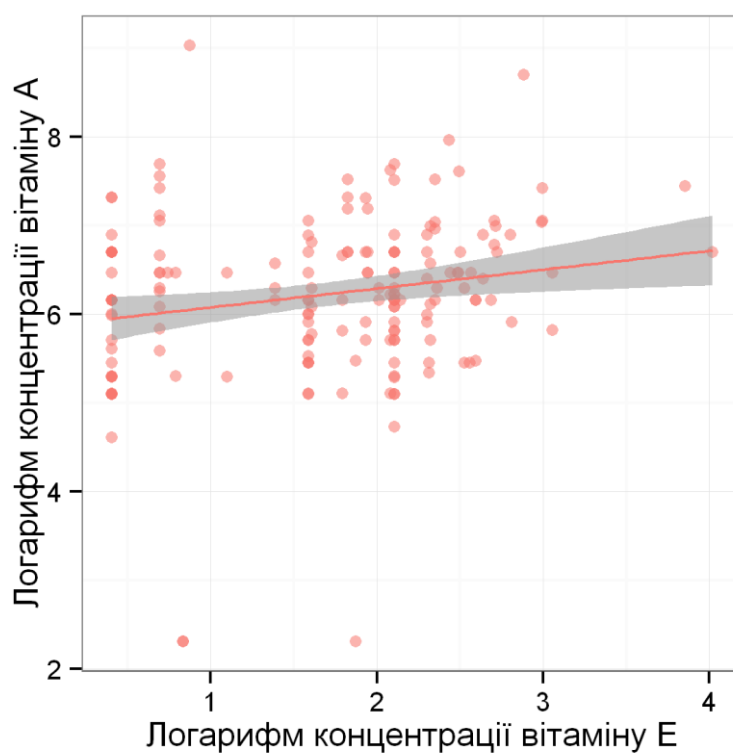


Рисунок 4.3 – Зв'язок між логарифмами рівнів вітаміну А та Е у крові пацієнтів, які увійшли в дослідження

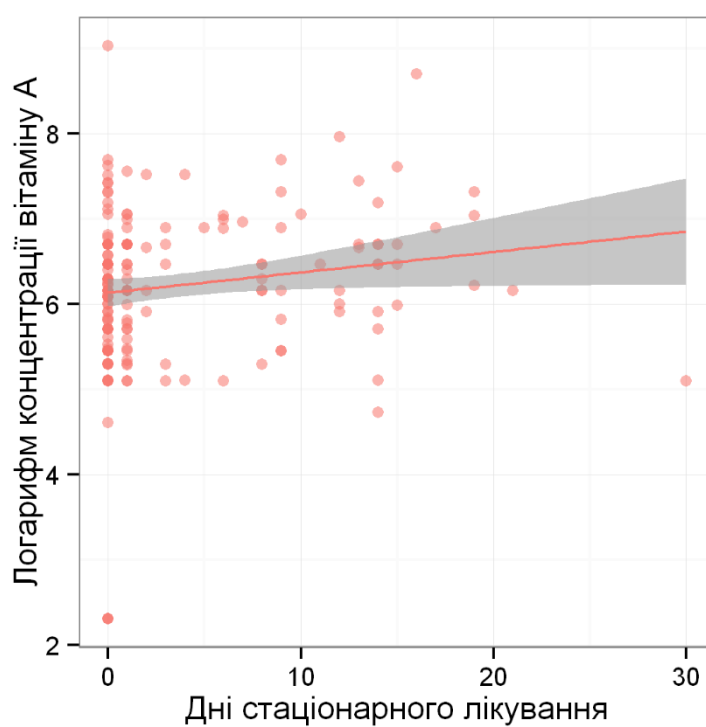


Рисунок 4.4 – Зміна рівнів вітаміну А під час стаціонарного лікування у пацієнтів з МВ

У підгрупах пацієнтів, де показники рівнів вітаміну А були підвищені або знаходилися в межах норми, досліджувались можливі асоціації між істотним зниженням системних концентрацій вітаміну А і виникненням ускладнень МВ. Виявлено, що у всіх трьох пацієнтів, які мали легеневу гіпертензію, в динаміці відбувалось зниження сироваткових концентрацій вітаміну А відповідно на 744, 605 та 232 нг/мл, що суттєво відрізнялось від динаміки цього показника у пацієнтів без легеневої гіпертензії ($p=0,03$). Статистично значима відмінність у динаміці сироваткового вмісту вітаміну А встановлена також залежно від наявності хронічної колонізації *Staphylococcus aureus* у дітей з МВ ($r=-0,27$; $p=0,014$, рис. 4.5).

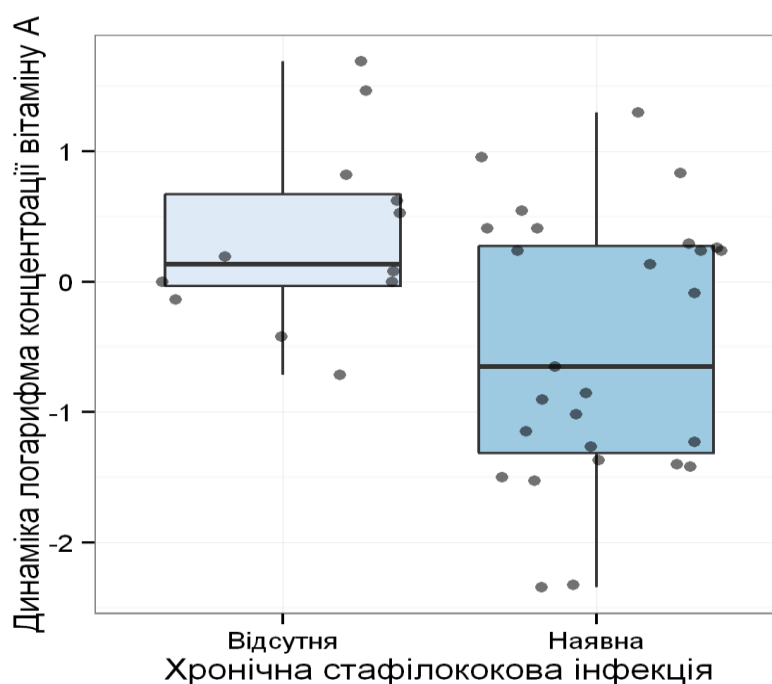


Рисунок 4.5 – Зв'язок між динамікою вітаміну А без додаткової суплементачії та наявністю/відсутністю хронічної колонізації *Staphylococcus aureus*

В динаміці рівень вітаміну А проаналізовано у 39 пацієнтів, які не отримували суплементачії: у 23 (59%) концентрація ретинолу була у межах норми, а у 16 (41%) – вище норми. Рівні вітаміну А для хворих на МВ були у межах від 402 до

8320 нг/мл. Середня зміна логарифму концентрації вітаміну А у цій групі становила -0,232, що свідчить про поступове зниження вмісту вітаміну А у хворих.

Динаміка концентрацій вітаміну А у крові досліджуваних пацієнтів також залежала від його початкових рівнів. Зокрема, темпи зниження вмісту вітаміну А у сироватці крові були обернено пропорційними його початковим концентраціям ($r_s = -0,62$; $p = 0,0002$). У пацієнтів із вмістом вітаміну А наближеним до нижньої границі норми з часом рівень нутрієнта підвищувався, тоді як у дітей з надлишком даного нутрієнта відбувалось зниження його рівня до меж норми (рис. 4.6).

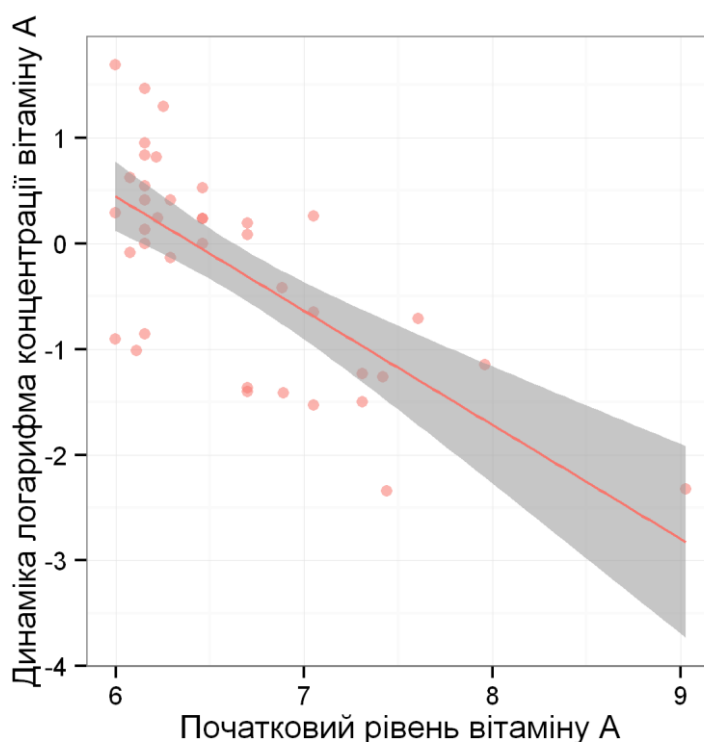


Рисунок 4.6 – Залежність динаміки вмісту вітаміну А від його початкового рівня у хворих на МВ без додаткової суплементції

У 10 (62,5 %) пацієнтів з початково підвищеним рівнем вітаміну А (> 800 нг/мл) його вміст у сироватці крові в динаміці знижувався. Серед дітей, в яких рівень вітаміну А був у межах норми, самовільне зменшення його концентрацій за підсумками повторного обстеження виявлено у 9 (29,1 %) хворих.

4.2. Аналіз предикторів рівнів вітаміну А у дітей, хворих на МВ

З метою пошуку факторів прогнозування рівнів вітаміну А та його динаміки, використовували побудову покроковим методом і подальший аналіз генералізованих лінійних регресійних моделей із різними функціями зв'язку.

У якості предикторів рівнів вітаміну А були вибрані такі параметри пацієнтів (стать, вік, оцінка важкості стану за шкалою Швахмана-Кульчицького, вага, зріст, ІМТ, концентрація хлоридів поту), наявність проявів захворювання (ПН, ЛГ, ХГ, холелітіаз, порушена толерантність до глюкози, ХЛС, наявність фіброзу чи цирозу печінки), показники аналізу крові (кількість лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, ШОЕ, загальний білок крові, рівень альбумінів, гемоглобіну, холестерину, АЛТ, АСТ, γ -ГТ, ЛФ). Інші параметри не використовували для моделювання через низьку їхню дисперсію (наявність рідкісної ознаки або, навпаки, наявність ознаки, яка присутня майже у всіх пацієнтів) або через недостатнє охоплення досліджуваної групи (фактори, які визначені не для усіх пацієнтів).

Як можливі функції зв'язку під час побудови моделей розглядали функцію ідентичності (відповідає традиційній лінійній регресійній моделі, тобто моделлю, на скільки одиниць змінюється залежна змінна внаслідок дії фактора), а також логарифмічна функція (моделює, у скільки разів змінюється залежна змінна внаслідок дії фактора). Критерієм порівняння моделей виступав інформаційний критерій Акаїке.

Отримана нами модель свідчить, що предикторами рівня вітаміну А є такі параметри пацієнта: ІМТ, вага, ріст, загальний білок, АСТ, γ -ГТ, ЛФ. Існують й інші фактори, які мають істотний вплив на рівень вітаміну А, однак вони виявилися менш інформаційно цінними, ніж ті, що були відібрані як предиктори. Таким чином, урахування інших факторів, крім відібраних у модель, є надлишковим.

Застосування логарифмічної функції зв'язку для моделювання рівня та динаміки вітаміну А показало значну перевагу над звичайним лінійним регресійним аналізом із функцією ідентичності (таб. 4.5).

Таблиця 4.5. Порівняння регресійних моделей із різною функцією зв'язку для рівня та динаміки вітаміну А

Тип моделі	Відібрані предиктори	Інформаційний критерій Акаїке
Залежна змінна – рівень вітаміну А, функція зв'язку – функція ідентичності	АСТ, вага, ріст, загальний білок	683,5
Залежна змінна – рівень вітаміну А, функція зв'язку – логарифмічна функція	ІМТ, γ -ГТ, ЛФ	670,9

Вибраний підхід не виявився несподіваним і зумовлений природою такої ознаки, як концентрація будь-якої речовини. Стан рівноваги будь-якої хімічної реакції визначається константою рівноваги, яка формується саме через співвідношення концентрацій, а не їх різниці (закон діючих мас), а зміна енергії замкненої системи під час перебігу реакції прямопропорційна логарифму константи рівноваги (рівняння Гіббса). Під час проведення статистичного моделювання варто використовувати саме такі методи, які враховують особливості і природу модельованих величин, зокрема, під час моделювання концентрацій (вмісту) речовин слід застосовувати регресійні моделі з логарифмічним зв'язком. Моделі, побудовані на інших принципах, матимуть гірші статистичні показники та гіршу прогностичну цінність і недостатньо коректні значення регресійних коефіцієнтів.

Отримана регресійна модель рівня вітаміну А із логарифмічним зв'язком була проаналізована детальніше (таб. 4.5, таб. 4.6).

Таблиця 4.6. Регресійна модель рівня вітаміну А із логарифмічною функцією зв'язку

Компоненти моделі	Коефіцієнт	Експонента коефіцієнта	p-величина
Зсув	5,75±0,50	313	-
ІМТ	0,124±0,028	1,132	0,000046
γ-ГТ, МО/л	-0,0464±0,0114	0,954	0,00018
ЛФ, МО/л	-0,00088±0,00029	0,999	0,0047

Регресійна модель рівня вітаміну А у сироватці крові із логарифмічною функцією зв'язку:

$$\ln(A) = 5,85 + 0,124 \times \text{ІМТ} - 0,0464 \times \gamma\text{-ГТ} - 0,00088 \times \text{ЛФ},$$

де ІМТ – індекс маси тіла (кг/ріст²), γ-ГТ – γ-глутамілтранспептидаза (МО/л), ЛФ – лужна фосфатаза (МО/л).

Експоненти регресійних коефіцієнтів є множниками, які показують у скільки разів зміниться прогнозований рівень вітаміну при зміні незалежного фактора на одиницю. Експонента коефіцієнта для ІМТ 1,132 означає, що за кожен додатковий пункт ІМТ рівень вітаміну А прогнозується вищим в 1,132 рази, тобто на 13,2 %. Відмінність за ІМТ у розмірі 10 пунктів відповідає відмінності у рівні вітаміну А в $1,132^{10} = 2,46$ рази. Аналогічно, підвищення вмісту γ-ГТ на 10 одиниць пов'язане із відмінністю у $0,954^{10} = 0,624$ рази. Це відповідає зменшенню вмісту вітаміну А у $1/0,624 = 1,60$ разів, або на $(1-0,624) \times 100 = 37,6$ відсотка. Підвищення вмісту ЛФ на 100 одиниць пов'язане зі зменшенням вмістом вітаміну А на 10 %, а підвищення ШОЕ на 10 одиниць прогнозує вміст вітаміну А, нижчий на 2 %. Вплив виділених предикторів: ІМТ, γ-ГТ та ЛФ (рис.4.7) на рівень вітаміну А у крові досяг статистичної значимості $p < 0,05$.

Аналіз предикторів концентрації вітаміну А

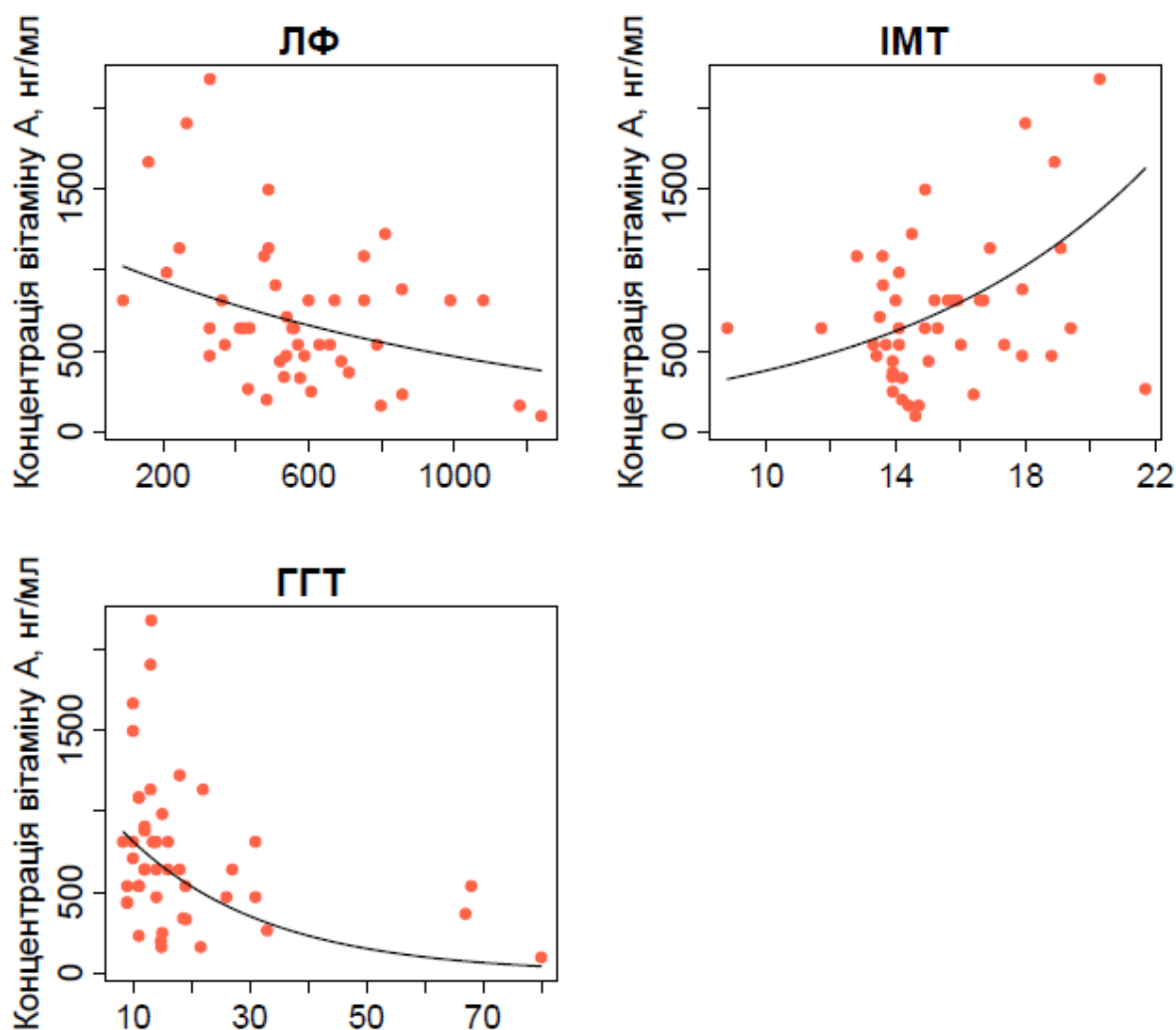


Рисунок 4.7 – Компоненти моделі для визначення рівня вітаміну А

Коефіцієнт детермінації даної моделі становить $R^2=0,48$, тобто використані у моделі три предиктори можуть пояснити лише половину (48 %) варіацій рівня вітаміну А у дітей, хворих на МВ, що є досить низьким показником для застосування в клінічній практиці.

4.3. Рівні вітаміну Е і їх динаміка у дітей, хворих на муковісцидоз

Визначення рівнів вітаміну Е у сироватці крові хворих на МВ проводилося дворазово по аналогії із визначенням вітаміну А. Первинно вміст вітаміну Е визначали у 100 осіб. У 65 (65%) дітей значення були в межах норми, у 32 (32 %) та у 3 (3 %) були нижчими та вищими норми відповідно, значення коливалися у межах від 1,5 мкг/мл (нижня межа чутливості методу) до 55,7 мкг/мл. Середній

вміст вітаміну Е у сироватці крові пацієнтів, хворих на МВ, становив (7 [4,9; 8,5]) мкг/мл проти (8,3 [6,8; 11,9]) мкг/мл у дітей із контрольної групи ($p=0,012$) (рис. 4.8).

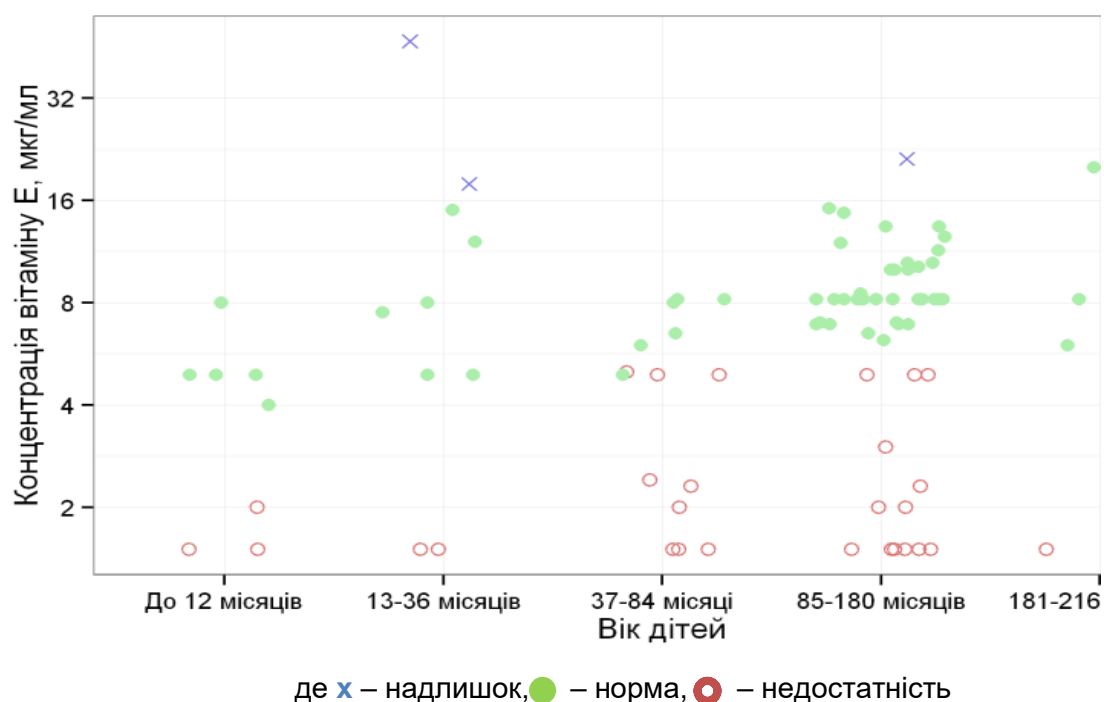


Рисунок 4.8 – Концентрація вітаміну Е у дітей, хворих на МВ

Статистичних залежностей рівня вітаміну Е у крові хворих від статі, генотипу, хлоридів поту, активності ФЕ-1, фізичного розвитку, клінічних ознак і інших параклінічних параметрів не встановлено (таб.4.7 – 4.9).

Таблиця 4.7. Рівні вітаміну Е у дітей з МВ різних вікових груп

Вік	До 1 року	1-3 роки	3-7 років	7-15 років	15-18 років
Віт. Е, мкг/мл $\bar{x}$; 95% CI	4,3; 2,3-6,3	11,7; 3,0-20,3	4,7; 3,2-6,2	7,7; 6,5-8,9	8,7; 5,8-11,5
Норма	3,6-16	4-16*			5-20**
Примітка* – норма вітаміну Е для вікової категорії 1-12 років – 4-16 мкг/мл Примітка** – норма вітаміну Е для вікової категорії > 12 років – 5-20 мкг/мл					

Таблиця 4.8. Рівні вітаміну Е в залежності від рівня активності ФЕ-1 у дітей з МВ

ФЕ-1, мкг/г (n=80)	Віт. Е, мкг/мл $\bar{x}$; 95% CI
<50, (n=60)	7,87; 6,24-9,49
50-100, (n=2)	10,75; 0-128,3
100-200, (n=10)	5,33; 2,70-7,96
>200, (n=8)	7,77; 1,52-14,02

Таблиця 4.9. Ознаки/ускладнення МВ та рівні вітаміну Е у дітей з МВ

Ознаки/ускладнення МВ	Віт. Е, мкг/мл $\bar{x}$; 95% CI
ХОБ	7,74; 6,43-9,05
Хронічний гайморит, риніт, риносинусит, отит	7,43; 6,17-8,68
ЛГ + ХЛС	7,02; 1,53-12,52
Хронічна колонізація <i>Staphylococcus aureus</i>	7,69; 6,10-9,28
Вторинна кардіоміопатія	7,82; 2,58-13,1
ХГ, фіброз та цироз печінки	6,94; 5,54-8,34
Порушена толерантність до глюкози та цукровий діабет пов'язаний з МВ	7,20; 5,48-8,92
Карієс	6,08; 0,55-11,61

Виявлено, що значення вмісту вітаміну Е слабо корелюють з ІМТ ($r=0,14$; $p=0,015$) (таб. 4.10).

Таблиця 4.10. Рівні вітаміну Е та ІМТ у дітей з МВ

ІМТ, SDS	Віт. Е, мкг/мл $\bar{x}$; 95% CI
Нижче «-3», (n=14)	6,05; 2,86- 9,23
«-3»-«-2», (n=6)	5,72; 2,39-9,04
«-2»-«-1», (n=26)	9,29; 7,36-11,22
«-1»-«0», (n=40)	7,71; 5,22-10,20
більше «0», (n=14)	6,68; 5,39-7,97

Досліджено, що кореляція між вмістом вітаміну Е та режимами лікування (амбулаторний та стаціонарний) не є статистично достовірною ($p=0,25$).

Позитивна кореляція спостерігалася між рівнями вітаміну Е і вітаміну А ($r=0,19$; $p=0,017$).

Рівень вітаміну Е у хворих на МВ через 3 місяці повторно визначали у 62 пацієнтів.

На відміну від тісного зв'язку між динамікою вітаміну А та його початковим рівнем, зв'язок між динамікою вітаміну Е та відповідним його початковим рівнем був слабким, але статистично значимим ($p=0,032$, рис. 4.9).

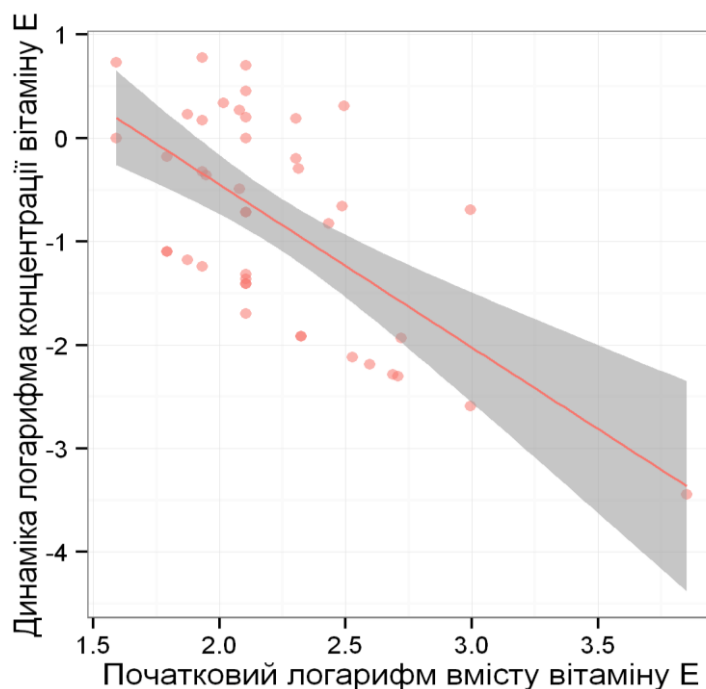


Рисунок 4.9 – Залежність зміни логарифму концентрації вітаміну Е від його початкового рівня у пацієнтів з МВ

Статистично істотною виявилася роль початкових значень вітаміну Е ($p < 0,00001$), оскільки показники цього нутрієнта з вищими первинними рівнями зазнають більш стрімкого зниження.

Із 42 дітей, які не отримували препаратів вітаміну Е, його рівень у крові 40 (95,2 %) пацієнтів, за підсумками повторного вимірювання, залишався у межах норми, в 1 (2%) пацієнта – став нижче норми, а ще в одного (2%) – вище норми. При цьому у групі дітей, які не отримували препаратів вітаміну Е, початковий рівень вітаміну Е у сироватці крові з медіаною (8,2 [6,9;11,1]) мкг/мл знизився до (4,9 [2,0;8,2]) мкг/мл при повторному вимірюванні ($p = 0,000011$).

Досліджено ймовірні причини зниження рівня вітаміну Е шляхом пошуку значимих кореляцій динаміки із кількісними та якісними клінічними ознаками. Виявлено, що найбільшою мірою це було пов'язаним з поєднаним ураженням печінки у вигляді цирозу та фіброзу ($r_s = -0,25$; $p = 0,11$), а також з низьким рівнем еритроцитів у крові, як проявом синдрому гіперспленізму ($p = 0,0455$).

4.4. Аналіз предикторів рівня вітаміну Е у дітей, хворих на МВ

Аналогічно, як і у випадку з вітаміном А, досліджувалися предиктори для прогнозування рівнів та динаміки вітаміну Е покроковим методом і подальшим аналізом генералізованих лінійних регресійних моделей із різними функціями зв'язку.

Отримана модель свідчить, що предикторами рівня вітаміну Е є такі показники: тромбоцити, ШОЕ, АСТ, холестерин, наявність порушеної толерантності до глюкози (таб. 4.11, 4.12, рис. 4.10).

Таблиця 4.11. Порівняння регресійних моделей із різною функцією зв'язку для рівня вітаміну Е

Тип моделі	Відібрані предиктори	Інформаційний критерій Акаїке
Залежна змінна – рівень вітаміну Е, функція зв'язку – функція ідентичності	АСТ	251,1
Залежна змінна – рівень вітаміну Е, функція зв'язку – логарифмічна функція	Порушена толерантність до глюкози, ШОЕ, тромбоцити, АСТ, холестерин	245,9

Таблиця 4.12. Компоненти регресійної моделі рівня вітаміну Е із логарифмічною функцією зв'язку

Компоненти моделі	Коефіцієнт	Експонента коефіцієнта	p-величина
Зсув	2,6772±0,4579	6,5960	—
Толерантність до глюкози	-0,4490±0,1989	0,6331	0,030
ШОЕ, мм/год	0,0137± 0,0061	1,0060	0,030
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	-0,00175±0,00090	0,9767	0,058
АСТ, МО	0,00691±0,00381	1,0094	0,0772
Холестерин, ммоль/л	-0,1442±0,1115	1,0094	0,20

Аналіз предикторів концентрації вітаміну Е

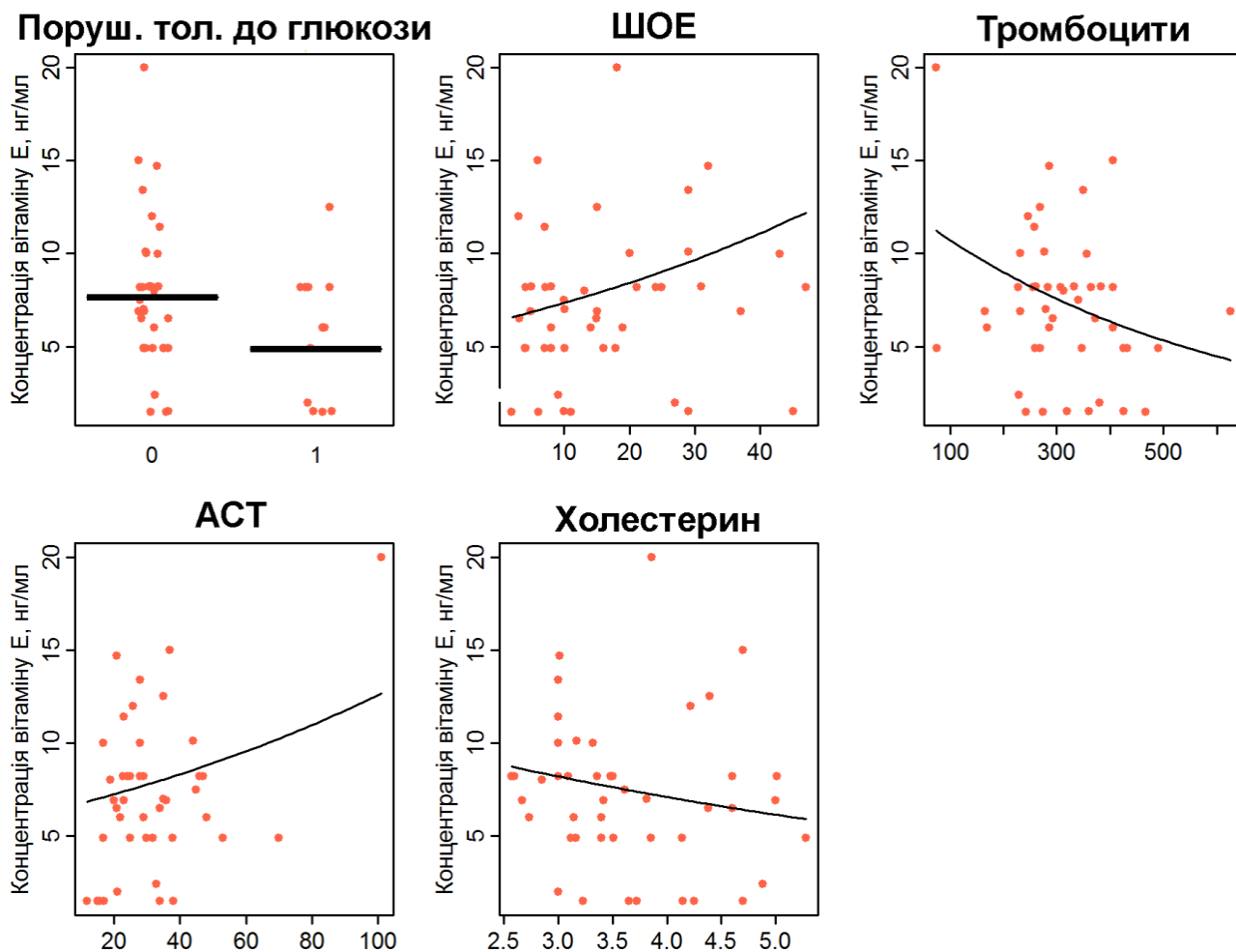


Рисунок 4.10 – Компоненти моделі для визначення рівня вітаміну Е

Регресійна модель рівня вітаміну Е у сироватці крові із логарифмічною функцією зв'язку:

$$\ln(E) = 2,6772 - 0,4490 \times \text{ТГ} + 0,0137 \times \text{ШОЕ} - 0,00175 \times \text{ТР} + 0,00691 \times \text{АСТ} - 0,1442 \times \text{ХС},$$

де ТГ – толерантність до глюкози («1» – порушена, «0» – не порушена), ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів (мм/год), ТР – тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$), АСТ – аспартатамінотрансфераза (МО), ХС – холестерин (ммоль/л).

Коефіцієнт детермінації моделі для рівня вітаміну Е становить $R^2=0,36$, що є недостатнім для впровадження моделі у клінічну практику. Оскільки, п'ять предикторів можуть пояснити лише 36% варіацій рівня вітаміну Е у сироватці крові дітей хворих на МВ.

При аналізі кореляцій вмісту вітамінів А і Е у сироватці крові дітей, хворих на МВ, зафіксовано, що у пацієнтів з фіброзом печінки відмічалися нижчі рівні вітаміну А. Встановлено статистично достовірні взаємозв'язки між вмістом вітамінів А та Е. Виявлені предиктори рівнів даних нутрієнтів відкривають можливість прогнозування їх вмісту в організмі, що є важливим допоміжним чинником під час моніторингу пацієнта з МВ.

Результати власних досліджень розділу 4 висвітлено у статтях [47] та апробовано на форумах [48, 54].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ РІВНІВ ТА ДИНАМІКИ ВІТАМІНУ К, ЦИНКУ ТА СЕЛЕНУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МВ

5.1. Рівні та динаміка вітаміну К і їх зв'язок із клінічними та параклінічними характеристиками дітей, хворих на МВ

Одним із найбільш чутливих індикаторів статусу вітаміну К в організмі є PIVKA-II – protein Induced in Vitamin K Absence-II or Antagonism –протеїн, індукований за відсутності чи за антагонізму вітаміну К).

Концентрації PIVKA-II досліджено дворазово. Вміст PIVKA-II менша ніж 2 нг/мл відповідає нормі рівню вітаміну К. Якщо відповідний показник перевищує 2 нг/мл, вважається, що в організмі є дефіцит вітаміну К [4, 119].

Первинно рівні PIVKA-II у сироватці крові визначали у 80 дітей віком від 5 місяців до 17 років 9 місяців. Встановлено, що у 38 (47,5 %) пацієнтів цей показник відповідав нормі, а у 42 (52,5 %) був підвищеним, в межах від 2 до 1028,5 нг/мл. Найвищий рівень (1028,5 нг/мл) спостерігався у одного пацієнта, що свідчить про виражену недостатність вітаміну К.

Дефіцит вітаміну К найчастіше спостерігався у дітей віком 3-7 років – 10 випадків, що становило 83 % від загальної кількості обстежених дітей такого віку; у немовлят віком до 1 року таких випадків було 4 (80 %); серед дітей раннього віку (1-3 роки) – 3 (50 %) випадки, 7-15 років – 17 (41 %) випадків, 15-18 років – 8 (50 %) ($r_s=0,22$; $p=0,048$). Найменша недостатність вітаміну К спостерігалась у пацієнтів вікових груп до 1 року та 3-7 років: 2 нг/мл (довірчий інтервал не можливо порахувати, тому що у всіх пацієнтів цієї групи показник був 2 нг/мл) та 4,6 [0,6; 8,6] нг/мл. Найбільша недостатність вітаміну К спостерігалась у пацієнтів вікової групи 15-18 років: 82,2 нг/мл [0;239,8] нг/мл (таб. 5.1).

Таблиця 5.1. Рівні PIVKA-II (вітамін К) для різних вікових груп дітей з МВ

Вік	До 1 року	1-3 роки	3-7 років	7-15 років	15-18 років
PIVKA-II (вітамін К), нг/мл $\bar{x}$; 95% CI	2; -	4,6; 0,6-8,6	18,6 0-37,7	7,5; 2,0-13,0	82,2; 0-239,8

У пацієнтів із ураженою печінкою, дефіцит вітаміну К виявляють частіше [97]. Тому пацієнти із підвищеною концентрацією PIVKA-II були поділені на дві групи щодо патологічних змін у печінці: I – із ураженням печінки (ХГ, фіброз і цироз печінки) та II – без уражень. Нами було досліджено узгодженість розподілу ураження печінки з розподілом підвищеного рівня PIVKA-II (>2 нг/мл) за допомогою точного критерію Фішера. Результати проведеного аналізу показали, що зв'язку уражень печінки з дефіцитом вітаміну К не встановлено ($p=0,32$).

Вивчення зв'язку між рівнями PIVKA-II й різноманітними показниками, що характеризують пацієнта, дозволило виявити статистично значимі кореляції, зокрема із віком пацієнта ($p=0,048$) (рис. 5.1) та спірометричними показниками ОФВ₁ ($r_s=-0,28$; $p=0,03$) (рис. 5.2).

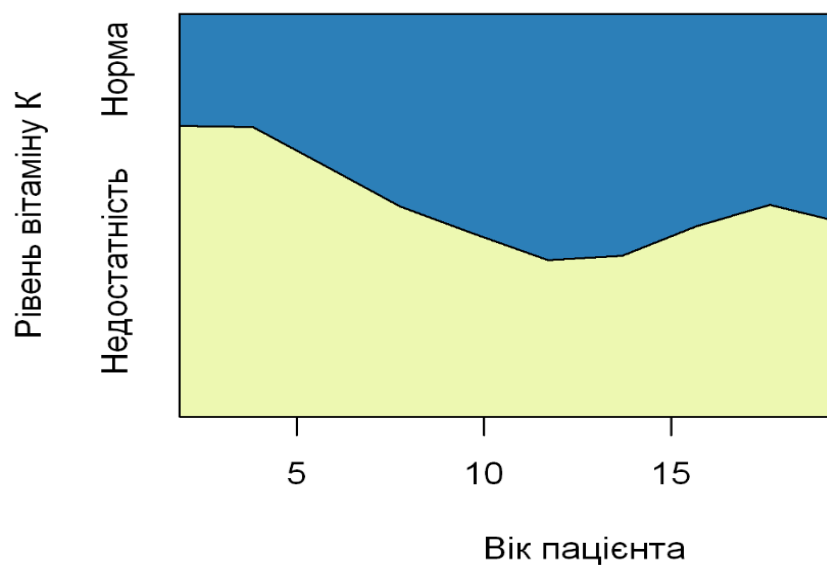


Рисунок 5.1 – Рівні PIVKA-II (вітаміну К) у дітей з МВ різних вікових груп

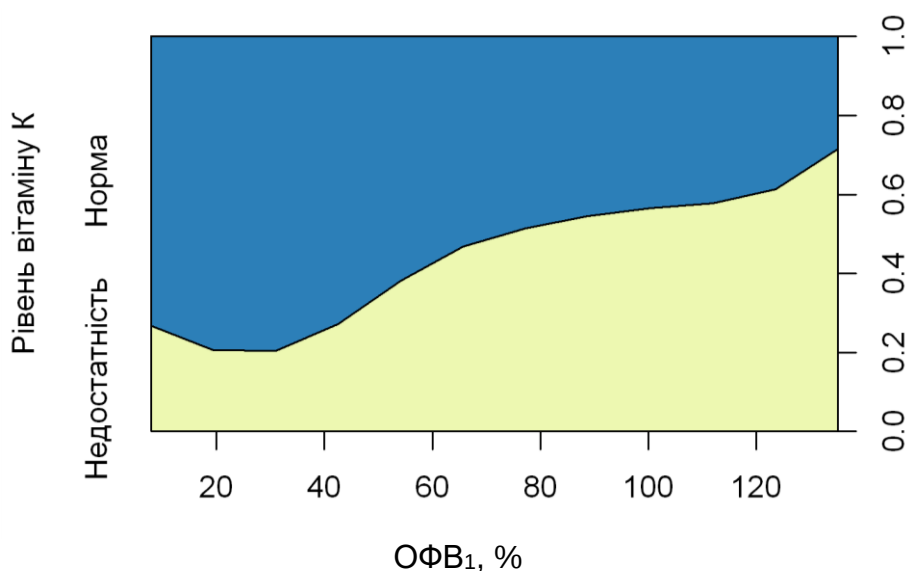


Рисунок 5.2 – Зв'язок рівнів PIVKA-II (вітаміну К) із спірометричними показниками ОФВ₁ у дітей хворих на МВ

Встановлено достовірно статистичний зв'язок між рівнями PIVKA-II та захворюваннями ЛОР-органів ($\chi^2=5,8$; $p=0,03$; 30,0 [0;79,4] нг/мл;) у дітей з МВ (рис. 5.3, таб. 5.2).

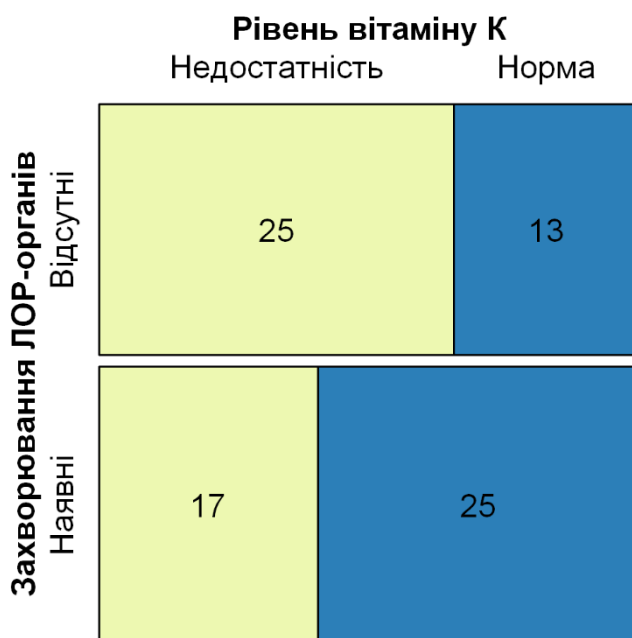


Рисунок 5.3 – Зв'язок між рівнем PIVKA-II (вітаміну К) та наявністю захворюваннями ЛОР-органів у дітей з МВ

Таблиця 5.2. Ознаки/ускладнення МВ та рівні PIVKA-II (вітаміну К) у дітей з МВ

Ознаки/ускладнення МВ	PIVKA-II (вітамін К), нг/мл $\bar{x}$; 95% CI
ХОБ	23,0; 0-51,2
Хронічний гайморит, риніт, риносинусит, отит	30,0; 0-79,4
ЛГ + ХЛС	3,2; 0,4-6,0
Хронічна колонізація <i>Staphylococcus aureus</i>	28,2; 0-65,7
Вторинна кардіоміопатія	3,9; 0-9,1
ХГ, фіброз та цироз печінки	50,2; 0-122,6
Порушена толерантність до глюкози та ЦД пов'язаний з МВ	42,9; 0-118,0
Карієс	20,4; 0-61,3

Аналогічно знайдено кореляційний зв'язок між рівнями PIVKA-II (вітаміну К) та станом важкості (шкала Швахмана-Кульчицького) пацієнтів з МВ ($r_s = -0,30$; $p = 0,009$; рис. 5.4).

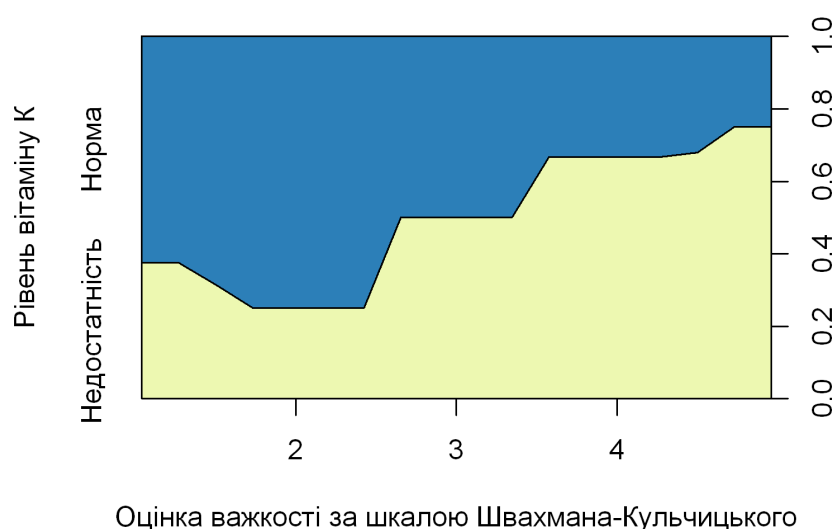


Рисунок 5.4 – Зв'язок між рівнями PIVKA-II (вітаміну К) та станом важкості (шкала Швахмана-Кульчицького) дітей, хворих на МВ

Аналіз зв'язків між рівнями PIVKA-II (вітаміну К) з ІМТ показав, що найбільший дефіцит вітаміну К 96,6 [0; 304] нг/мл спостерігався у 14 (17,5%) пацієнтів із найнижчими показниками ІМТ (SDS, <3) (таб.5.3).

Таблиця 5.3 – Рівні PIVKA-II (вітамін К) та ІМТ у дітей з МВ

ІМТ, SDS	PIVKA-II (вітамін К), нг/мл $\bar{x}$; 95% CI
Нижче «-3», (n=14)	96,6; 0-304
«-3»-«-2», (n=6)	2,0; -
«-2»-«-1», (n=25)	7,7; 1,0-14,4
«-1»-«0» (n=26)	10,6; 3,8-17,5
більше «0», (n=9)	11,7; 0-33,5

Кореляцій PIVKA-II з рівнем активності ФЕ-1 не знайдено (таб.5.4).

Рівень PIVKA-II у хворих на МВ визначали в динаміці у 26 пацієнтів (32,5 %). У 8 (31% від 26) з них відповідний показник збільшився, у 10 (38 %) – зменшився, і ще у 8 (31 %) залишився без змін. Під час першого вимірювання у 14 (53,8 %) встановлено дефіцит вітаміну К, у 12 (46,2 %) – норму. За результатами повторного визначення недостатність спостерігали у 15 (57,7 %), а норму – в 11 (42,3 %) дітей.

Єдиним чинником, який статистично вірогідно був пов'язаний з динамікою рівня PIVKA-II у хворих на МВ була стать пацієнта ($r_s=0,49$; $p=0,02$). У більшості хлопчиків спостерігалось підвищення рівня PIVKA-II, у середньому на 0,4 [0,0; 2,3] нг/мл, що свідчило про зростання дефіциту вітаміну К, тоді як у дівчаток переважало зниження відповідно на 1,2 [-9,2; 0,0] нг/мл (рис. 5.5).

Таблиця 5.4. Рівні PIVKA-II (вітамін К) у дітей з МВ в залежності від рівня активності ФЕ-1

ФЕ-1, мкг/г (n=80)	Віт. К (PIVKA-II), нг/мл $\bar{x}$; 95% CI
<50, (n=60)	29,2; 0-68,2
50-100, (n=2)	-
100-200, (n=10)	3,1; 0-6,4
>200, (n=8)	11,2; 0-33,7

0,4 [0,0; 2,3] нг/мл, що свідчило про зростання дефіциту вітаміну К, тоді як у дівчаток переважало зниження відповідно на 1,2 [-9,2; 0,0] нг/мл (рис. 5.5).

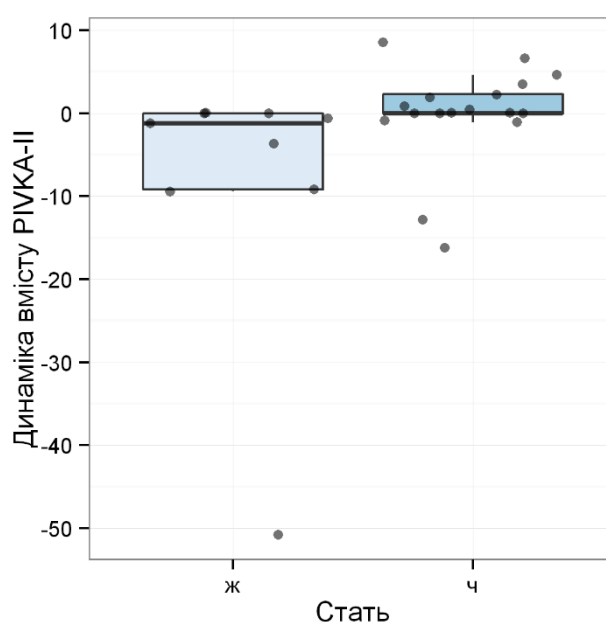


Рисунок 5.5 – Зв'язок між рівнями PIVKA-II (вітаміну К) та статтю пацієнтів

Таким чином, отримано предиктори впливу на рівні PIVKA-II, зокрема, вік пацієнта, ОФВ₁, захворювання ЛОР-органів, важкість перебігу хвороби за шкалою Швахмана-Кульчицького, котрі виявилися статистично значимими.

Очікуваного зв'язку уражень печінки з дефіцитом вітаміну К не встановлено, що можливо зумовлено недостатнім числом спостережень. Встановленим фактором впливу на динаміку рівня PIVKA-II у хворих на МВ виявилася стать: у хлопчиків спостерігалось підвищення рівня, а у дівчаток – зниження, що в майбутньому потребуватиме додаткових досліджень.

5.2. Рівні та динаміка цинку і їх зв'язок із клінічними та параклінічними характеристиками дітей, хворих на муковісцидоз

Визначення рівнів цинку у крові хворих на МВ проводилося дворазово. Первинно вміст цинку у крові визначали у 92 дітей. Середня концентрація цього мікроелементу становила 37,5 [26; 51,6] мкмоль/л. У 4 (4 %) пацієнтів рівень цинку був нижче норми, у 16 (18 %) – у межах норми, а у 72 (78%) – вище норми (рис. 5.6). Найвищою його концентрація була у дітей до 1 року – 45,2 [16,6;73,8] мкмоль/л, найнижчі значення нутрієнта зафіксовані у групі дітей 7-15 років – 39,2 [32,6;45,8] мкмоль/л (таб. 5.5).

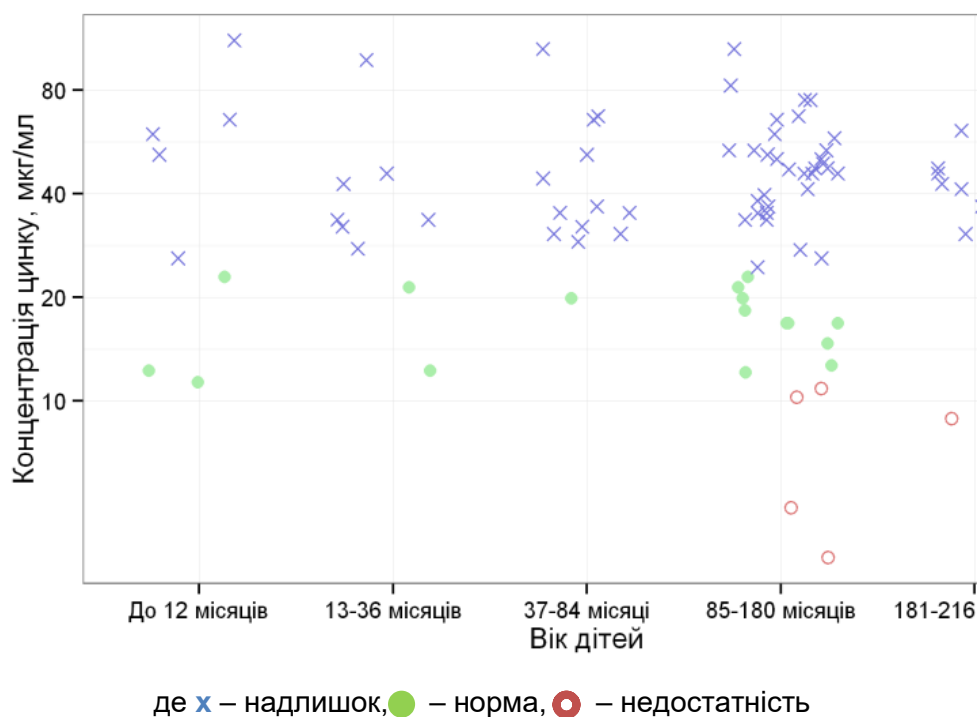


Рисунок 5.6 – Концентрація вмісту цинку у крові дітей, хворих на МВ

Таблиця 5.5. Рівні цинку у різних вікових групах дітей з МВ

Вік	До 1 року	1-3 роки	3-7 років	7-15 років	15-18 років
Zn, мкмоль/л $\bar{x}$; 95% CI	45,2; 16,6-73,8	44,5; 23,3-65,8	44,9; 31,0-58,9	39,2; 32,6-45,8	41,3; 33,2-49,3

Середній рівень вмісту цинку в сироватці крові становив 40,02 мкмоль/л. Досліджено, що концентрація цього нутрієнта у хворих з МВ була вищою, ніж у контрольній групі ($p=0,00019$).

Аналізом результатів дослідження кореляцій між сироватковою концентрацією селену у дітей з МВ та ІМТ і рівнями активності ФЕ-1 не виявлено (таб.5.6, 5.7).

Таблиця 5.6. Рівні цинку та ІМТ у дітей з МВ

ІМТ, SDS	Zn, мкмоль/л $\bar{x}$; 95% CI
Нижче «-3», (n=12)	40,1; 23,4-57,5
«-3»-«-2», (n=5)	28,7; 6,79-50,6
«-2»-«-1», (n=25)	39,5; 29,0-49,9
«-1»-«0», (n=36)	43,2; 36,2-50,1
більше «0», (n=14)	46,7; 32,1-61,2

Таблиця 5.7. Рівні цинку в залежності від активності ФЕ-1 у дітей з МВ

ФЕ-1, мкг/г (n=80)	Zn, мкмоль/л $\bar{x}$; 95% CI
<50, (n=60)	42,1; 35,5-48,7
50-100, (n=2)	50,4; 0-186,1
100-200, (n=10)	40,9; 12,6-69,3
>200, (n=8)	44,0; 27,5-60,5

У пацієнтів з МВ, в яких ХОБ асоціювався із хронічною колонізацією *Staphylococcus aureus*, вміст цинку у крові був нижчим, ніж у решти пацієнтів ($r=-0,19$; $p=0,007$) (таб. 5.8).

Таблиця 5.8. Ознаки/ускладнення МВ та рівні цинку у дітей з МВ

Ознаки/ускладнення МВ	Zn, мкмоль/л $\bar{x}$; 95% CI
ХОБ	42,8; 37,5-48,1
Хронічний гайморит, риніт, риносинусит, отит	45,7; 39,2-52,3
ЛГ + ХЛС	43,2; 19,2-67,2
Хронічна колонізація <i>St.aureus</i>	37,9; 32,9-42,9
Вторинна кардіоміопатія	66,2; 7,7-124,6
ХГ, фіброз та цироз печінки	41,2; 33,3-49,1
Порушена толерантність до глюкози та ЦД	36,1; 28,9-43,3
Карієс	39,8; 16,7-62,8

У дітей, які потребували тривалішого стаціонарного лікування діагностовано нижчі концентрації цинку ($r=-0,18$; $p=0,017$) (рис. 5.7).

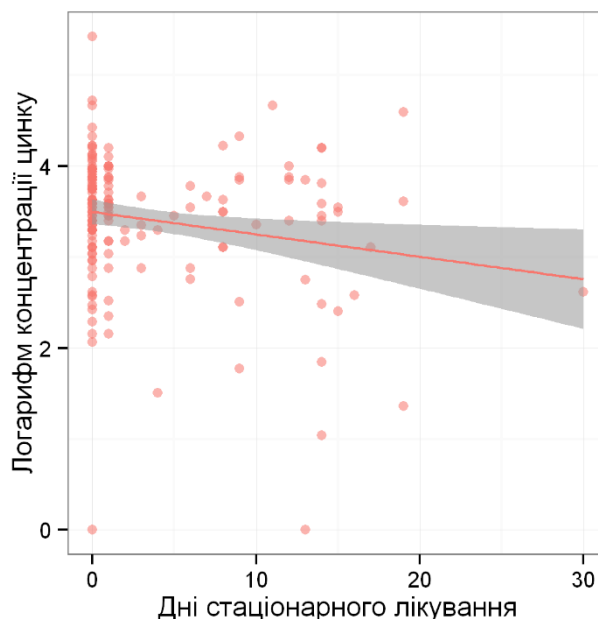


Рисунок 5.7 – Залежність логарифму концентрації цинку у дітей, хворих на МВ від дня перебування у стаціонарі

Під час застосування статистичної моделі цензурованої лінійної регресії із урахуванням дня лікування встановлено, що рівні цинку і селену між собою слабо пов'язані ($r_s=-0,16$, $p=0,054$), що не вдалося це довести статистично, причому високий вміст селену асоціюється з низькими рівнями цинку і навпаки.

За підсумками повторного визначення вміст цинку у 57 дітей в середньому зменшився на 9,6 [-23,7; 3,1] мкмоль/л. Загалом у 35 дітей (61 %) відповідний показник знизився, у 21 (37 %) – підвищився, а в одного пацієнта (2 %) – залишився без змін.

5.3. Рівні та динаміка селену і їх зв'язок із клінічними та параклінічними характеристиками дітей, хворих на муковісцидоз

Первинно вміст селену у сироватці крові визначали у 83 дітей. Середня концентрація цього мікроелементу у дітей з МВ становила 25 [17,5; 45,4] мкг/л.

Наявність дефіциту селену встановлено у всіх хворих на МВ (рис. 5.8, таб. 5.9).

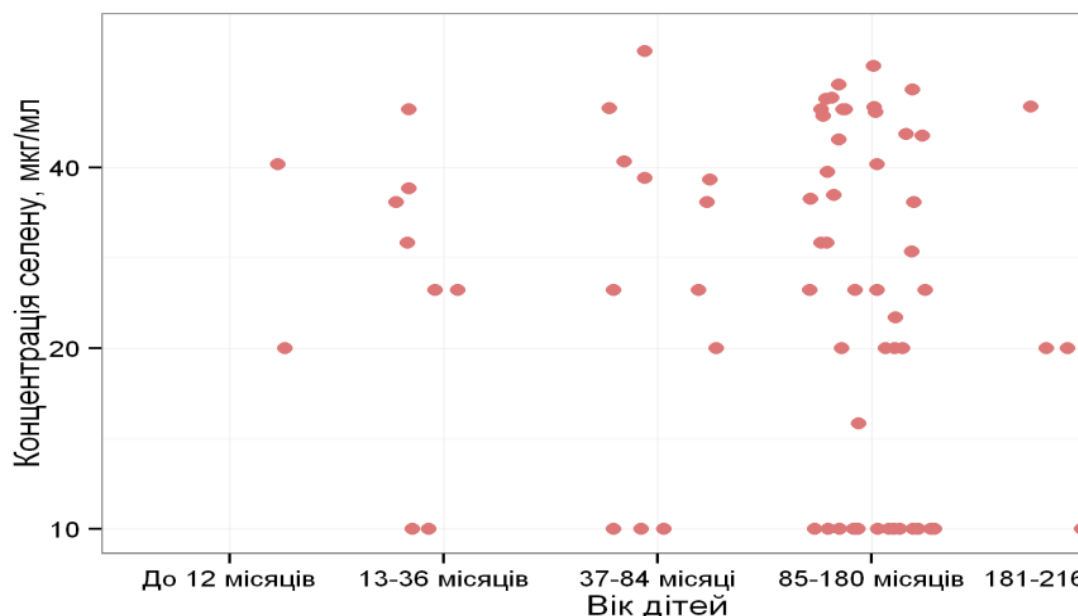


Рисунок 5.8 – Концентрація селену у дітей хворих на МВ

Таблиця 5.9. Рівні селену у різних вікових груп дітей з МВ

Вік	До 1 року	1-3 роки	3-7 років	7-15 років	15-18 років
Se, мкг/л	30,3;	25,8;	30,4;	29,5;	33,0;
$\bar{x}$; 95% CI	0-160,5	15,0-36,5	19,8-41,1	24,5-34,6	23,3-42,7

Під час первинного дослідження встановлено, що концентрації селену змінювалися в межах від 10 мкг/л (межа чутливості лабораторного методу дослідження) до 65,7 мкг/л.

Статистична значимість відмінності групи пацієнтів із МВ від контрольної групи за рівнем вмісту селену досягала значень менших від $2,2 \times 10^{-16}$, що є найменшим додатнім числом, доступним у програмі R. Медіана вмісту нутрієнта становила 25,25 мкг/л. Рівень мікроелемента статистично вірогідно корелював з важкістю захворювання, яку визначали за шкалою Швахмана-Кульчицького ($r_s=0,29$; $p=0,003$). Легший перебіг захворювання корелював з вищими рівнями селену (рис. 5.9).

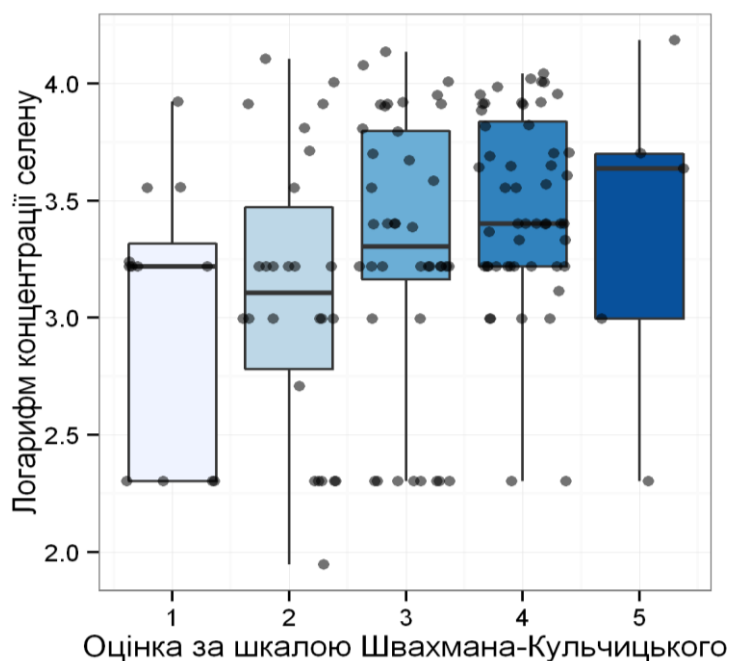


Рисунок 5.9 – Кореляція між логарифмом концентрації селену та оцінкою важкості перебігу захворювання за шкалою Швахмана-Кульчицького у дітей з МВ

Між вмістом селену та та ІМТ і рівнем активності ФЕ-1 взаємозалежностей не встановлено (таб. 5.10, таб. 5.11).

Таблиця 5.10. Рівні селену та ІМТ у дітей з МВ

ІМТ, SDS	Se, мкг/л $\bar{x}$; 95% CI
Нижче «-3», (n=12)	27,4; 16,1-38,7
«-3»-«-2», (n=1)	38,8; 21,1-56,5
«-2»-«-1», (n=23)	29,2; 22,5-35,9
«-1»-«0», (n=34)	27,7; 22,2-33,3
більше «0», (n=13)	36,8; 23,8-49,7

Таблиця 5.11. Рівні селену в залежності від активності ФЕ-1 у дітей з МВ

ФЕ-1, мкг/г (n=80)	Se, мкг/л $\bar{x}$; 95% CI
<50, (n=60)	29,0; 24,5-33,5
50-100, (n=2)	15,0; 0-78,5
100-200, (n=10)	32,9; 23,4-42,4
>200, (n=8)	26,9; 2,2-51,6

Виявлено, що системні концентрації селену залежали від наявності ХОБ 25 [20; 40] мкг/л проти 45,2 [30; 50,2] мкг/л у дітей з МВ ($p=0,04$).

Таким чином, нижчий вміст селену у сироватці крові був пов'язаний із найчастішим проявом МВ – ХОБ (рис. 5.10, таб. 5.12).

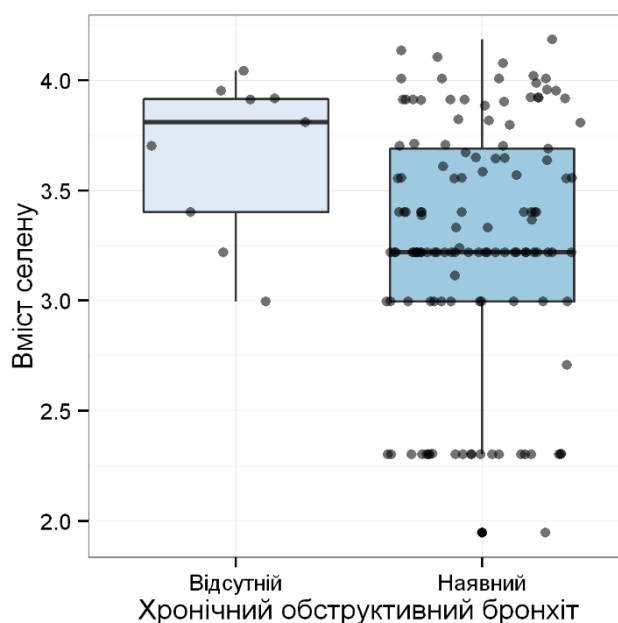


Рисунок 5.10 – Кореляція між рівнем селену та наявністю ХОБ у хворих з МВ

Таблиця 5.12. Ознаки/ускладнення МВ та рівні селену у дітей з МВ

Ознаки/ускладнення МВ	Se, мкг/л $\bar{x}$; 95% CI
ХОБ	29,3; 25,5-33,0
Хронічний гайморит, риніт, риносинусит, отит	31,8; 26,9-36,7
ЛГ + ХЛС	25,7; 11,0-40,4
Хронічна колонізація <i>Staphylococcus aureus</i>	30,8; 26,7-35,0
Вторинна кардіоміопатія	16,3; 0-36,1
ХГ, фіброз та цироз печінки	28,9; 22,9-35,0
Порушена толерантність до глюкози та ЦД пов'язаний з МВ	31,4; 25,4-37,3
Карієс	13,3; 7,0-19,7

У пацієнтів, котрі не мали карієсного ураження виявлено, що вміст селену у сироватці крові був вищим ($p=0,0065$) (рис. 5.11, таб. 5.12).

Рівень селену у трьох хворих з ХЛС становив відповідно 15, 20 та 20 мкг/л, що було статистично значимо нижчим, ніж у пацієнтів без даного ускладнення (відповідно (29 [20; 45,5]) мкг/л; $p=0,02$) (таб. 5.12).

Повторно вміст селену у сироватці крові визначали у 42 пацієнтів. Відповідний показник у середньому збільшився на 7,2 [-3,5; 15] мкг/л, що визначало підвищення концентрації селену у 27 (64 %) дітей, відсутність змін спостерігалось у 3 (7 %) пацієнтів, а зниження у 12 (29 %) хворих. Динаміка системних концентрацій селену не залежала від особливостей перебігу основного захворювання, однак корелювала із змінами системних концентрацій вітаміну Е ($r_s=0,29$; $p=0,067$).

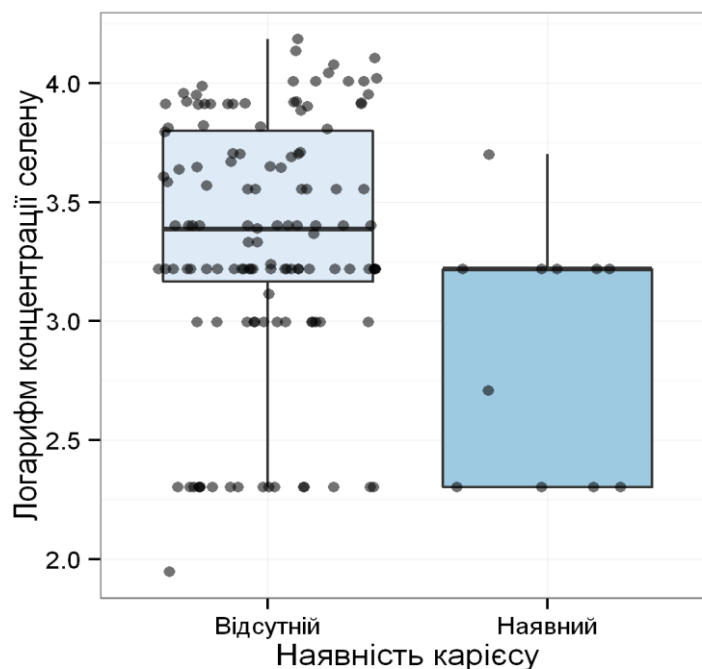


Рисунок 5.11 – Вміст селену у пацієнтів із МВ, залежно від наявності/відсутності карієсу

Вдалося встановити, що високий вміст гемоглобіну в крові часто пов'язаний із негативною динамікою рівня селену ($r=-0,33$; $p=0,046$). Окрім того, прослідковується сильний зв'язок між динамікою вмісту селену та логарифмом його початкового вмісту: чим вищий початковий рівень селену, тим частіше можна спостерігати негативну динаміку, і навпаки ($p<0,00001$).

Недостатність вітаміну К діагностовано у 52,5 % дітей з МВ. Дефіцит селену зафіксовано у всіх хворих. Сироватковий вміст цинку у 72 % дітей з МВ перевищував вікові норми. Лабораторні рівні вітаміну К та цинку мали негативну динаміку у більшості хворих, натомість щодо селену спостерігалась позитивна тенденція показників, хоча вона була й незначною. Результати аналізу кореляцій були різноманітними: дефіцит вітаміну К асоціювався з віком пацієнта, показником ОФВ₁, захворюваністю ЛОР-органів і важкістю перебігу хвороби, а його динаміка корелювала із статтю особи; вищий вміст селену був пов'язаний із легшим перебігом захворювання та відсутністю карієсу; нижчі рівні цинку

асоціювалися із бактерійною колонізацією *Staphylococcus aureus* у дихальних шляхах дітей хворих на МВ.

Результати власних досліджень розділу 5 висвітлено у статтях [47, 153, 203], апробовано на форумах [202].

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ МОДИФІКАЦІЇ ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ З МУКОВІСЦИДОЗОМ НА ОСНОВІ УРАХУВАННЯ РІВНІВ ВІТАМІНІВ А І Е

6.1. Результати модифікації терапії дітей з муковісцидозом на основі урахування рівня вітаміну А

Вживання ЛЗ вітаміну А призначали пацієнтам за умови, що вміст нутрієнта за результатами аналізу в сироватці крові був нижче норми. Дозування ЛЗ проводилося відповідно до віку з урахуваннями рекомендацій європейських клінічних протоколів та форми випуску препарату зареєстрованого на території України: якщо вміст вітаміну А у сироватці крові був нижче вікової норми, призначали його в розчині перорально дітям віком 0-6 місяців у дозі 3000 МО (1 крапля), 6-36 місяців – 6000 МО (2 краплі), > 3 років – 9000 МО (3 краплі) на добу з наступним рекомендованим визначенням його рівня у сироватці крові через 3 місяці [18, 19, 51, 93, 210].

Відповідно до отриманих результатів із 62 повторно обстежуваних пацієнтів, вітамін А призначено 29 (46,8%) дітям, із них лише 23 були належним чином суплементовані.

Встановлено, що після додаткового призначення препарату вітаміну А його рівень у сироватці крові підвищився у 19 дітей (82 %), не змінився в одному випадку (4 %) і знизився у 3 дітей (13 %). Водночас, у 15 пацієнтів він нормалізувався, у 5 – так і не досягнув меж норми, а у 3 пацієнтів спостерігали надмірні його концентрації.

Недостатня ефективність додаткового призначення вітаміну А у частини пацієнтів могла бути пов'язаною з низьким комплаєнсом ($r_s=0,72$; $p=0,02$). Зокрема, середній приріст логарифму концентрації вітаміну А для пацієнтів із низьким комплаєнсом становив -0,21 (відбувалося зменшення вмісту вітаміну А), для хворих зі середнім комплаєнсом +0,76, а для пацієнтів із високим комплаєнсом +1,14 (рис. 6.1).

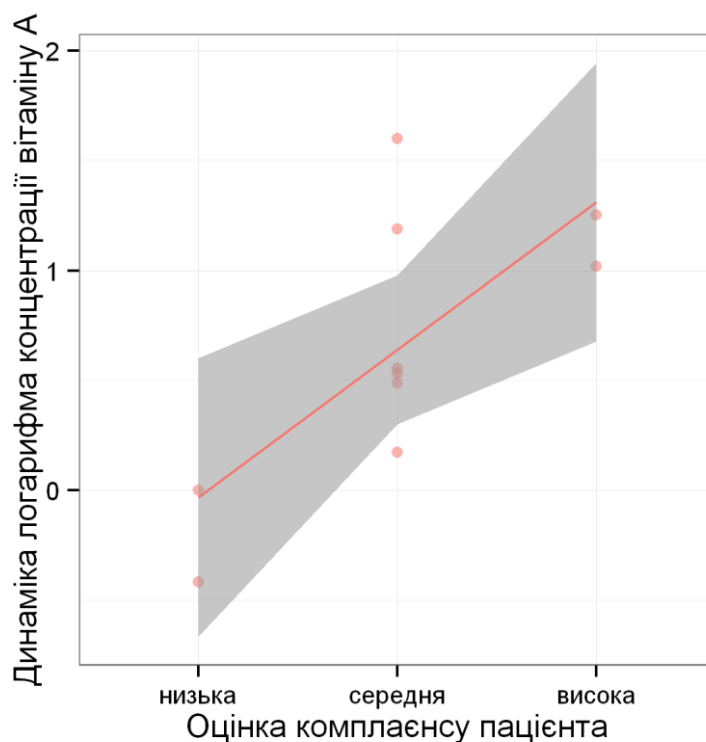


Рисунок 6.1 – Залежність динаміки вмісту вітаміну А за умов додаткової суплементачії від комплаєнсу батьків дітей з МВ

Встановлено, що у даній групі хворих існує статистичний зв'язок між динамікою рівня вітаміну А та вмістом холестерину у крові ($r=0,44$; $p=0,042$).

Про ефективність призначеної схеми корекції названим нутрієнтом свідчила позитивна кореляція між спірометричним показником $ОФВ_1$ під час повторного вимірювання та призначеною дозою вітаміну ($r_s=0,26$; $p=0,084$). У зв'язку із чим, проаналізовано тривалість безрецидивних періодів ХОБ в залежності від суплементачії вітаміну А, проте взаємозалежностей не виявлено ($n=62$, $p=0,843$) (рис. 6.2).

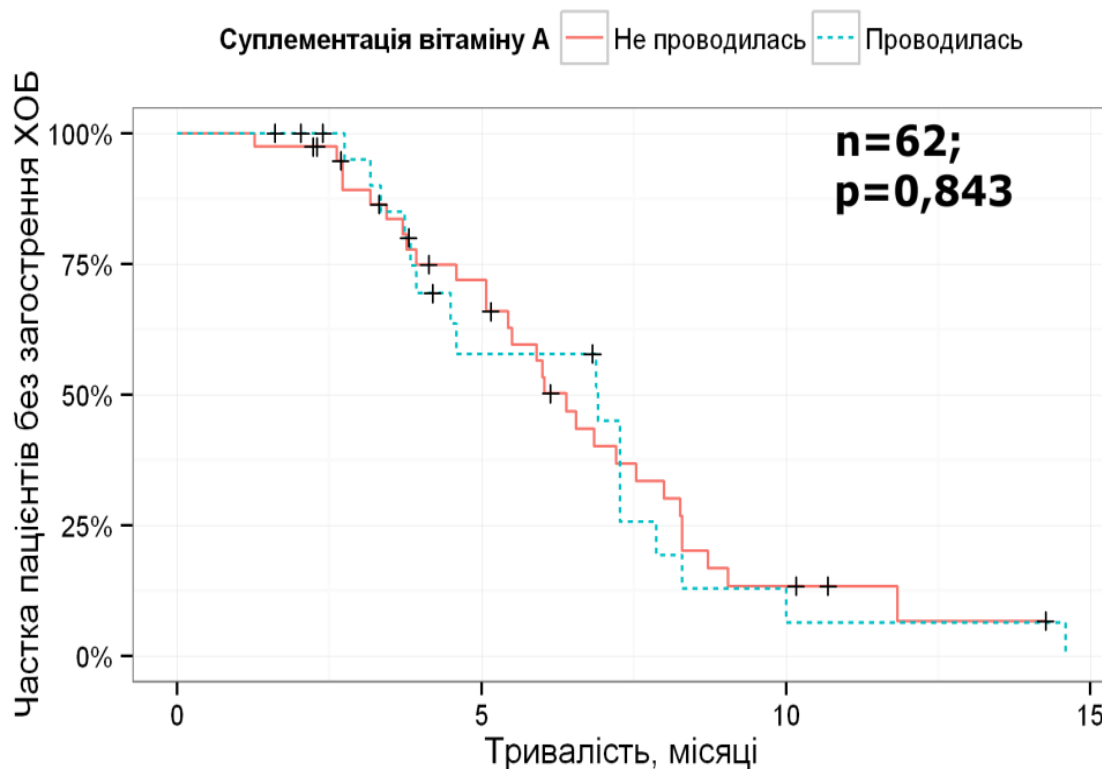


Рисунок 6.2 – Аналіз тривалості безрецидивних періодів ХОБ в залежності суплементції вітаміну А у дітей, хворих на МВ

6.2. Аналіз предикторів динаміки рівнів вітаміну А у дітей, хворих на муковісцидоз

На основі аналізу зміни рівнів вітаміну А побудовано регресійні моделі динаміки даного нутрієнта із логарифмічним зв'язком (таб. 6.1, 6.2).

Таблиця 6.1. Порівняння регресійних моделей із різною функцією зв'язку динаміки вітаміну А у дітей хворих на МВ

Тип моделі	Відібрані предиктори	Інформаційний критерій Акаїке
Залежна змінна – динаміка рівня вітаміну А, функція зв'язку – функція ідентичності	АСТ, ЛФ, доза суплементції віт. А, оцінка за Швахманом-Кульчицьким	131,4
Залежна змінна – динаміка рівня вітаміну А, функція зв'язку – логарифмічна функція	Вага, стать, АСТ, доза суплементції віт. А, оцінка за Швахманом-Кульчицьким, наявність ЛГ	124,6

Таблиця 6.2. Регресійна модель динаміки рівня вітаміну А із логарифмічною функцією зв'язку у дітей, хворих на МВ

Компоненти	Коефіцієнт	Експонента коефіцієнта	р-величина
Зсув	0,442±0,373	1,556	—
АСТ	-0,0338±0,0095	0,967	0,00103
Вага, кг	0,0175±0,0053	1,018	0,00194
Стать (ч)	-0,553±0,185	0,575	0,0049
Суплементція віт. А, МО	0,000064±0,000023	1,000063	0,0098
Оцінка за Швахманом-Кульчицьким, бали	0,187±0,084	1,206	0,031
ЛГ, мм рт.ст	-1,02±0,53	0,361	0,060

Регресійна модель динаміки вмісту вітаміну А у сироватці крові дітей, хворих на МВ з логарифмічною функцією зв'язку (коефіцієнт детермінації $[R^2]=0,56$) (рис. 6.3):

$$\Delta \ln(A) = 0,44 - 0,034 \times \text{ACT} + 0,018 \times B - 0,55 \times C + 0,000064 \times D_A + 0,19 \times \text{ШК} - 1,02 \times \text{ЛГ},$$

де АСТ – активність АСТ (ОД/л); В – вага тіла (кг); С – стать («1» - чоловіча стать; «0» - жіноча стать); Д – доза вітаміну А (МО) у разі його призначення або «0», якщо лікування не призначали; ШК – важкість перебігу МВ (бали) за шкалою Швахмана-Кульчицького; ЛГ – легенева гіпертензія («1» - наявна; «0» - відсутня).

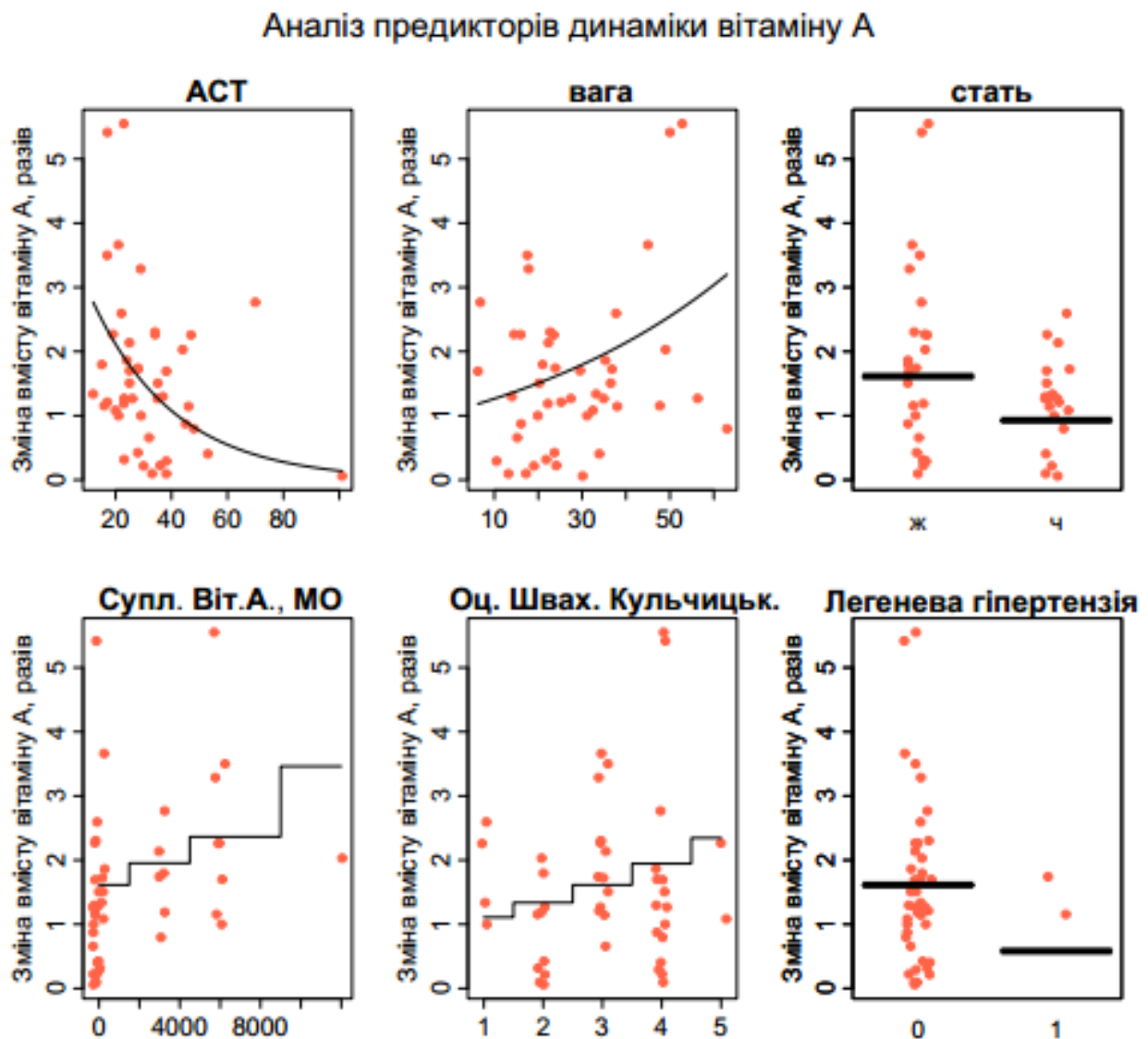


Рисунок 6.3 – Компоненти моделі для визначення динаміки вітаміну А у дітей, хворих на МВ

Якщо на початковий рівень вітаміну А найбільше впливає вага хворої дитини, то динаміка рівня вітаміну А перш за все виявилася більш залежною від стану печінки (АСТ), а вазі пацієнта належить другорядна роль.

У хлопчиків переважав негативний прогноз динаміки рівня вітаміну А, тоді як у дівчаток в середньому спостерігали його зростання.

Наявність і доза суплементачії нутрієнта виявилася важливим предиктором динаміки вітаміну А. Застосування 3000 МО вітаміну А покращувало зростання концентрації нутрієнта на 20,8 %, а 6000 МО – на 45,9 %. Легший перебіг хвороби, оцінений за шкалою Швахмана-Кульчицького, сприяє позитивній динаміці рівня вітаміну А, тоді як наявність легеневої гіпертензії виявляє сильний негативний вплив.

Побудована модель має потенціал для використання з прогностичною метою, оскільки коефіцієнт детермінації регресійної моделі становить $R^2=0,56$. Аналіз помилок прогнозу моделі виявив існування ряду пацієнтів, позитивна динаміка яких не може бути пояснена в рамках наявних предикторів (рис. 6.4).



Рисунок 6.4 – Аналіз точності моделі для прогнозування динаміки вітаміну А у дітей, хворих на МВ

Приклад прогнозу динаміки вітаміну А

Приклад 1. Пацієнтка Б., вік – 7 років. Діагноз: Муковісцидоз (F508del/2184insA) з панкреатичною недостатністю, важкого ступеня. Хронічний обструктивний бронхіт, стадія загострення. Хронічна колонізація *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Хронічний двобічний гайморит, стадія загострення. Холестатичний гепатит з трансформацією у фіброз.

Візит №1 (амбулаторний прийом). Скарги: на періодичний малопродуктивний кашель та нежить, які протягом останнього тижня почали турбувати частіше. Загальний стан при огляді: середнього ступеню важкості, обумовлений бронхообструктивним синдромом, проявами хронічної гіпоксії та холестатичного гепатиту з трансформацією у фіброз. Астенічна тілобудова. Підшкірно-жирова клітковина розвинена недостатньо. Наявні прояви хронічної гіпоксії: деформація пальців рук і ніг у вигляді “барабаних паличок”, нігтів як “годинникових скелець”. Шкіра – бліда, чиста. Видимі слизові оболонки – блідо-рожеві, чисті. Риноскопично: помірні ознаки запалення у носовій порожнині (набряк та гіперемія). Грудна клітка – рахітично змінена, емфізематозна. Перкуторно над легеньми звук з коробковим відтінком. Аускультативно над легеньми жорстке дихання, симетричне з обох сторін, поодинокі вислуховуються різнокаліберні вологі хрипи у нижніх відділах легень з обох сторін. Тони серця – звучні, чисті, ритмічні. Живіт – збільшений в об’ємі, м’який, не болючий при пальпації. Печінка та селезінка – не збільшені. Сечовиділення вільне. Випорожнення щоденні, оформлені. На момент огляду патологічної неврологічної симптоматики не спостерігається. Ріст – 126,5 см, маса – 22,3 кг. ЧД – 23/хв, ЧСС – 92/хв., Sat O₂ – 97%.

Спірометрія: ОФВ₁-1.6л/72%, ФЖЄЛ - 1.7 л /73%.

Рентгенографія ОГК: підсилений, деформований за сітчастим типом легеневої малюнок. Корені малоструктурні, інтенсивні, поширені. Стінки бронхів потовщені за рахунок перибронхіту. Синуси вільні. Куполи діафрагми чіткі, рівні. Серце в розмірах не змінене.

На рентгенограмі ДПН визначається тотальне гомогенне, інтенсивне затемнення обох гайморових пазух. Девіація носової перетинки вліво. Заключення: двобічний гайморит.

Ультразвукове дослідження внутрішніх органів: Печінка збільшена в розмірах, за рахунок двох частин, ехогенність паренхіми звичайна, структура середньозерниста, неоднорідна. Строма печінки ущільнена, потовщена. Жовчний міхур в типовій анатомічній проекції, чітко не візуалізується. Підшлункова залоза – чітко не візуалізується (гіперпневматоз). Селезінка не збільшена, структурно не змінена, розмірами 100x42 мм. Паренхіма печінки псевдовузлової структури, диференціація сегментів печінки порушена. Ворота печінки акустично ущільнені. Відмічається асиметрія віток порталної системи – ліва 8 мм, права –11 мм. Петлі тонкого кишківника виповнені рідинним вмістом. Нирки: розташовані типово, звичайних розмірів. Ехогенність паренхіми звичайна, кортико-медулярна диференціація збережена. Чашко-мискова система без ознак дилатації. Сечовий міхур – в нормі.

Окрім того, на амбулаторному прийомі проведено обстеження, показники яких були в межах норми: коагулограма, вітамін Е, цинк. Встановлено лише знижені рівні вітаміну А та селену.

Рекомендовано наступне лікування: гіперкалорійне харчування з додатковим підсолюванням їжі; Креон 25 тисяч 9 капсул на добу до їжі; Ципрофлоксацин 500 мг 2 рази на день протягом 14 днів; Азитроміцин 250 мг 1 раз на 3 дні, постійно; Беродуал 20 крапель розведеного на 1,0 мл фізіологічного розчину 3 рази на день, інгаляційно, протягом 14 днів; Розчин 7% натрію хлориду 3,0 мл 2 рази на день, постійно; Пульмозим 1 небула (2,5мг/2,5мл) 1 раз на добу, інгаляційно, на ніч; Урсодезоксихолева кислота (Урсофальк) 500 мг 2 рази на день, постійно; фізіотерапія щоденно, постійно; інтраназально – гіпертонічний розчин морської води (Хьюмер), Назонекс 2 рази на день, протягом 1 місяця.

Виявлено недостатність вітаміну А: 232 нг/мл (норма 300-800 нг/мл). Призначено перорально вітамін А 3,44% розчин у дозі 9000 МО (3 краплі),

щоденно. Через 3 місяці на візиті №2 (амбулаторно) визначено концентрацію вітаміну А, яка підвищилася до 812 нг/мл.

Таким чином, розроблена нами модель прогнозу динаміки вітаміну А була адаптована для практичного використання (таб. 6.3):

$$\Delta \ln(A)_{\text{прогноз}} = 0,44 - 0,034 \times 19 + 0,018 \times 15,5 - 0,55 \times 0 + 0,000064 \times 9000 + 0,19 \times 3 - 1,02 \times 0 = 1,219.$$

Таблиця 6.3. Дані пацієнтки Б. (Приклад 1).

АСТ	Вага	Стать чоловіча	Доза суплементції віт. А, МО	Оцінка за Швахманом-Кульчицьким, бали	ЛГ
19	15,5	Ні	9000	3	Ні

Після цього результат експоненціюємо: $\Delta A_{\text{прогноз}} = e^{1,219} = 3,31$, тобто прогнозується підвищення рівня вітаміну А у 3,31 рази. У дійсності спостерігали дещо більше зростання, тобто $\Delta A_{\text{фактичне}} = 3,50$. Врахувавши, що початковий рівень вітаміну А становив 232 нг/мл, отримаємо, що модель прогнозувала підвищення до 768 нг/мл, а фактично відбулось підвищення до 812 нг/мл. Похибка прогнозу на 44 нг/мл є незначною, порівняно із абсолютними значеннями ознаки.

З приводу інших клінічних та лабораторних параметрів ми спостерігали у пацієнтки: зменшення ознак бронхообструктивного синдрому, покращилось носове дихання, збільшилась вага та ріст (візит №2: вага – 23,4 кг, ріст – 127,8 см), покращились параметри спірометрії (візит №2 – ОФВ₁ -1.7л/80%, ФЖЄЛ - 1.8л/83%).

6.3. Результати модифікації терапії дітей з муковісцидозом на основі урахування рівня вітаміну Е

Вживання ЛЗ вітаміну Е призначали пацієнтам за умови, що вміст нутрієнта за результатами аналізу в сироватці крові були нижче норми. Дозування препарату проводили відповідно до віку з урахуваннями рекомендацій європейських клінічних протоколів та форми випуску препарату зареєстрованого на території України: якщо вміст вітаміну Е у сироватці крові був нижче вікової норми, проводили суплементцію

його в розчині або в капсульній формі внутрішньо дітям віком 0-12 місяців у дозі 10 мг/кг, 1-4 роки – 100 мг, 4-10 років – 200 мг, > 10 років – 400 мг на добу з наступним рекомендованим визначенням його рівня через 3 місяці [18, 19, 51, 93, 210].

20 (32,3%) дітей із 62 повторно досліджуваних пацієнтів мали показники вітаміну Е нижче норми. Додатково їм призначали препарати вітаміну Е, що забезпечило підвищення сироваткових концентрацій його у 15 (75 %) осіб. Після завершення лікувального курсу у 2 (10 %) випадках рівні вітаміну Е не змінилися, а у 3 (15 %) дітей – знизилися.

У 2 пацієнтів з негативною динамікою вмісту вітаміну Е у сироватці крові, незважаючи на додаткове призначення цього нутрієнта протягом 3 місяців, діагностували ЦД, пов'язаний з МВ. Водночас, серед дітей з позитивною динамікою вмісту вітаміну Е у сироватці крові не було жодного хворого із ЦД, пов'язаним з МВ ($r_s = -0,45$; $p = 0,028$). Підвищений рівень α -1 фракції глобулінів у протеїнограмі виявився пов'язаним із несприятливою динамікою вітаміну А ($p = 0,0220$, рис.6.5).

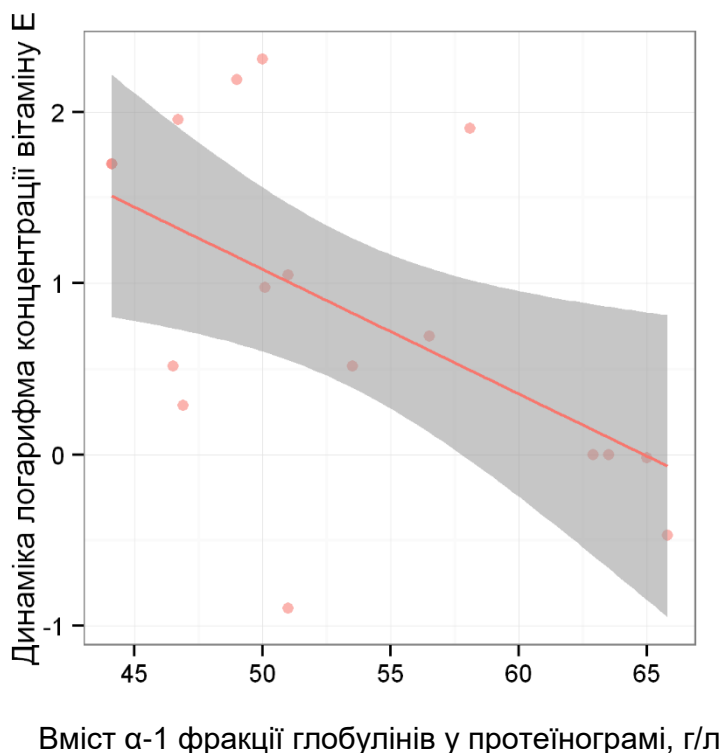


Рисунок 6.5 – Кореляція між динамікою вітаміну Е та вмістом α -1 фракції глобулінів у протеїнограмі дітей, хворих на МВ

Встановлено кореляцію між динамікою вітаміну Е та рівнем фракції β -глобулінів у протеїнограмі ($p = 0,00456$, рис. 6.6).

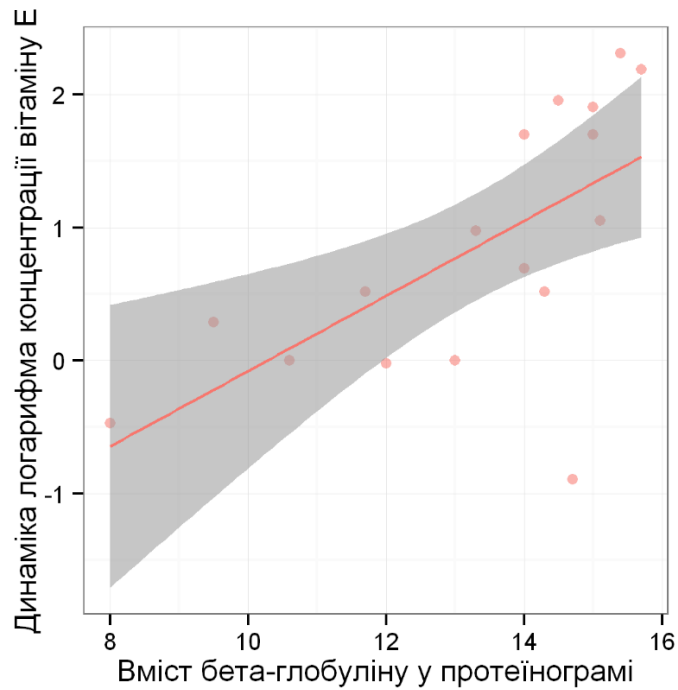


Рисунок 6.6 – Кореляція між динамікою вітаміну E та рівнем фракції β -глобулінів протеїнограми дітей хворих на MB

На відміну від тісного зв'язку між динамікою вітаміну A та його початковим рівнем, зв'язок між динамікою вітаміну E та відповідним його початковим рівнем є слабким, хоч все ще статистично значимим ($p=0,0324$, рис. 6.7).

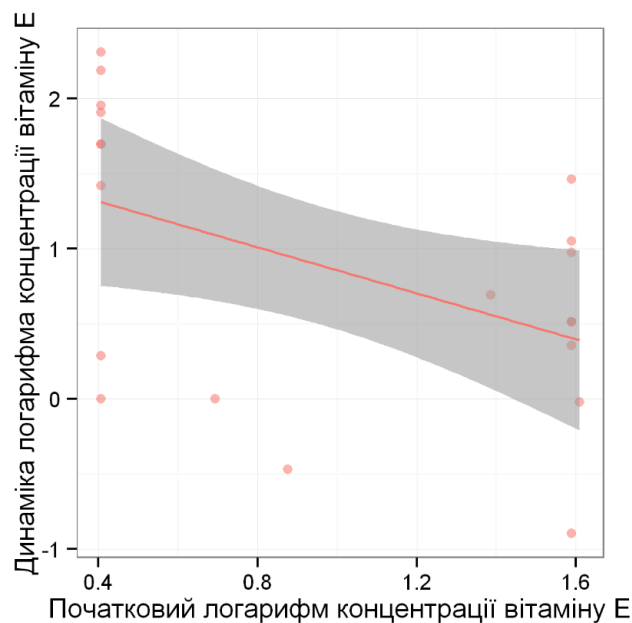


Рисунок 6.7 – Залежність динаміки вітаміну E при додатковій його суплементації від початкового логарифма концентрації в сироватці крові дітей, хворих на MB

Про ефективність призначеної схеми корекції названим нутрієнтом свідчила позитивна кореляція між спірометричним показником ОФВ_1 під час повторного вимірювання та призначеною дозою вітаміну ($r_s=0,3$; $p=0,08$).

Проаналізовано залежність суплементції вітаміну Е від тривалості безрецидивних періодів ХОБ, і встановлено, що вона не впливає на їхню тривалість ($n = 62$, $p = 0,963$) (рис. 6.8).

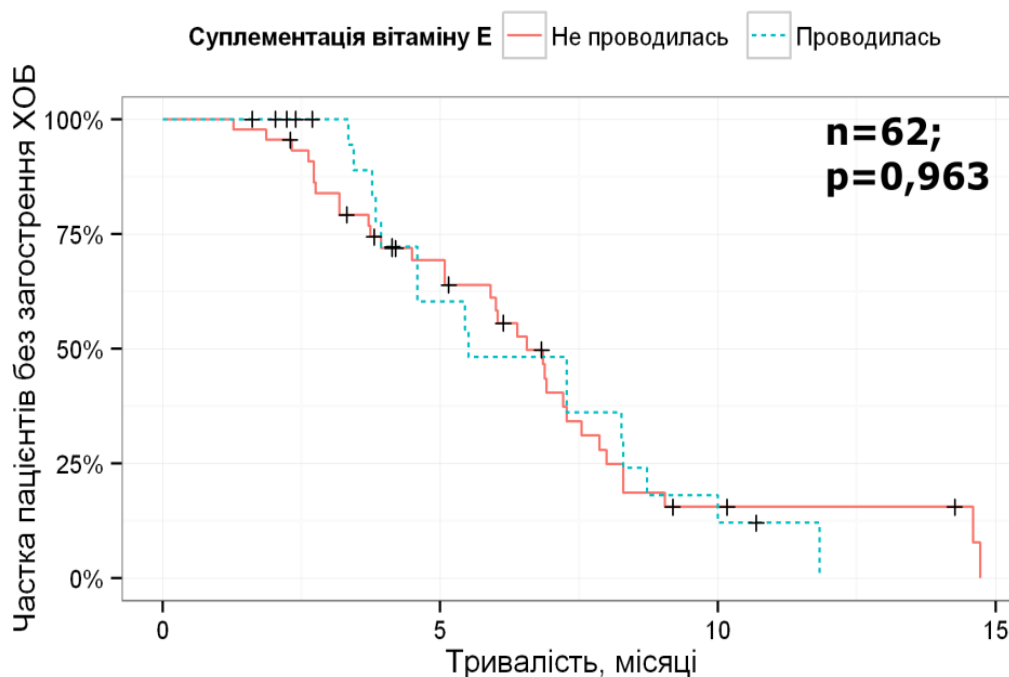


Рисунок 6.8 – Аналіз залежності суплементції вітаміну Е у сироватці крові дітей, хворих на МВ, від тривалості безрецидивних періодів ХОБ

6.4. Аналіз предикторів динаміки рівнів вітаміну Е у дітей, хворих на муковісцидоз

На основі аналізу рівнів вітаміну Е в динаміці, отримано регресійні моделі динаміки вітаміну Е із логарифмічним зв'язком (таб. 6.4, 6.5).

Таблиця 6.4. Порівняння регресійних моделей із різною функцією зв'язку для динаміки вітаміну Е у дітей, хворих на МВ

Тип моделі	Відібрані предиктори	Інформаційний критерій Акаїке
Залежна змінна – динаміка рівня вітаміну Е, функція зв'язку – функція ідентичності	Доза суплементції віт. Е, наявність фіброзу печінки, вага, тромбоцити, ріст	166,7
Залежна змінна – динаміка рівня вітаміну Е, функція зв'язку – логарифмічна функція	Доза суплементції віт. Е, ШОЕ, ХЛС, порушена толерантність до глюкози, альбуміни	131,7

Таблиця 6.5. Регресійна модель динаміки рівня вітаміну Е із логарифмічною функцією зв'язку у дітей, хворих на МВ

Компоненти моделі	Коефіцієнт	Експонента коефіцієнта	р-величина
Зсув	-3,253±1,636	0,03868	–
Доза суплементції віт. Е, мг	0,0113±0,0015	1,0114	5,1×10 ⁻⁹
ШОЕ, мм/год	-0,1625±0,0340	0,8500	2,6×10 ⁻⁵
Порушена толерантність до глюкози, (так/ні)	-0,9926±0,2643	0,3706	0,00058
Альбуміни, г/л	0,1288±0,0393	1,1374	0,0023
Хлориди поту, мекв/л	-0,0139±0,0048	0,9862	0,0060

Регресійна модель динаміки вмісту вітаміну Е у сироватці крові дітей хворих на МВ з логарифмічною функцією зв'язку (коефіцієнт детермінації $[R^2] = 0,73$) (рис.6.9):

$$\Delta \ln(E) = -3,25 + 0,011 \times D_E - 0,16 \times \text{ШОЕ} - 0,99 \times \text{ТГ} + 0,13 \times A - 0,014 \times X,$$

де D_E – доза вітаміну Е (мг) у разі його призначення або «0», якщо лікування не призначали; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів (мм/год); ТГ – толерантність до глюкози («1» - порушена; «0» - нормальна); А – вміст альбумінів у сироватці крові (г/л); Х – вміст хлоридів у поті за результатами пілокарпінового тесту (мекв/л).

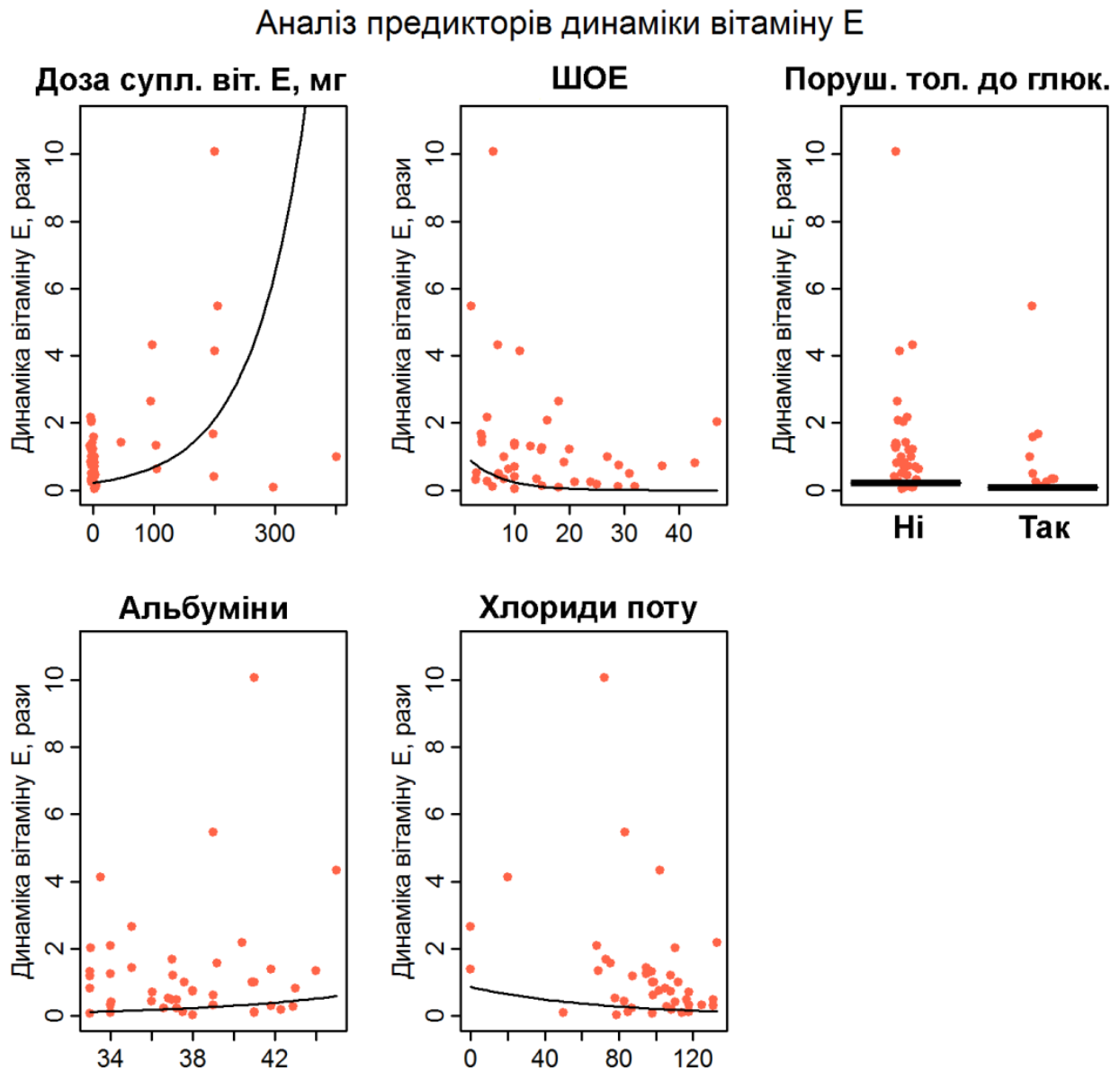


Рисунок 6.9 – Компоненти моделі для визначення динаміки вітаміну Е у дітей, хворих на МВ

Динаміка вмісту вітаміну Е виявилася залежною від дози суплементачії. Кожні 100 мг додаткової суплементачії покращують динаміку у 3,1 рази. Кожна

додаткова одиниця ШОЕ погіршує динаміку на 15 %. Наявність порушеної толерантності до глюкози знижує динаміку майже втричі. Вищі рівні альбумінів є предикторами позитивної динаміки, а високий рівень хлоридів поту є предиктором зниження вмісту вітаміну Е.

Побудована модель має хороший потенціал для використання з прогностичною метою, оскільки коефіцієнт детермінації регресійної моделі становить $R^2=0,73$. Аналіз помилок прогнозу моделі виявив, що розроблена модель прогнозує на задовільному рівні для усього діапазону можливих значень динаміки (рис. 6.10).

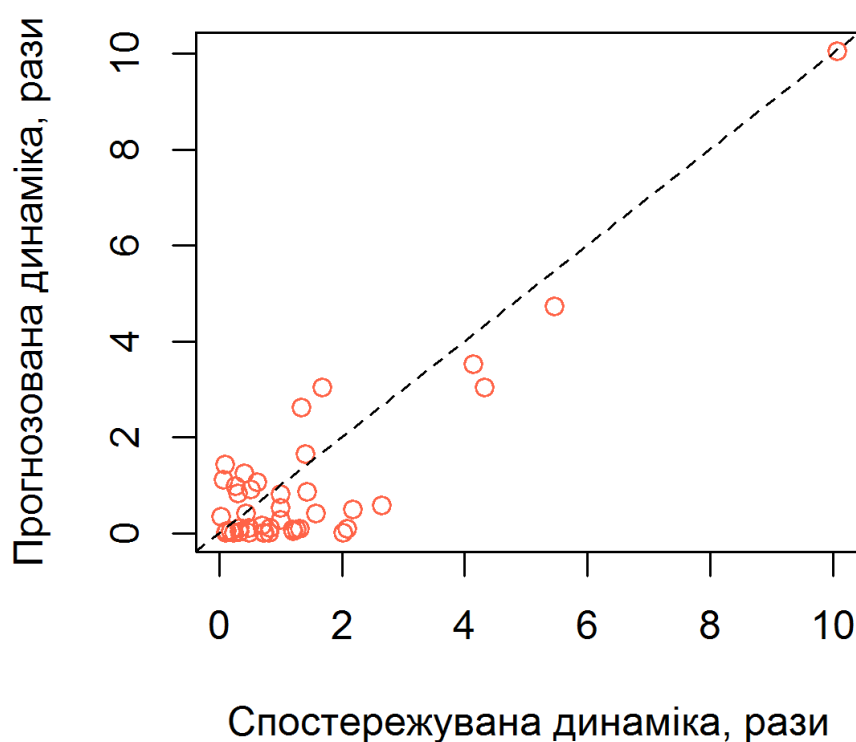


Рисунок 6.10 – Аналіз точності моделі для прогнозування динаміки вітаміну Е у дітей, хворих на МВ

Найкраще вдалося виявляти пацієнтів із покращенням рівня вітаміну Е у 2 рази і більше. Прогноз слабкого зростання або зменшення рівня вітаміну Е характеризується значно меншою точністю.

Приклад прогнозу динаміки вітаміну Е

Приклад 2. Пацієнт Щ., вік – 5 років. Діагноз: Муковісцидоз (F508del/F508del) з панкреатичною недостатністю важкого ступеня. Хронічний обструктивний бронхіт, стадія загострення. Хронічна колонізація *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Хронічний риносинусит, стадія загострення. Порушена толерантність до глюкози.

Візит №1 (госпіталізація). Скарги частий непродуктивний кашель, задишку, втрату маси тіла (-2 кг за останні 3 місяці), незначну спрагу. Стан при поступленні: середньої важкості, зумовлений проявами бронхообструктивного синдрому та дихальної недостатності, явищами хронічної гіпоксії. Дитина емоційно лабільна. Періодично непродуктивно покашлює. Дифузна м'язова гіпотонія. Грудна клітка бочковидної конфігурації. Дистальні фаланги пальців деформовані у вигляді «барабанних паличок», нігті як «годинникові шкельця». Перкуторний звук над легеньми з коробковим відтінком. При аускультатії легень з обох боків жорстке дихання, помірна кількість середньоміхурцевих хрипів з обох сторін у нижніх відділах легень. ЧД 29-30 дих. рухів за хв., ЧСС 115 уд. за хв., Sat O₂ – 95%. АТ – 90/60 мм рт.ст. Дещо збільшений в розмірах живіт за рахунок метеоризму і псевдоасциту. Печінка і селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Сечовиділення самостійне, вільне. Діурез достатній. Випорожнень не було. Менінгеальні ознаки від'ємні. Маса тіла – 17,3 кг, ріст – 123 см.

Загальний аналіз крові: на 1-ий день та 7-ий госпіталізації – у межах норми. У біохімічному аналізі крові виявлено зміни: на 1-ий день глюкоза крові натще – 6,9 ммоль/л, глікований гемоглобін – 6,16 %; глюкозо-толерантний тест: 6,9 – 9,5 ммоль/л; на 7-ий госпіталізації глюкоза крові натще – в межах норми.

Консультація ендокринолога – Діагноз: Порушена толерантність до глюкози. Рекомендовано: обмеження простих вуглеводів в добовому раціоні.

Окрім того, на візиті проведено наступні обстеження, показники яких були в межах норми: коагулограма, вітамін А, цинк. Встановлено занижені рівні вітаміну Е та селену.

Мікробіологічне дослідження харкотиння:

Streptococcus agalactiae 1×10^5 КУО/г, *Neisseriae* spp. 1×10^5 КУО/г, *Streptococcus pyogenes* 1×10^3 КУО/г, *Pseudomonas aeruginosa* 5×10^4 КУО/г, *Staphylococcus aureus* 1×10^4 КУО/г, *Enterococcus* spp. 5×10^4 КУО/г, *Candida albicans* 5×10^4 КУО/г.

Спірометрія: дитина не змогла виконати дослідження.

Рентгенографія ОГК: Кістovidна перебудова більш виражена. Бочкоподібна грудна клітка. Підсилений деформований легеневий малюнок. Виражений інтерстиціальний компонент по сотовому типу. Корені малоструктурні. Нерівномірно потовщена стінка бронхів. Діафрагма на рівні VI ребра. Синуси вільні. Сor в нормі.

Ультразвукове дослідження внутрішніх органів, ЕКГ, Ехо-КГ – в нормі.

Рекомендовано лікування: гіперкалорійна дієта з додатковим підсолюванням їжі та з обмеженням простих вуглеводів в добовому раціоні; Креон 25 тисяч 7 капсул на добу до їжі; Цефтазидим 1700 мг 3 рази на день розведеного на 100 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно повільно, протягом 14 днів; Амікацин 250 мг 2 рази на добу розведеного на 100 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно повільно, протягом 14 днів; Азитроміцин 250 мг 1 раз на 3 дні, перорально, постійно; Беродуал 17 крапель розведеного на 1,0 мл фізіологічного розчину 3 рази на день інгаляційно, протягом 14 днів; Розчин 7% натрію хлориду 3,0 мл 2 рази на день, постійно; Пульмозим 1 небула (2,5мг/2,5мл) 1 раз на добу, інгаляційно, постійно; Урсодезоксихолева кислота (Урсофальк) 500 мг 2 рази на день, постійно; фізіотерапія щоденно, постійно; інтраназально – гіпертонічний розчин морської води (Хьюмер), Назонекс 2 рази на день, протягом 1 місяця.

Виявлено недостатність вітаміну Е: 1,5 мкг/мл (норма 4-16 мкг/мл). Призначено перорально вітамін Е у дозі 200 мг. Через 3 місяці на візиті №2 (амбулаторно) виміряно рівень вітаміну Е, який підвищився до 8,2 мкг/мл.

Розраховано прогноз динаміки вітаміну Е, який надає розроблена нами модель для вказаного пацієнта (таб. 6.6):

$$\Delta \ln(E)_{\text{прогноз}} = -3,25 + 0,011 \times 200 - 0,16 \times 2 - 0,99 \times 1 + 0,13 \times 39 - 0,014 \times 83,3 = 1,55. \Delta E_{\text{прогноз}} = e^{1,55} = 4,73$$

Таблиця 6.6. Дані пацієнта Щ. (Приклад 2).

Доза суплементції віт. Е, мг	ШОЕ, мм/год	Порушена толерантність до глюкози, (так/ні)	Альбуміни, г/л	Хлориди поту, мекв/л
200	2	Так	39	83,3

Після цього результат експоненціюємо: $\Delta E_{\text{прогноз}} = e^{1,55} = 4,73$, тобто прогнозується підвищення рівня вітаміну Е у 4,73 рази. У дійсності спостерігали дещо більше зростання, тобто $\Delta E_{\text{фактичне}} = 5,47$. Врахувавши, що початковий рівень вітаміну Е становив 1,5 мкг/мл, отримаємо, що модель прогнозувала підвищення до 7,1 мкг/мл, а фактично відбулось підвищення до 8,2 мкг/мл. Похибка прогнозу на 1,1 мкг/мл є незначною, порівняно із абсолютними значеннями ознаки.

З приводу інших клінічних та лабораторних параметрів у пацієнта спостерігалось: зменшення ознак бронхообструктивного синдрому, покращилось носове дихання, збільшилась вага та ріст (візит №2: вага – 19,5 кг, ріст – 124,1 см). У біохімічному аналізі крові з приводу глікемії спостерігалась позитивна динаміка: глюкоза крові натще – 6,3 ммоль/л, глікований гемоглобін – 5,9 %; глюкозо-толерантний тест: 7,8 – 8,2 ммоль/л.

На основі європейських клінічних протоколів щодо лікування дітей з МВ, розроблено схему терапії при недостатності вітамінів А і Е у сироватці крові з урахуванням дозування ЛЗ, які зареєстровані на території України.

Побудовані генералізовані лінійні регресійні моделі дозволяють прогнозувати динаміку їх рівнів у сироватці крові. Основною причиною невдалої суплементції вітаміном А може бути низький комплаєнс батьків дітей, хворих на МВ, а вітаміном Е – порушення толерантності до глюкози та різного ступеня ураження печінки.

Результати власних досліджень розділу 6 висвітлено у статтях [47], апробовано на форумах [48, 54].

РОЗДІЛ 7

ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛАЄНСУ В СИСТЕМІ ЛІКАР – БАТЬКИ – ПАЦІЄНТ У ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МВ

7.1. Оцінка комплаєнсу у терапії дітей, хворих на муковісцидоз

Ефективність лікування дітей значною мірою залежить від ступеня виконання лікарських призначень батьками хворих дітей та самими пацієнтами.

З метою визначення комплаєнсу батьків дітей, хворих на МВ, розроблено анкету, яка складалася із 31 запитань розподілених на блоки: паспортна частина, фізіотерапія, панкреатичні ферменти, вітаміни та загальні запитання щодо терапії (Додаток Б) [1].

Ступінь виконання рекомендацій лікаря (комплаєнс) оцінювали методом інтерв'ювання 58 батьків дітей, хворих на МВ.

Середній вік опитуваних батьків становив $34,44 \pm 6,77$ року. Серед них – 30 мешканців міста і 28 мешканців сільської місцевості; 26 опитуваних мали вищу освіту, 4 – незакінчену вищу, а 28 – середню або середню спеціальну. Тривалість спостереження дітей у центрі надання медичної допомоги хворим на МВ становила $5,73 \pm 4,26$ роки. Перебіг хвороби вважали важким 8 (14 %) батьків, середньої важкості – 44 (76 %) і легким – 6 (10 %) батьків. Регулярними (згідно з рекомендаціями) свої звернення до Львівського центру МВ вважали 48 (83 %) батьків, а нерегулярними – 10 (17 %). Частота госпіталізації 0-1 рази на рік була у 22 (39 %) дітей, 2 рази на рік – у 28 (49 %) дітей, 3 рази і більше – у 7 (12 %) дітей. Один із батьків не відповів на це запитання, оскільки тривалість перебування на обліку його дитини становила тільки 2 місяці. Частота амбулаторних оглядів 0-1 на рік була зафіксована у 3 (5 %) дітей, 2 рази на рік – у 17 (30 %), а 3 рази на рік і більше – у 37 (65 %).

Дренажний масаж та інгаляції при МВ є одними з найважливіших лікувальних процедур, оскільки ураження дихальної системи визначає тривалість

і якість життя пацієнта [150, 183]. Тому фізіотерапія повинна виконуватися щоденно, незалежно від загального самопочуття хворого, 1-2 рази на день, а іноді й частіше, залежно від ступеня важкості перебігу захворювання [45, 146, 179]. Аналізом результатів анкетування виявлено, що фізіотерапію виконували за поганого самопочуття 3 (5 %) дітей, ще 3 (5 %) дітей часто пропускали 1 чи 2 дні фізіотерапії, 15 (26 %) – зазвичай пропускали 1 чи 2 дні фізіотерапії, 37 (64 %) виконували щоденно процедури 1 або 2 рази на день. Виконання фізіотерапії від потреби: 1 батько (2 %) вважав, що дитина виконувала до 25 % необхідного, 5 (9 %) – 25-50 %, 28 (48 %) – 50-75 %, і 24 (41 %) – 75-100 %. 35 (60 %) опитаних батьків вважали, що дитина виконувала фізіотерапію достатньо, 20 (35 %) – недостатньо, і 3 (5 %) вагалися із відповіддю (відповіли "я не знаю").

Окрім виконання фізіотерапії, дитина з МВ повинна мати добре розвинуту мускулатуру організму в цілому, що позитивно сприятиме боротьбі з хронічною патологією. Наднормовою фізичну активність своєї дитини вважали 2 (3 %) батьків, достатньою – 36 (62 %), недостатньою – 17 (29 %) і вагалися щодо відповіді 3 (5 %) батьків.

Під час виконання 50-75 % фізіотерапії від потреби 12 (43%) осіб вважали це достатнім, а 13 (46%) – недостатнім, троє (11%) – не визначилися. Троє (12,5%) батьків, діти яких на 75-100% від потреби виконували призначення лікаря, вважали перебіг захворювання їх дитини середньої важкості, що не співпадає з оцінкою лікаря. Проте вони зазначають про недостатнє виконання фізіотерапії (одночасно ними вказано, що фізіотерапія виконувалася щоденно 1-2 рази), що може свідчити про сильний позитивний комплаєнс (таб. 7.1).

Таблиця 7. 1. Відсоток виконання фізіотерапії дитиною з МВ щодо потреби

Відповіді батьків, %	0-25	25-50	50-75	75-100
Недостатньо	1	4	12	3
Достатньо	0	1	13	21
Не знаю	0	0	3	0

Необхідність у ензимотерапії хворих на МВ зумовлена зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози і є життєво важливою. Застосування панкреатичних ферментів повинно бути постійним та регулярним і здійснюватися щоденно перед або під час вживання їжі [43, 93, 155]. За результатами нашого дослідження, завжди вживали ферменти з основними прийомами їжі 55 (95 %) дітей, а 3 (5 %) – у більшості випадків. До їди ферменти вживали 42 (73 %) дітей, під час їди – 14 (24 %), поза нормою – 2 (3 %) дітей. Під час додаткового вживання їжі ЛЗ у більшості випадків вживала 31 (53 %) дитина, завжди – 18 (31 %) дітей, періодично – 8 (14 %) дітей і ніколи не вживала 1 дитина (2 %). На запитання "Чому, на Вашу думку, дитина погано набуває маси тіла?" у 6 анкетах відповіді не було. Думки інших респондентів розділилися таким чином: 30 (58 %) – так перебігає захворювання, 13 (25 %) – поганий апетит, 7 (13 %) – динаміка маси тіла в дитини нормальна, 1 (2 %) – недостатнє приймання ферментів, 1 (2 %) – не знає відповіді.

Ознакою недостатнього вживання ферментних ЛЗ є поява «жирних включень» у калі. Стеаторею рідко спостерігали у своїх дітей 28 (48 %) батьків, не спостерігали – 19 (33 %), періодично спостерігали – 10 (17 %) і часто спостерігав 1 (2 %).

На запитання щодо частоти вживання вітамінів, отримано такі відповіді: 39 (67 %) дітей вживали їх постійно, 17 (30 %) – часто і 2 (3 %) – рідко. 38 (66 %) – підтвердили, що вживали вітаміни постійно, 13 (23 %) – забували, 5 (9 %) – відповіли про відсутність рекомендацій лікаря, 1 (2 %) респондент вказав про надмірне застосування інших медикаментів, в одній із анкет не було відповіді. Достатнім вживання вітамінів дитиною вважали 37 (64 %) батьків, недостатнім – 7 (12 %), не знали відповіді на це запитання – 14 (24 %). Щодо запитання про позитивний вплив вітамінівотерапії на здоров'я дитини 48 (83 %) відповіли ствердно, 3 (5 %) зупинилися на частковому позитиві, 7 (12 %) вказали, що не знають.

На запитання, як часто дитина вживає ЛЗ, які не призначалися лікарем, 39 (67 %) батьків відповіли, що ніколи, 16 (28 %) – рідко, 2 (3 %) – періодично і 1

(2 %) респондент відповів, що часто. 39 (67 %) батьків вказали, що завжди виконують призначення лікаря, 19 (33 %) – майже завжди. Недостатня ефективність лікування на думку 26 (53 %) батьків, пов'язана із неспроможністю придбати необхідні медикаменти, у 11 (23 %) випадках – із неправильним виконанням рекомендацій лікаря, 9 (18 %) вважали лікування достатньо ефективним, інші 9 (18%) батьків не відповіли, а 1 (2 %) респондент вказав на неправильність призначень, 1 (2 %) вважає таким перебіг хвороби, 1 (2 %) зіслався на незнання причини.

На запитання, як часто батьки (або їх діти) забувають про вживання медикаментів: 31 (54 %) відповів, що рідко, 25 (43 %) – ніколи, 2 (3 %) – періодично.

Стосовно причин недотримання рекомендацій лікаря 20 (37 %) батьків відповіли, що вони дотримуються, 16 (30 %) – пояснили недотримання високою вартістю медикаментів, 13 (24 %) – вживання надлишкової кількості ліків, 5 (9 %) – складністю вживання ЛЗ, а 4 (9 %) – не дали відповіді.

На запитання "Чи забуваєте Ви коли-небудь дати дитині ЛЗ або чи Ваша дитина забуває коли-небудь вживати ЛЗ?": 33 (57 %) батьків відповіли, що рідко, 24 (41 %) – не забувають про вживання ліків, 1 (2 %) – періодично забувають. Неуважність до застосування ЛЗ проявляють рідко 32 (55 %) особи, 24 (41 %) – уважні, часто неуважний 1 (2 %) респондент і 1 (2 %) періодично неуважний. При незадовільному самопочутті не пропускають вживання медикаментів 43 (74 %) особи, рідко пропускають – 13 (23 %), періодично – 2 (3 %). Твердження, що курси лікування заважають розвитку дитини, вважають зовсім неправильним 49 (85 %) батьків, правильним – 6 (10 %), частково правильними – 3 (5 %). Завжди задоволені призначеним лікуванням 34 (59 %) особи, майже завжди задоволені – 20 (34 %), інколи задоволені – 3 (5 %) і незадоволений – 1 (2 %).

Згідно європейських норм, пацієнтам з МВ окрім обов'язкових щеплень повинні проводити й додаткові (наприклад, щорічної вакцинації проти грипу) [104]. За результатами нашого опитування 35 (60 %) батьків переконані, що щеплення необхідні їхній дитині, 16 (28 %) вважали, що їхня дитина потребує

вакцинацій, але не всіх, 7 (12 %) – заперечують профілактичні щеплення. На запитання, чи потребує їх дитина вакцинації проти вірусу грипу: 29 (50 %) батьків вважають, що потребує, 20 (34 %) – інколи потребує, а 9 (16 %) – не потребує.

Пункти паспортної частини не пов'язані із лікарською оцінкою комплаєнсу, тоді як місце проживання і період спостереження впливали на рівні комплаєнсу. Для зв'язку між місцем проживання й оцінкою комплаєнсу обчислено поліхорний кореляційний коефіцієнт, який становив $\phi=0,43$, $p=0,013$. Зокрема, низький комплаєнс серед міських жителів відмічався значно рідше, ніж серед жителів сільської місцевості. Окрім того, чим довшим був період спостереження, тим менше значення комплаєнсу.

Встановлено, що частота пропуску вживання ліків статистично значимо пов'язана із віком батьків ($\phi=-0,52$, $p=0,0004$). Від'ємний знак поліхорного кореляційного коефіцієнта свідчить, що зі збільшенням віку батьків частка тих дітей, які ніколи не пропускають вживання ліків, знижується (рис. 7.1).

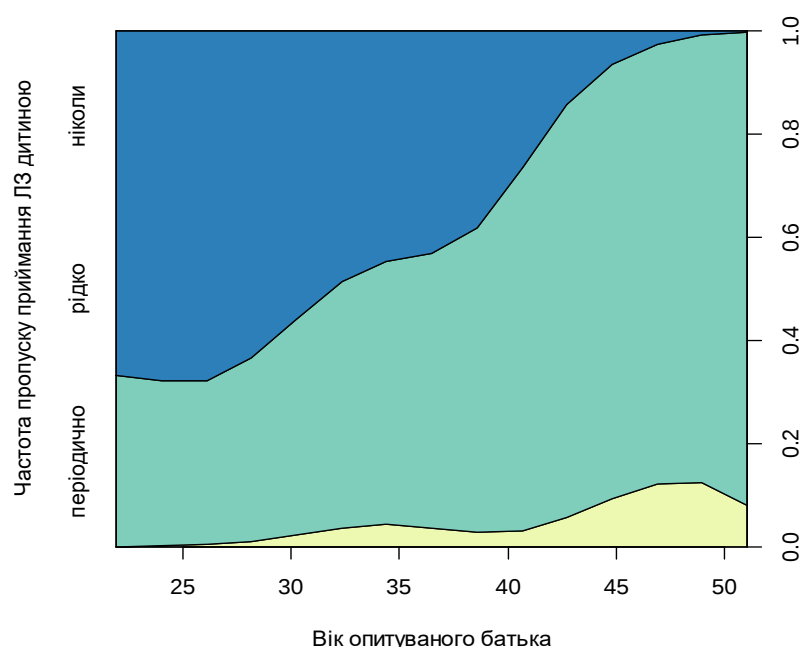


Рисунок 7.1 – Залежність частоти пропуску вживання ЛЗ від віку батьків дітей, хворих на МВ

Задоволення призначеним лікуванням виявилося пов'язане з освітою респондентів ($\phi=0,42$, $p=0,00019$).

Встановлено, що на виконання призначень лікаря впливає тривалість спостереження дитини у центрі МВ ($r=0,48$, $p_{\text{Пірсона}}=0,00012$, $p_{\text{Фішера}}=0,0077$). Зокрема, при спостереженні до 1-2 років виконувалися майже усі призначення лікаря, зі зростанням тривалості моніторингу збільшувалась частка респондентів категорії "майже завжди" (рис. 7.2).

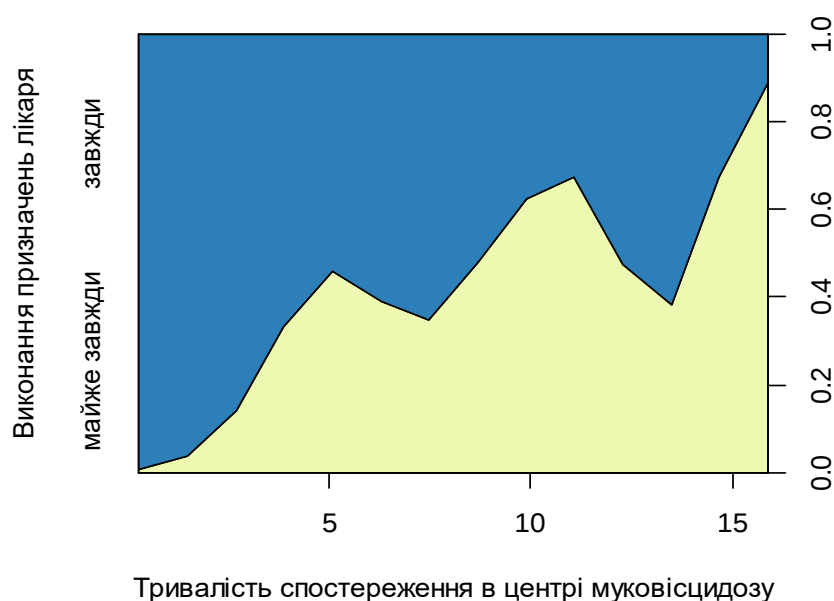


Рисунок 7.2 – Залежність виконання призначень лікаря від тривалості спостереження у центрі МВ

Оцінка батьками перебігу хвороби також статистично значима ($p=0,004$), однак слабо ($\phi=0,26$) корелює із відповіддю на запитання "Що є причиною загострення бронхіту у Вашої дитини?". Більшість батьків вважали, що перебіг хвороби був легким, а причиною загострення бронхіту вказували про недотримання рекомендацій лікаря. Один із батьків стверджував, що у його дитини бронхіту нема. При середньому та важкому перебігу захворювання значна частина батьків вважала загострення бронхіту однією із клінічних маніфестацій МВ.

Частота виконання фізіотерапії статистично значимо пов'язана з відсотком фізіотерапії від потреби ($\phi=0,60$; $p=0,00048$), адже чим частіше дитина отримувала фізіотерапію, тим вищу оцінку надавали батьки достатності лікувальних процедур.

7.2. Взаємозв'язки між складовими комплаєнсу і його оцінка на загальному та індивідуальному рівнях

Встановлено, що частота здійснення фізіотерапевтичних процедур (ФП) корелювала із запитанням про причини відмови від вітамінотерапії ($V=0,35$; $p=0,0038$): діти, батьки яких забували про вітамінотерапію, набагато частіше пропускали виконання ФП (рис. 7.3).

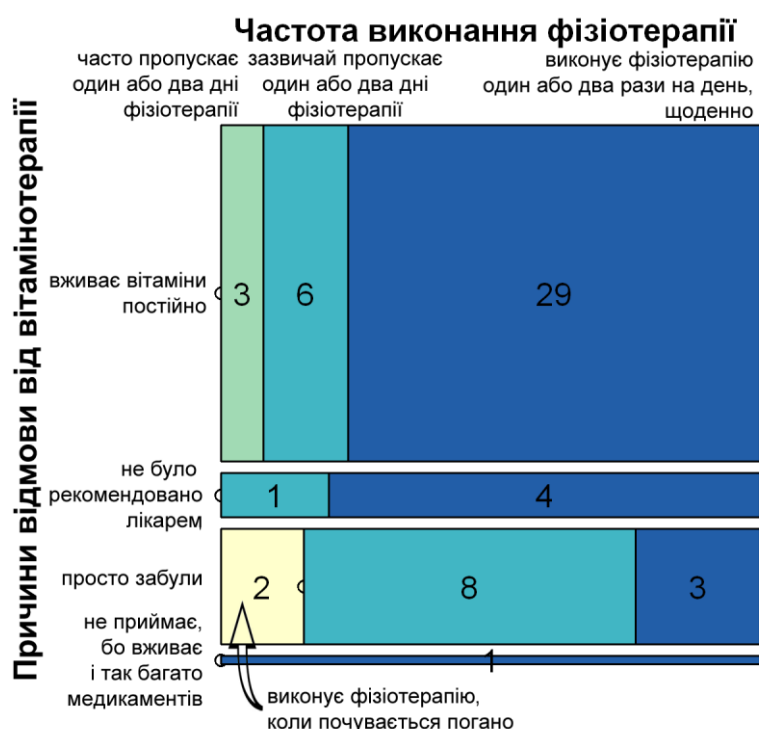


Рисунок 7.3 – Зв'язок між частотою виконання ФП і причинами відмови від вживання вітамінів

Відповіді на запитання «Чи постійно Ви виконуєте призначення лікаря?» корелювали із твердженнями, що пов'язані з частотою ($\phi=0,67$; $p=0,00011$) та

достатністю виконання ФП ($\phi=0,79$; $p=0,00002$). Батьки дітей, котрі відповіли, що завжди виконують призначення лікаря, частіше стверджували про достатність обсягу фізіотерапії, яку дитина щоденно виконує 1-2 рази. Достатністю виконання ФП була пов'язана із частота пропуску вживання ліків ($\phi=0,58$; $p=0,00084$): 84 % дітей, які ніколи не пропускали вживання ЛЗ, виконували ФП у достатньому обсязі (рис. 7.4).

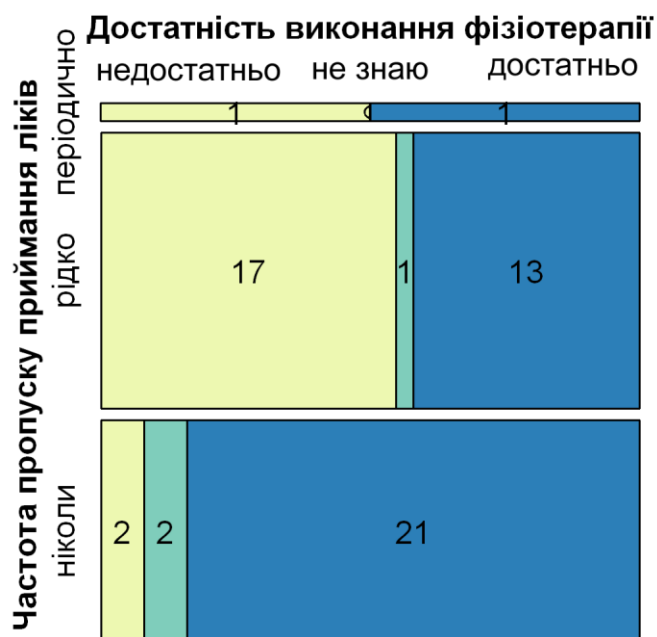


Рисунок 7.4 – Зв'язок достатності виконання ФП із частотою пропуску вживання лікарських засобів

Нехтування режимом вживання ЛЗ статистично значимо корелювала із частотою фізіотерапії ($\phi=-0,46$; $p=0,0067$), відсотком виконання ФП порівняно з потребою ($\phi=-0,67$; $p=0,00005$) та достатністю її виконанням ($\phi=-0,64$; $p=0,0095$). Виявилось, що чим частіша неухважність щодо режиму вживання ЛЗ, тим меншим була частота, відсоток виконання та достатність фізіотерапії.

Причинами відмови від вживання вітамінів корелювали із виконанням інших призначень ($V=0,60$; $p=0,00003$). Із групи пацієнтів, які завжди виконували рекомендації лікаря, лише 5 % вказали, що забували про вживання вітамінів, а серед тих, що виконували рекомендації майже завжди, цей показник становив

58 %. Щодо частоти пропуску вживання ЛЗ ($V=0,39$; $p=0,00048$): жоден із 24 батьків, котрі ніколи не пропускали вживання медикаментів, не вказували на причини перешкод.

Стосовно достатності вживання вітамінів спостерігалась кореляція із виконанням призначень ($\phi=0,50$; $p=0,0079$): серед тих батьків, які завжди виконували рекомендації, лише 1 (3 %) респондент вважав, що вживання вітамінів є недостатнім, тоді як серед батьків, котрі відповідали, що майже завжди виконували призначення лікаря, складав 6 (32 %) респондентів. З причиною недотримання рекомендацій була пов'язана також і користь вітамінотерапії з точки зору батьків ($V=0,40$; $p=0,0062$): 5 респондентів, котрі причиною недотримання рекомендацій вказали складність вживання ЛЗ, лише 1 (20 %) був впевнений, що вітамінотерапія приносила користь, тоді як серед батьків, які назвали інші причини недотримання рекомендацій, кількість осіб згідних із користю вітамінотерапії становила 44 (85 %).

З метою вивчення загального рівня комплаєнсу відповіді на запитання у анкеті було розподілено за трибальною шкалою: 0 означав відсутність комплаєнсу, 1 – помірний комплаєнс, 2 – хороший комплаєнс. Апробовано 3 підходи із наростаючою складністю. Результати подано як відсоток порівняно з можливим максимумом. Найпростішим способом було обчислення середнього арифметичного. Недоліком цього методу було те, що усі запитання анкети мали однаковий вплив на результат, незалежно від того, наскільки вони стосувалися самого комплаєнсу і узгоджувалися між собою. Щоб усунути цей недолік, слід було надати відповідну вагу кожному із запитань та визначити зважене середнє. Вага мала залежати від ступеня узгодженості запитання анкети зі всіма іншими. Отримане зважене середнє мало якнайкраще відрізняти респондентів за ступенем їхнього комплаєнсу. Таке завдання можна вирішити за допомогою аналізу головних компонентів (Principal Components Analysis, PCA), причому значення вектора першого головного компонента будуть бажаними вагами, а проєкції відповідей респондентів на перший головний компонент – оцінкою комплаєнсу. Оскільки, деякі респонденти не

відповіли на окремі запитання, то замість традиційного сингулярного розкладу матриці для здійснення аналізу головних компонентів використовували алгоритм нелінійної ітераційної проекції на латентні структури (Non-linear Iterative Projection On Latent Structures, NIPALS) (таб. 7.2).

Таблиця 7.2. Ваги запитань анкети для оцінки загального рівня комплаєнсу батьків дітей, хворих на МВ

Запитання в анкеті	Вага запитання
1	2
Частота виконання ФП	0,56
Достатність фізичної активності	0,33
Достатність виконання ФП	0,27
Частота виконання призначень	0,27
Регулярності звернень до лікаря згідно з рекомендаціями	0,26
Відсоток виконання ФП від потреби	0,26
Частота пропуску вживання ліків	0,26
Достатність і вживання вітамінів	0,23
Причини відмови від вживання вітамінів	0,20
Причини пропуску вживання ліків	0,17
Частота вживання вітамінів	0,16
Частота задоволеності лікуванням	0,12
Потреба проводити щеплення	0,10
Частота «жирних» випорожнень	0,09
Частота амбулаторних оглядів на рік	0,08
Щорічна потреба вакцинацій від грипу	0,08
Частота застосування препаратів, які не призначав лікар	0,07
Причини неефективності лікування	0,06
Причини загострень хронічного бронхіту	0,05
Користь від вживання вітамінів	0,05

Продовження таблиці 7.2

1	2
Час застосування ферментів із основними прийомами їжі	0,04
Частота неуважності режиму вживання медикаментів	0,03
Пропуск вживання ліків при незадовільному самопочутті	0,03
Частота вживання панкреатичних ферментів із додатковими прийомами їжі	0,01
Частота вживання панкреатичних ферментів з основними прийомами їжі	0,01
Частота забування вживання ЛЗ	0,00
Причини не прибування в масі тіла	-0,02
Хибність твердження: курси лікування заважають розвиткові моєї дитини	-0,15

Найкращим предиктором комплаєнсу була відповідь на запитання "Чи достатньо Ваша дитина виконує фізіотерапію?". До найбільш впливових запитань належали саме ті, що безпосередньо стосувалися комплаєнсу, тобто виконання ФП та призначень лікаря, регулярності амбулаторних оглядів, частоти пропуску вживання ЛЗ, достатності вживання вітамінів. Водночас, інші запитання отримали менші значення: про причини загострення бронхіту, користь від вживання вітамінів, запитання, пов'язані із вживанням ферментних засобів, причини пропуску вживання ЛЗ при незадовільному стані пацієнта.

Два запитання виявилися обернено пов'язаними із комплаєнсом (хоча і статистично слабо): про причини незадовільного прибування у масі тіла та про те чи курси лікування заважають розвиткові дитини ($w=-0,02$, $w=-0,15$ відповідно). На ці запитання батьки, які демонстрували низький комплаєнс, відповідаючи на інші питання анкети, давали відповіді, що були пов'язані із високим комплаєнсом, і навпаки. Це може свідчити про те, що або відповіді на ці запитання насправді не мають зв'язку із комплаєнсом, або їхнє формулювання було досить складним для розуміння і неправильно трактувалося батьками.

Ймовірним недоліком методу аналізу головних компонентів було те, що комплаєнс тут розглядався як єдина неподільна сутність, тоді як насправді проблема комплаєнсу є багатогранною, і можна виділити окремі його аспекти, такі як комплаєнс щодо фізіотерапії, комплаєнс щодо вживання ферментних засобів, комплаєнс щодо вітамінотерапії, а також комплаєнс щодо загальних питань, пов'язаних із терапією. Для отримання оцінки кожного аспекту окремо, проводився множинний факторний аналіз (MFA) за допомогою додаткового статистичного пакета FactoMineR. Отримані ваги запитань по групах наведено нижче (таб. 7.3).

Таблиця 7.3. Ваги запитань анкети для оцінки різних аспектів комплаєнсу батьків дітей хворих на МВ

Запитання в анкеті	Вага запитання
1	2
Комплаєнс щодо ФП	
Загальна характеристика виконання ФП	0,74
На скільки % від потреби виконується ФП	0,75
Виконання ФП, достатність	0,84
Фізична активність, достатність	0,46
Комплаєнс щодо вживання ферментних засобів	
Ферменти, основний прийом їжі	0,66
Ферменти, основний прийом їжі, час	-0,36
Ферменти, додатковий прийом їжі	0,34
Причина незадовільного прибування маси тіла	0,70
Жирні випорожнення	-0,41
Комплаєнс щодо вітамінотерапії	
Вітаміни, частота вживання	0,68
Вітаміни, причина відмови	0,81
Вітаміни, достатність вживання	0,65
Вітаміни, користь від вживання	0,43

Продовження таблиці 7.3

1	2
Комплаєнс щодо загальних питань, пов'язаних із терапією	
Вживання не прописаних ЛЗ	0,36
Виконання призначень	0,72
Причина неефективності	0,46
Причина загострення хронічного бронхіту	0,44
Частота пропуску вживання ліків	0,80
Причина пропуску вживання ліків	0,70
Забування вжити ЛЗ	0,48
Неуважність щодо режиму вживання ЛЗ	0,06
Пропуск вживання ЛЗ при незадовільному самопочутті	0,55
Курси фармакотерапії заважають розвиткові дитини	-0,20
Задоволення призначеним лікуванням	0,21
Профілактичні щеплення	0,33
Вакцинація від грипу	0,22
Регулярність амбулаторних оглядів (згідно з міжнародними рекомендаціями)	0,50
Частота амбулаторних оглядів	0,19

Таким чином, у групі запитань щодо фізіотерапії комплаєнс найкраще характеризує оцінка достатності її виконання (таб. 7.3). У групі запитань пов'язаних із вживанням ферментів найкраще допомагає розрізнити батьків із сильним та слабким комплаєнсом відповідь на запитання про причини повільного прибування маси тіла дітей, тоді як запитання про час вживання ферментів і наявність «жирних» випорожнень є малоінформативними. Стосовно вітамінотерапії найбільш інформативним було запитання щодо причин відмови від вживання вітамінів ($w=0,814$). Із загальних запитань найкращими предикторами комплаєнсу були пункти анкети з приводу частоти пропуску вживання ЛЗ і виконання призначень.

На основі множинного факторного аналізу оцінку загального рівня комплаєнсу можна отримати як просте середнє груп (аспекти комплаєнсу) так і узагальнений результат алгоритму. При аналізі оцінок комплаєнсу запитання, що отримали від'ємну вагу, – не бралися до уваги, адже підстав вважати, що сприятлива для комплаєнсу відповідь респондента насправді може знизити цей показник – немає. Всі оцінки були переведені у відносні показники (у відсотки) щодо максимального значення, яке можна отримати за найбільш сприятливих відповідей на всі запитання. Результати аналізу оцінок, отриманих різними методами (таб. 7.4), свідчать, що пацієнтів із повною відсутністю комплаєнсу вірогідно немає (лише в одного батька комплаєнс щодо фізіотерапії становив 0 %). Непростим залишається запитання: який рівень комплаєнсу достатній для успішної терапії? Адже межа між високим, середнім і низьким комплаєнсом досить умовна. Тому, не вводячи чіткої межі у таблиці 7.4 виділено 10 найбільш комплаєнтних респондентів (позначені зеленим кольором) і 10 батьків із найнижчою прихильністю (позначені червоним кольором) щодо кожного показника.

Таблиця 7.4. Оцінки комплаєнсу батьків дітей, хворих на МВ, отримані за допомогою різних методів дослідження

№	Середнє арифметичне, %	Проекція на перший головний компонент, %	MFA, комплаєнс щодо фізіотерапії, %	MFA, комплаєнс щодо ферментотерапії, %	MFA, комплаєнс щодо вітамінотерапії, %	MFA, комплаєнс щодо загальних питань, %	MFA, середнє арифметичне груп, %	MFA, загальний результат, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	95	99	100	100	87	98	96	94
2	96	100	100	90	100	100	98	98
3	80	77	53	94	100	76	81	75
4	91	94	73	90	100	87	88	85
5	75	76	30	90	75	80	69	63
6	59	64	0	100	58	57	54	44
7	91	96	100	90	87	86	91	88
8	79	81	63	69	75	90	74	79
9	90	96	100	83	71	85	85	85
10	55	65	16	90	46	49	50	38
11	68	81	92	90	58	56	74	62
12	86	95	100	90	100	81	93	89
13	88	91	70	90	100	87	87	84
14	82	80	56	90	100	88	84	79
15	80	87	58	69	100	93	80	84
16	82	88	78	90	87	83	85	84

Продовження таблиці 7.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
17	64	72	27	85	58	70	60	55
18	82	85	56	100	100	71	82	73
19	89	96	87	100	100	90	94	91
20	89	96	87	92	100	90	92	91
21	66	79	58	69	50	67	61	60
22	73	76	40	69	100	72	70	69
23	79	84	73	69	92	78	78	82
24	82	86	73	90	100	75	85	79
25	69	69	27	90	46	73	59	53
26	94	97	100	90	87	95	93	94
27	73	84	70	69	100	69	77	78
28	70	72	40	90	84	65	70	58
29	66	66	43	90	58	64	64	53
30	89	96	100	69	100	95	91	97
31	68	74	43	90	46	70	62	55
32	78	81	84	83	100	62	82	76
33	89	92	100	100	87	84	93	88
34	96	98	100	79	100	98	94	99
35	70	79	100	90	59	50	75	63
36	71	76	30	69	71	68	60	61
37	84	89	84	69	100	92	86	90
38	77	78	27	90	87	78	71	66
39	84	88	87	100	74	80	85	81
40	91	97	100	79	87	95	90	94
41	79	86	87	90	87	73	84	79
42	73	77	70	69	39	88	67	74
43	93	91	73	100	100	95	92	92
44	89	93	100	80	87	91	90	92
45	82	81	27	100	100	93	80	79
46	64	64	27	79	66	58	58	54
47	80	72	40	71	92	89	73	81
48	73	82	87	100	58	73	80	74
49	69	66	43	65	92	67	67	66
50	82	83	84	100	71	91	87	85
51	83	81	57	100	97	86	85	82
52	82	85	100	90	100	71	90	84
53	89	95	100	90	87	85	91	90
54	68	84	87	79	53	65	71	69
55	93	97	100	90	100	92	96	96
56	78	82	87	29	100	75	73	82
57	87	94	73	90	100	89	88	89
58	79	73	27	100	63	90	70	69

З метою дослідження зв'язків між отриманими показниками та спробою віднайти найбільш оптимальні було обчислено кореляційну матрицю, до якої включено особисту оцінку комплаєнсу лікарем (у трьох категоріях: низька, середня, висока). Для кореляції оцінки лікаря зі всіма іншими показниками

використовували полісерійний кореляційний коефіцієнт, для решти пар показників – коефіцієнт кореляції Пірсона (таб. 7.5).

Таблиця 7.5. Кореляційні коефіцієнти між оцінками комплаєнсу батьків дітей, хворих на МВ, отриманими за допомогою різних методів дослідження

	Оцінка лікаря	Середнє арифме- тичне, %	Проекція на перший головний компонент, %	МФА, комплаєнс щодо фізіотерапії, %	МФА,комплаєнс с щодо фермен- тотерапії, %	МФА,комплаєнс щодо вітаміно- терапії, %	МФА,комплаєнс щодо загальних питань, %	МФА, середнє арифме- тичне груп, %	МФА, загальний результат, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Оцінка лікаря	1	0,371	0,238	0,045	0,108	0,353	0,407	0,299	0,282
Середнє арифметичне, %		1	0,905	0,694	0,176	0,686	0,855	0,938	0,946
Проекція на перший головний компонент, %			1	0,839	0,115	0,562	0,705	0,917	0,905
МФА, комплаєнс щодо фізіотерапії, %				1	-0,013	0,351	0,412	0,815	0,781
МФА,комплаєнс щодо ферментотерапії, %					1	-0,064	0,072	0,253	0,000
МФА,комплаєнс щодо вітаміно-терапії, %						1	0,511	0,707	0,710
МФА,комплаєнс щодо загальних питань, %							1	0,719	0,832
МФА, просте середнє груп, %								1	0,944
МФА, загальний результат, %									1

Виявилося, що суб'єктивна оцінка лікаря слабо або помірно корелює з обчисленими даними респондентів, причому найбільш виражено це спостерігається при аналізі комплаєнсу блоку загальних питань ($\varphi=0,407$). Вони стосувалися думок і настроїв опитуваних, що можуть бути виявленими під час візиту. Певні блоки анкети стосуються реальної поведінки опитуваних і були менш доступними для спостереження. Всі інші оцінки комплаєнсу добре корелювали між собою, за винятком комплаєнсу щодо ферментотерапії. Тобто,

батьки можуть проявляти високий комплаєнс щодо більшості аспектів лікування і водночас низький щодо ферментотерапії, а також навпаки. За результатами оцінки отриманих значень (таб. 7.5), найвищі рівні кореляції зі всіма показниками демонструвала оцінка MFA, отримана як середнє арифметичне значення оцінок окремих сторін комплаєнсу. Незважаючи на те, що результати групи питань щодо ферментотерапії не узгоджувалися з іншими аспектами, істотна роль застосування панкреатичних ферментів у лікуванні хворих на МВ повинна враховуватися розробленим показником загального рівня комплаєнсу. Тому надалі саме середнє арифметичне чотирьох груп MFA рекомендується нами для визначення рівня комплаєнсу.

За умови оцінки комплаєнсу у межах 0 – 100 %: <70 відповідає низькому рівню, 70 – 90 – середньому, вище 90 – високому, тоді у 24 % опитуваних рівень комплаєнсу був низьким, у 50 % – середній, і у 26 % – високий.

Таким чином, встановлено, що у третини батьків дітей, хворих на МВ, спостерігається занижений комплаєнс, який може бути покращеним додатковим інформуванням респондентів стосовно важливості належного виконання рекомендацій лікаря. Розроблений опитувальник дозволив віднайти найважливіші запитання, які суттєво характеризують комплаєнс, що в перспективі дозволить здійснювати ефективніший медичний супровід пацієнта.

Результати власних досліджень розділу 7 висвітлено у статтях [37, 38], апробовано на форумах [50, 118].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Муковісцидоз (МВ) є одним з найчастіших генетично зумовлених захворювань європеїдної раси [16, 25, 31]. Кожен 25 представник є носієм гену МВ, а вірогідність народження хворої дитини складає 1:2500 [34]. За результатами неонатального скринінгу проведеного в Україні протягом 2013-2014 років частота МВ становить 1:8400 новонароджених [43].

За даними досліджень на якість і тривалість життя пацієнта з МВ суттєво впливають стан респіраторного тракту і нутритивний статусу (НС) пацієнта. Останній викликає особливе зацікавлення серед широкого кола європейських дослідників, які вивчають особливості дисбалансу нутрієнтів при МВ [56, 76, 83, 159, 180]. Порушення їх рівнів в організмі вважаються небезпечними для життя, оскільки одні мають здатність накопичуватися в органах, а інші можуть продукувати токсичні метаболіти або призводити до невідкладних станів, наприклад, виникнення кровотеч (при дефіциті вітаміну К), а при лікуванні високими дозами вітамінів А та Е – збільшення загальної смертності [96, 140, 151].

Генетично-детермінованим проявом МВ є зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, яка відіграє вагомую роль у НС пацієнта, оскільки це є однією з причин стеатореї і дефіциту нутрієнтів, зокрема і жиророзчинних вітамінів [181]. Застосування ферментозамісної терапії не завжди забезпечує нормалізацію їх рівнів у сироватці крові. С. Bertolaso та співавт. (2014) описав гіповітамінози у пацієнтів з МВ без стеатореї [122].

Жиророзчинні вітаміни А і Е, а також мікроелементи цинк та селен входять до складу антиоксидантної системи організму, активують роботу імунної системи й істотно впливають на запальні та канцерогенні процеси. Протягом останніх років активно вивчається взаємозв'язок між станом здоров'я дітей і недостатністю або передозуваннями вітамінів та мікроелементів. J.J.V.deVries, A.B. Chang, C.M. Bonifant та ін. (2018) у оглядах описують, що як при дефіциті вітаміну А, так і при його передозуванні в загальній популяції збільшується смертність через різноманітні ускладнення, зокрема, гепатотоксичний вплив та ураження кісток.

Доведено, що призначення високих щоденних доз цинку дітям різного віку є необхідним для зменшення захворюваності інфекціями респіраторного тракту [176, 189, 198].

В літературі описано дефіцити цинку, селену, міді та молібдену у хворих на МВ, проте доцільність, ефективність й оптимальні методи корекції вмісту цих нутрієнтів залежно від ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози і наявності холестазу потребують подальшого вивчення[155].

Актуальною залишається проблема вивчення ефективності лікарських засобів (ЛЗ), зокрема, тих, що доступні на території України, визначення оптимальних умов контролю вмісту нутрієнтів у сироватці крові, а також можливостей прогнозування динаміки показників залежно від особливостей перебігу хвороби, генотипу та фенотипу пацієнтів, впливу чинників навколишнього середовища, комплаєнсу пацієнтів тощо.

Усе вищезгадане й зумовило мету даного дослідження – удосконалити комплекс діагностичних і лікувальних заходів, спрямованих на підвищення ефективності допомоги дітям, хворим на МВ, на підставі вивчення вмісту жиророзчинних вітамінів і мікроелементів та корекції їх порушень.

Досягнення поставленої мети відбувалося шляхом послідовного виконання наступних завдань: вивчити рівні хлоридів поту, особливості фізичного розвитку, ступінь ураження респіраторного каналу, ступінь зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, синдром холестазу, основні параклінічні параметри дітей, хворих на МВ, та дослідити взаємозв'язки між ними; вивчити рівні вітамінів А, Е і К, а також мікроелементів цинку та селену у крові дітей, хворих на МВ, та встановити їхні взаємозалежності; розробити схеми корекції терапії та плани моніторингового спостереження пацієнтів; оцінити ступінь виконання лікарських призначень батьками дітей, хворих на МВ.

Нами було обстежено 100 пацієнтів, хворих на МВ, віком від 3-х міс до 17 років 9 місяців. Серед них найбільша частка дітей була шкільного (50%) віку, а найменша – діти грудного віку (8 %). Такий розподіл пов'язаний з тим, що МВ

рідко діагностується у дітей до 1 року, оскільки належно не проводиться неонатальний скринінг. У більшості випадків хворобу запідозрюють уже тоді коли наявна типова клінічна картина, переважно це відбувається у дошкільному, а частіше і у шкільному віці.

За даними європейського реєстру МВ 2017 року (ECFSРR–2017) у країнах, де проводився неонатальний скринінг усереднений вік постановки діагнозу дитині з МВ становив 4 місяці. Пацієнтом починають опікуватись вже тоді, коли ще відсутні симптоми хвороби. На думку окремих спеціалістів, в тракті наукового прогресу та революційних технологій, доцільність проведення неонатального скринінгу на орфанні захворювання, зокрема і на МВ, є пагубним для суспільства. Оскільки, першочергово це у більшості випадків призводить до непотрібних психопатологічних станів дитини та членів її родини, через емоції, пов'язані із наявністю смертельного захворювання, що супроводжує особу та її сім'ю протягом цілого життя [61, 166]. Особливо це яскраво демонструється у пацієнтів з атиповим перебігом МВ або коли перебіг захворювання є легкий. А друга причина – економічно дорогавартісна процедура діагностики. Проте гуманність людства перемогла і усе-таки неонатальний скринінг МВ проводиться на даний час у більшості держав. Переважила позиція фахівців, щодо ранньої діагностики захворювання і проведення відповідного лікування, яке може здовжити тривалість та покращити якість життя хворого.

У 50% хворих дітей грудного віку МВ проявлявся клінікою ураження легень, що є типовим при протікання хвороби. Вікова група пацієнтів 1-3 роки характеризувалася частішим пошкодженням легеневої тканини (81,8%) із залученням ураження верхніх дихальних шляхів (27,3%). Для МВ характерна тенденція прогресу генетично-детермінованого ураження органів та систем з віком. Так, 27,3% дітей даної групи реєструвалися як пацієнти із пошкодженням гепато-біліарної системи. У віці 3-7 років спостерігалось прогресування ураження підшлункової залози, а саме - ендокринна недостатність (20,0%). Слід зауважити, що порушення екзокринної ПН мало місце у пацієнтів усіх вікових категорій, навіть грудного віку. Відомі випадки внутріутробної діагностики МВ, коли при сонографічному дослідженні вагітної виявлявся кістофіброз підшлункової залози плоду [127].

Підліткові та шкільні роки у дітей з МВ характеризуються збільшенням частоти проявів ушкодження усіх вищеперерахованих органів та систем, наприклад ураження респіраторного тракту спостерігалось майже у всіх пацієнтів з МВ (98%), що збігається з даними зарубіжних дослідників, у яких вказані величини коливаються в межах 80-90%. Показник у 80% може свідчити про те, що у Європі частіше діагностують пацієнтів з атиповим перебігом МВ, завдяки більшому спектру можливостей діагностики, наприклад, визначення різниці назального трансепітеліального потенціалу [61, 72, 93, 103, 106].

За результатами обстеження, згідно оцінки стану хворих на МВ за шкалою Швахмана-Кульчицького досліджуваних пацієнтів можна розділити на групи: добрий стан – 46%, поганий – 45%, важкий – 9%. Важкість стану визначалася в основному ХОБ та ПН, які вважаються типовими проявами перебігу МВ. Симптомокомплекси даних проблем спостерігалися у значній кількості пацієнтів (>95%).

Частота хронізації ЛОР-патології серед обстежених дітей з МВ становила 56%. За даними різних науковців, такі ускладнення у хворих на МВ варіюють в межах: від 33 до 100% [25,114]. Хоча настанови Королівського Бромптонського госпіталю (Великобританія) твердять про те, що захворюваннями ЛОР-органів страждають майже усі хворі з МВ [93]. Отримана нами величина (56%) може бути пояснена вузьким спектром досліджуваних пацієнтів дитячого віку.

Поширеність ураження гепато-біліарної системи серед дітей когорти нашого спостереження складала 34%, що співпадає з даними європейських дослідників – 30-50% [101, 114].

Оцінки НС хворих на МВ продемонструвала у 54% дітей нормальний фізичний розвиток. У 14% дітей встановлено БЕН важкого ступеня, що є завищеним показником на фоні даних аналогічних обстежень у європейських країнах. Це зумовлено багатьма факторами, зокрема: важкою ПН та неправильним вживанням адекватної дози панкреатичних ферментів; невиконанням рекомендацій із застосування гіперкалорійного харчування, що нівелюються на тлі застосування великої кількості ЛЗ; доровартістю гіпекалорійних лікувальних сумішей;

відсутністю гастростом на ринку України та запізненими рішенням лікарів або пацієнта щодо їх встановлення, а також непідготовленістю спеціалістів до проведення нутритивної підтримки пацієнтів з гастростоєю та інше [61, 66, 115, 120, 208].

У високорозвинених країнах, де функціонують програми неонатального скринінгу поширеність пацієнтів з низьким НС становить 6-14%, у країнах, де пізно встановлюється діагноз МВ – 32-57%, серед пацієнтів нашого дослідження – 46% [61].

Діагностовані низькі показники індексу маси тіла (ІМТ) корелювали із важчим перебігом захворювання ($p=0,196$; $p=0,00909$), відповідно збільшувалася частота госпіталізацій ($r_s=-0,20$; $p=0,008$). Вказані дані узгоджуються із закордонними спостереженнями щодо високих енергетичних витрат і відповідно нижчою ІМТ у пацієнтів з важчим перебігом МВ [88, 130].

Ураження легень спостерігалось у всіх хворих досліджуваної групи (100%), в той час як згідно даних інших дослідників ця величина коливається в межах 80-90%. 80% кількість зумовлена очевидно кращим менеджментом хвороби у європейських країнах, частішою діагностикою атипичних форм та із можливим збереженням неушкодженою дихальної системи та інше [98, 100].

Маніфестація респіраторної патології у дітей з МВ проявлялась БОС у 97% випадків, із віком відбувалася трансформація у деформацію бронхів та розвиток бронхоектазів (77 %), емфізем (15%) та явищ хронічної гіпоксії (88%). Іноді спостерігалися ускладнення ателектазом (3%), пневмотораксом (1%), кровохарканням (1%). Наслідками таких комплікацій під час дослідження були летальні випадки (2%). Захворювання дебютувало із таких респіраторних симптомів як кашель (71%) та задишка (23,9%). Постійне прогресування патології, незважаючи на дитячий вік, згодом підтверджувалося низькою кількістю пацієнтів з БОС (9 %) і високою з ХОБ (88 %). В останніх відповідно усі параметри параклінічних показників були гіршими, зокрема, спостерігалась більша частота хронічних колонізацій бактеріями *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*.

Названі збудники також домінують у пацієнтів з МВ за даними європейських науковців, що збігається із результатами нашого дослідження. Згідно показників ECFSPR–2017, Україна є однією із країн поряд з Болгарією та Молдовою, де спостерігається найвищий відсоток дітей, уражених хронічною колонізацією *Pseudomonas aeruginosa*. Така ситуація свідчить про недоліки щодо менеджменту захворювання і в свою чергу сприяє ускладненому перебігу хвороби, зокрема, ерадикаційної терапії вказаного збудника [61, 112].

Численні дослідження вказують на взаємозалежність стану респіраторного тракту та НС при різноманітних захворюваннях, наприклад, при бронхіальній астмі, бронхо-легеневій дисплазії та інших [45, 56]. Таке твердження доведено і при МВ, що й спостерігалось у нашій когорті хворих. Спірометричні параметри (ФЖЄЛ й ОФВ₁) пацієнтів корелювали з ІМТ (відповідно $r_s=0,27$; $p=0,003$ та $r_s=0,31$; $p=0,0005$), а їх динаміка співвідносилася лише із сироватковими концентраціями селену ($r_s=0,33$; $p=0,03$).

Очікуваною знахідкою була кореляція між важкістю захворювання та даними рентгенологічного дослідження ОГК ($p=0,592$; $p=3,47 \times 10^{-8}$) і спірометричним параметром ФЖЄЛ ($p=0,430$; $p=8,38 \times 10^{-7}$), низькі значення яких узгоджувалися із наявністю колонізації «важкими» бактеріями *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA та *Aspergillus spp.*

Дослідження стану екзокринної функції підшлункової залози оцінювали за рівнем активності ФЕ-1 у 80 пацієнтів з МВ різних вікових груп. Встановлено, що найважчий ступінь ПН мали діти шкільного віку (88,3%), а норму та легкий ступінь спостерігали у категоріях дітей до 1 року та 3-7 років відповідно 50% та 44%, що свідчить про важкий перебіг хвороби із роками. Встановлений факт слабкої кореляції ІМТ з рівнями активності ФЕ-1 ($p=-0,182$; $p=0,01447$), дозволяє припустити про можливість існування інших чинників, які призводять до низького НС, зокрема наявність ХОБ, низький комплаєнс пацієнтів, вплив генів-модифікаторів, вчасної діагностики хвороби та інше [67, 68, 70, 72, 73, 124].

Спектр і поширеність уражень гепато-біліарної системи у дітей був наступний: холестатичний гепатит (ХГ) – 25%, фіброз печінки – 24%, цироз

печінки – 12%, холелітіаз – 8%. Загалом це становило 34 % серед усіх хворих досліджуваної групи, що приблизно узгоджується із описаною поширеністю даних проблем у публікаціях інших дослідників [87, 109].

Детектовано 17 мутацій гена ТРБМ у наших хворих: F508del, 2184insA, N1303K, G542X, CFTR dele2,3(21kb), W1282x, 2183AA-G, R347H, R553X, 1898+1G-A, 3849+ 10kbC/T, L 257G, 5T, 185+1G→T, 3272-11A>G, 621+1G, V1001_11005del.

Мутація гена ТРБМ F508del (делеція фенілаланіну у 508 положенні), яка відноситься до групи «важких» мутацій по відношенню щодо функції підшлункової залози, виявлена у 89% когорти обстежених нами пацієнтів, що приблизно узгоджується з даними ECFSPR–2017 щодо поширеності даної мутації серед хворих на МВ (81%) [61, 94].

Нами встановлено, що найбільший вплив на формування у дітей з МВ гепато-біліарних уражень (36,4%) та порушення ендокринної функції підшлункової залози (45,5%) мають неідентифіковані мутації. Слід очікувати, що дані мутації належать до групи «важких». Так, наприклад М. Капранов (2014) описує, що ураження печінки спостерігалися частіше у хворих із «важкими» генотипами у порівнянні з пацієнтами із «м'якими» генотипами (30,8% проти 9,1%, $p=0,056$) [19, 21, 29, 32].

Спроби віднайти асоціації між генотипом та фенотипом у пацієнтів з МВ впродовж ряду років були невдалими, внаслідок чого дослідники прийшли до висновку про існування інших факторів впливу, зокрема генів-модифікаторів [6, 14, 52, 86, 131]. У нашому дослідженні описано випадок про трьох дітей з МВ із однієї сім'ї, проте з різними клінічними картинами протікання захворювання за наявності однакової мутації гену ТРБМ F508del/x.

Вивчення вмісту хлоридів поту у пацієнтів з МВ як фактора прогнозу важкості захворювання присвячено багато наукових праць [107, 128, 149]. Нам також вдалося підтвердили зв'язок між рівнями хлоридів поту й важкістю захворювання ($p=-0,226$; $p=0,0295$), більше того виявлено, що прояви уражень печінки у вигляді ХГ пов'язані із високим вмістом хлоридів поту ($p=0,211$;

$p=0,0382$). Віднайдено закономірність - високі рівні хлоридів поту корелюють зі збільшеним загальним білком у крові пацієнтів ($p=0,297$; $p=0,00359$) і додатково встановлено негативну кореляцію із вмістом α_2 -глобулінів у протеїнограмі ($p=-0,284$; $p=0,00359$). Вказані величини можуть характеризувати порушення водного балансу та гостроту запального процесу в організмі.

Рівень вітаміну А у дітей з МВ визначався за умови, що напередодні місячного терміну пацієнти не вживали вітамінних препаратів. Одержано результати вмісту нутрієнта: у 41% пацієнтів був в межах норми, у 32% – нижче норми. Наші дані суголосні із висновками ряду публікацій. Так, дослідниками Ristan M. Greer та спіавт. у 2004 році описано власні спостереження щодо рівнів вітаміну А при МВ: 45% хворих мали низький рівень вітаміну А, 55% - в межах норми. У ретроспективному австралійському дослідженні 2014 року зроблено висновок про зростання поширеності недостатності вітаміну А серед пацієнтів з МВ: із 10% у 2007 році до 13% у 2010 році, а у голандському спостереженні 2016 року зафіксовано аналогічну поширеність лише серед 2% хворих [159, 185, 198, 199].

У науковій літературі шкідливий ефект впливу надлишку вітаміну А на організм проявляється ураженням респіраторного тракту, негативним впливом на кістковий метаболізм, хоча клінічні випадки надлишку названого нутрієнта описані поодинокі [88, 155, 159]. Серед наших пацієнтів поширеність надлишку вітаміну А була достатньо високою – 27%, що може свідчити про існування факторів впливу, які потребують подальшого додаткового вивчення.

У ряді публікацій повідомляється про асоціацію рівнів вітамінів А та Е, даний зв'язок було підтверджено і нашим спостереженням ($r_s=0,28$; $p=0,005$). У наукових досліджень наведено дані про зв'язки рівнів вітаміну А з показниками запального процесу в організмі, зокрема рівнем СРП [156, 157, 170]. У нашому дослідженні названу кореляцію можна порівняти з взаємозалежністю рівнів вітаміну А і тривалістю стаціонарного лікування ($r_s=0,16$; $p=0,032$).

Зважаючи на метаболізм вітаміну А, знайдено очікувану негативну статистично вірогідну кореляцію між рівнями названого нутрієнта та фіброзом

печінки ($p=0,002$), аналогічна залежність стосувалася параклінічного показника γ -ГТ, що збігається із даними багатьох інших дослідників [156, 157, 172].

Аналіз масиву даних когорти досліджуваних нами пацієнтів дозволив віднайти предиктори рівнів вітаміну А, до переліку яких увійшли: ІМТ, вага, ріст, загальний білок, АСТ, γ -ГТ, ЛФ. Такий підхід відкрив можливість побудови регресійної моделі рівня вітаміну А у сироватці крові із логарифмічною функцією зв'язку:

$$\ln(A) = 5,85 + 0,124 \times \text{ІМТ} - 0,0464 \times \gamma\text{-ГТ} + 0,00088 \times \text{ЛФ},$$

де ІМТ – індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{ріст}^2$), γ -ГТ – γ -глутамілтранспептидаза (МО/л), ЛФ – лужна фосфатаза (МО/л).

Коефіцієнт детермінації даної моделі становив $R^2=0,48$, тобто використані у моделі три предиктори можуть пояснити лише близько половини (48 %) варіацій рівня вітаміну А, тим самим унеможливають застосування даних математичних розрахунків для використання у клінічній практиці.

Ristan M. Greer та спіавт. також вивчали предиктори з побудовою регресійних моделей рівня даного нутрієнту, у них параметри-предиктори були наступні: вітамін Е, вітамін Д, вік, СРП, а вага пацієнта не була значущим чинником. Вибрані предиктори пояснювали лише 36% варіацій вітаміну А ($R^2=0,36$). Існують і інші підходи, у яких автори пропонують ОФВ₁ у якості визначального чинника рівня вітаміну А СРП [172].

Дослідженням рівня вітаміну Е у дітей з МВ виявлено, що 32% осіб мали недостачу нутрієнта, а норма спостерігалась у більшості хворих (65 %). Релевантні публікації повідомляють про небезпеку низького його рівня в організмі у хворих на МВ та потребу постійної суплементації ним. У європейських країнах визначення концентрації рівня жиророзчинних вітамінів А і Е є рутинним аналізом, за результатами якого одразу ж проводиться корекція виявлених порушень. За даними ряду авторів поширеність дефіциту вітаміну Е широко варіювала. Так, у ретроспективних повідомленнях 1970-1980 років

містяться дані про недостатності вітаміну Е в межах від 15% до 93% випадків [44, 76, 114, 117, 121, 200].

У нашому дослідженні встановлено слабкий кореляційний зв'язок між вмістом вітаміну Е та ІМТ ($r=0,14$; $p=0,015$), що є відмінним у порівнянні з даними інших науковців [156, 157].

Закордонні дослідники описують зв'язки вітаміну Е з вітаміном Д та рівнями ліпопротеїдів [156, 157].

За підсумками повторного вимірювання у 95,2 % пацієнтів концентрація рівня вітаміну Е була у межах норми, у 2% – нижче норми. Ймовірними причинами зниження рівня вітаміну Е були ураження печінки у вигляді цирозу та фіброзу ($r_s=-0,25$; $p=0,11$), що є співзвучним із дослідженнями інших дослідників [155, 156, 157].

Незважаючи на те, що надлишок вітаміну Е був у невеликої кількості пацієнтів: при першому дослідженні у 3% хворих, при другому – 2%, небезпеки які можуть виникнути внаслідок цього є достатньо суттєвими. Так, J. Corrigan описав, що надлишок вітаміну Е спричиняє здовження протромбінового часу плазми і може викликати кровотечу у здорової людини, а якщо дану ситуацію поєднати з недостатністю вітаміну К, то ризик невідкладного стану зростає вдвічі [96].

Предикторами рівнів вітаміну Е серед нашої когорти обстежених дітей були такі показники: тромбоцити, ШОЕ, АСТ, холестерин, наявність порушеної толерантності до глюкози.

Регресійна модель рівня вітаміну Е у сироватці крові із логарифмічною функцією зв'язку:

$$\ln(E) = 2,6772 - 0,4490 \times \text{ТГ} + 0,0137 \times \text{ШОЕ} - 0,00175 \times \text{ТР} + 0,00691 \times \text{АСТ} - 0,1442 \times \text{ХС},$$

де ТГ – толерантність до глюкози («1» – порушена, «0» – не порушена), ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів (мм/год), ТР – тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$), АСТ – аспартатамінотрансфераза (МО), ХС – холестерин (ммоль/л).

Коефіцієнт детермінації моделі для рівня вітаміну Е становить $R^2=0,36$, що є недостатнім для впровадження її у клінічну практику.

Встановлених чітких предикторів та побудованих регресійних моделей щодо вітаміну Е у інших авторів не знайдено, що пояснюється рідкісним поширення дефіциту Е серед хворих на МВ.

Пагубний ефект впливу на здоров'я дитини з МВ має не тільки недостача вітамінів, але і їх надлишок. Авторами досліджень обґрунтовується потреба додаткового визначення сироваткових рівнів вітамінів перед призначенням відповідних ЛЗ, навіть у профілактичних дозах. J. Griffiths ще у 2000 році описав «вітамін А парадокс»: застосування вітаміну А при пневмонії у дітей з низьким НС є захисним і парадоксально згубним для дітей з доброю відживою [159]. Тому у дизайні нашого обстеження було заплановано визначення сироваткових концентрацій досліджуваних вітамінів до початку терапії. Виявилося, що надлишок вітаміну А спостерігався у 27% хворих, а вітаміну Е – 3%.

Неефективність додаткового призначення вітамінів (вітаміну А – у 17%; вітаміну Е – у 25 %) або надмірне зростання їх сироваткових концентрацій (вітаміну А – у 13 %; вітаміну Е – у 5 %) обґрунтовують потребу дослідження відповідних показників до початку і після додаткового призначення вітамінів А й Е.

Досліджуючи рівень PIVKA-II як маркер вітаміну К, ми встановили, що у віковій категорії дітей 3-7 років його дефіцит був зафіксований у найбільшій кількості випадків (83%). Найнижчий рівень вказаного нутрієнта спостерігався у дітей 15-18 років (82,2 нг/мл).

Дослідник Rana та співавт., описують поширеність дефіциту вітаміну К у 29% дітей з МВ при цьому зазначаючи, що діагностика жиророзчинних вітамінів потрібна дітям із ПН, у яких є проблеми з комплаєнсом або ті, які потребують вищих доз суплементації або пацієнтам без ПН, у котрих хвороба прогресує і є тенденції до розвитку недостатності підшлункової залози [121]. P. Krzyzanowska виявила, що недостатність вітаміну К спостерігалася у 46,2% пацієнтів, жителів Польщі. Аналогічні величини отримано і у нашому дослідженні, де зафіксовано найвищі показники поширеності недостатності вітаміну К – 52,5 % [153, 202].

Ситуація в Україні ускладнена як у питаннях діагностики вітаміну К, так і у питаннях лікування його недостатності. Маркером дефіциту вітаміну К використовується показник протромбінового часу у коагулограмі (чим більший час, тим чіткіше виражена недостатність), який є менш чутливим показником, ніж концентрація PIVKA-II в сироватці крові. На даний час в Україні такі визначення не проводяться. Існує також проблема із ЛЗ, а саме пероральною формою вітаміну К, оскільки відсутня реєстрація відповідного препарату. У мультивітамінах кількість вміст вітаміну К настільки низький, що їх вживання для усунення недостатності неефективне.

Відомо, що у пацієнтів із ураженою печінкою, дефіцит вітаміну К виявляють частіше [101]. Результати проведеного нами аналізу показали, що зв'язку уражень печінки з дефіцитом вітаміну К не встановлено ($p=0,32$). Проте, достовірні кореляції з PIVKA-II віднайдено для: віку пацієнта ($p=0,048$), ОФВ₁ ($p=0,03$), захворювання ЛОР-органів ($p=0,03$), важкості перебігу МВ за шкалою Швахмана-Кульчицького ($p=0,009$).

Аналіз асоціації з ІМТ показав, що найбільший дефіцит вітаміну К мали 14% пацієнтів з найнижчими показниками ІМТ (SDS, <3).

У динаміці в 31% пацієнтів PIVKA-II збільшилася, у 38 % – зменшилася, у 31 % – залишилася без змін. Єдиним чинником, який статистично вірогідно був пов'язаний з динамікою рівня PIVKA-II у хворих на МВ, була стать дитини ($p=0,02$), а саме - у більшості хлопчиків спостерігалось підвищення рівня PIVKA-II. Встановлені залежності не узгоджуються із даними дослідниці Р. Krzyzanowska, оскільки вона описала асоціації між рівнями вітаміну К і мутацією гена ТРБМ F508del, ураженням печінки, діабетом, зумовленого МВ та глюкокортикоїдною терапією у пацієнтів [153, 202].

Порівняння асоціацій вітаміну К за результатами наших досліджень з висновками інших фахівців вказує на достатньо значні розбіжності, які пояснити досить складно. Невідповідність аналогічних даних у ряді авторів, спонукає до подальших додаткових пошуків.

Неочікуваними виявилися результати визначення концентрацій цинку в крові у дітей з МВ досліджуваної групи. Встановлено, що лише у 18 % осіб цей показник був у межах норми, а у 78% – вище норми. Такі дані не узгоджуються з оприлюдненими результатами публікації S. Biervliet та співавт. про відсутність дисбалансу рівнів цинку у пацієнтів з МВ, що може бути пов'язано із впливом генів-модифікаторів, характером і якістю харчування тощо [175, 176].

У дітей з МВ, де ХОБ асоціювався із хронічною колонізацією *Staphylococcus aureus*, вміст цинку в крові був нижчим, ніж у решти пацієнтів ($r=-0,19$; $p=0,007$). Окрім того виявлено, що хворі, які потребували тривалого стаціонарного лікування мали нижчі концентрації цього нутрієнта в крові ($r=-0,18$; $p=0,017$). Подібна ситуація описана у праці I. Abdulhamid і співавт. (2008), де вказано, що при щоденному вживанні невеликої дози препаратів цинку, час вживання пероральних антибіотиків у дітей з МВ зменшувався [111].

Проведений пошук асоціацій між досліджуваними мікроелементами в організмі дітей з МВ показав, що високий вміст селену асоціюється з низькими рівнями цинку, незважаючи на те, що зв'язок є достатньо слабким ($r_s=-0,16$, $p=0,054$).

За підсумками повторного визначення вміст цинку у сироватці крові у 61 % дітей знизився, у 37 % – підвищився, а в 2 % – не змінився.

Однозначної думки щодо селенового статусу у хворих з МВ немає. Одні автори стверджують про його вміст близький до норми, інші фіксують дефіцит нутрієнта на рівні 29-33% [134, 135, 146, 155]. У нашому дослідженні встановлено, що дефіцит селену був у всіх (100%) хворих на МВ.

Вивчення динаміки спірометричних показників дозволило встановити їх залежності з ІМТ ($r_s=0,27$; $p=0,003$) та концентраціями селену у сироватці крові ($r_s=0,33$; $p=0,03$).

Встановлено, що вміст селену в сироватці крові серед дітей з МВ був вищим у пацієнтів, котрі не мали карієсу ($p=0,0065$). При МВ додатковими чинниками карієсу можуть бути гастроезофагальна рефлюксна хвороба, зміна

реологічних властивостей слини на тлі хронічних вогнищ інфекції, застосування великої кількості різноманітних ЛЗ.

Селеновий статус у дітей з МВ та ХЛС був нижчим, ніж у аналогічних групах пацієнтів без даної патології ($p=0,02$), проте для деталізації цього факту потрібні додаткові спостереження.

Концентрація селену у пацієнтів з МВ при повторному його визначенні була: підвищена – у 64 % дітей, знижена – у 29 %, без змін – у 7 %. Динаміка системних концентрацій Se не залежала від особливостей перебігу основного захворювання, однак корелювала зі змінами системних концентрацій вітаміну E ($r_s=0,29$; $p=0,067$).

Дефіцити та надлишки жиророзчинних вітамінів та мікроелементів цинку і селену в організмі дітей хворих на МВ, їх рівні та динаміка асоціюються з різноманітними параклінічними показниками. Тому виникає потреба подальшого вивчення особливостей метаболізму нутрієнтів та пошуку асоціацій у хворих на МВ, розробок моделей та алгоритмів діагностики з широким впровадженням результатів у клінічну практику.

При виявленні рівнів вітамінів А і Е нижче норми у пацієнтів з МВ, рекомендовано додатково застосовувати відповідні ЛЗ у пероральній формі протягом трьох місяців з наступним контролем їх рівнів.

На основі аналізу протоколів європейських країн нами запропоновано дозування вітамінів А і Е відповідно до форми випуску препарату, зареєстрованого на території України [19, 51, 93, 210].

При вмісті вітаміну А у сироватці крові нижче вікової норми, його призначали перорально у дозуванні: дітям віком 0-6 місяців – 3000 МО (1 крапля), 6-36 місяців – 6000 МО (2 краплі), > 3 років – 9000 МО (3 краплі) на добу з наступним рекомендованим визначенням його рівня у сироватці крові через 3 місяці.

Встановлено, що після застосування вітаміну А його рівень у сироватці крові підвищився у 82 % пацієнтів. Низький комплаєнс серед батьків дітей з МВ був ймовірно однією з вагомих причин недостатньої ефективності суплементації названим нутрієнтом ($r_s=0,72$; $p=0,02$).

За даними Кокранівської бібліотеки (2014 рік), з приводу досліджень суплементції вітаміном А при МВ не зафіксовано рандомізованих досліджень. Поодинокі науковці підтверджують ефективність додаткового застосування препарату, а саме підвищення його сироваткових концентрацій. Проте асоціацій статистично вірогідних чи клінічних змін у пацієнтів не спостерігалось [76].

М. Rivas-Crespo та співавт. у 2013 році стверджували, що помірне підвищення ретинолу у сироватці крові позитивно корелює з ОВФ₁ незалежно від віку, ПН і НС хворого [135].

У дітей з МВ, котрі не отримували ЛЗ вітаміну А, в динаміці відбувалося зниження сироваткових концентрацій. Встановлено, що у хворих з легеневою гіпертензією зменшення вмісту було значним у порівнянні з пацієнтами без легеневої гіпертензії ($p=0,03$). Оскільки дітей з МВ та легеневою гіпертензією було небагато, існує необхідність додаткового вивчення цього питання.

Вдалося віднайти статистично значиму відмінність у динаміці сироваткового вмісту вітаміну А від наявності хронічної колонізації *Staphylococcus aureus* дихальних шляхів хворих дітей з МВ ($r=-0,27$; $p=0,014$).

Застосування вітаміну потребує індивідуалізованого підходу, зважаючи на це нами побудовано регресійну модель динаміки вітаміну А на фоні суплементції вказаним нутрієнтом із логарифмічним зв'язком (коефіцієнт детермінації $[R^2]=0,56$) [136]:

$$\Delta \ln(A) = 0,44 - 0,034 \times \text{АСТ} + 0,018 \times B - 0,55 \times C + 0,000064 \times D_A + 0,19 \times \text{ШК} - 1,02 \times \text{ЛГ},$$

де АСТ – активність АСТ (ОД/л); В – вага тіла (кг); С – стать («1» - чоловіча стать; «0» - жіноча стать); Д – доза вітаміну А (МО) у разі його призначення або «0», якщо лікування не призначали; ШК – важкість перебігу МВ (бали) за шкалою Швахмана-Кульчицького; ЛГ – легенева гіпертензія («1» - наявна; «0» - відсутня).

Коефіцієнт детермінації даної регресійної моделі становив $R^2=0,56$, що дозволяє її використання з прогностичною метою у клінічній практиці.

Аналогічних побудованих моделей динаміки рівня вітаміну А не знайдено.

При вмісті вітаміну Е у сироватці крові нижче вікової норми, його призначали перорально в розчині або в капсульній формі у дозуванні: дітям віком 0-12 місяців у дозі 10 мг/кг, 1-4 роки – 100 мг, 4-10 років – 200 мг, > 10 років – 400 мг на добу з наступним рекомендованим його визначенням рівня через 3 місяці [19, 51, 93, 210]. Внаслідок суплементції його концентрація підвищилась у 75 % випадків.

У Кокранівській бібліотеці Р. Окебукова та співавт. опублікували огляди, де описано чотири спостереження, у яких вивчалися додаткове вживання вітаміну Е у хворих з МВ. Автори досліджували: різну тривалість лікування (від 10 днів до 6 місяців) та дозування препаратів, форми випуску ЛЗ (жиророзчинна, водорозчинна), вік хворих (у перших двох дослідженнях були діти віком від 6 місяців до 14,5 років, у двох інших – не вказувався вік учасників). За результатами спостереження повідомлялося про збільшення сироваткових концентрацій вітаміну Е, проте не описано кореляції з ліпопротеїдами, функцією легень та якістю життя хворих. В одному з досліджень повідомляється про позитивну динаміку НС на фоні застосування вітаміну Е. Таким чином, у висновках досліджень ряду авторів наголошується про потребу подальшої діагностики та пошуку кореляцій нутрієнта [156, 157].

У дітей з позитивною динамікою вмісту вітаміну Е у сироватці крові не було осіб із підвищеними рівнями глюкози в крові ($r_s=-0,45$; $p=0,028$), проте у пацієнтів з негативною динамікою вмісту вітаміну Е, діагностовано ЦД, пов'язаний з МВ.

Підвищений рівень α -1 фракції глобулінів у протеїнограмі корелював із несприятливою динамікою вітаміну Е у досліджуваних пацієнтів ($p=0,0220$). Сильнішим виявився позитивний вплив високих рівнів фракції β_1 -глобулінів протеїнограми на зростання вмісту вітаміну Е ($p=0,00456$). Названі кореляції підтверджують залежності впливу рівнів нутрієнта від гостроти запального процесу в організмі хворого на МВ.

Знижені рівні вітаміну Е у дітей, котрі не отримували суплементацию, асоціювалися із ураженням печінки ($r_s = -0,25$; $p = 0,11$) та синдромом гіперспленізму ($p = 0.0455$).

На основі аналізу динаміки рівнів вітаміну Е вдалося отримати регресійну модель зміни даного нутрієнта на фоні суплементации із логарифмічним зв'язком (коефіцієнт детермінації $[R^2] = 0,73$):

$$\Delta \ln(E) = -3,25 + 0,011 \times D_E - 0,16 \times \text{ШОЕ} - 0,99 \times \text{ТГ} + 0,13 \times A - 0,014 \times X,$$

де D_E – доза вітаміну Е (мг) у разі його призначення або «0», якщо лікування не призначали; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів (мм/год); ТГ – толерантність до глюкози («1» - порушена; «0» - нормальна); А – вміст альбумінів у сироватці крові (г/л); Х – вміст хлоридів у поті за результатами пілокарпінового тесту (мекв/л).

Окрім дози ЛЗ вітаміну Е, динаміка його вмісту у сироватці крові залежала від запального процесу в організмі, наявності підвищених рівнів глюкози в крові та показників хлоридів поту.

Коефіцієнт детермінації регресійної моделі становив $R^2 = 0,73$, що дає можливість її застосування у клінічній практиці.

Релевантні європейські дослідження по-різному описують рівень виконання (від 30 до 70 %) призначень при МВ, тому одним із етапів нашої роботи було вивчення прихильності до терапії і ступінь виконання рекомендацій лікаря батьками дітей, хворих на МВ. До факторів, які впливають на комплаєнс лікар–пацієнт належать демографічні (стать, вік, сімейний стан, чисельність сім'ї, родичі, які хворіють на теж захворювання, соціоекономічний статус родини, професія), клінічні (вік встановлення діагнозу, ступінь важкості захворювання), терапевтичні (необхідна кількість амбулаторних і стаціонарних курсів лікування, фармакологічна група ЛЗ, кількість ЛЗ, їхня лікова форма) та інше [28, 65, 73, 118, 193]. На прихильність

до терапії також впливає обізнаність пацієнтів про захворювання та знання про систематичність терапевтичних режимів. Недотримання строгих вимог лікування при МВ призводить до швидкого прогресування та важчого протікання захворювання. Важливим і першочерговим завданням успішного лікування є детальне інформування батьків та дитини про хворобу та особливості її перебігу та необхідність належного застосування ЛЗ [37, 152, 174].

З метою визначення рівня комплаєнсу до терапії батьків дітей, хворих на МВ, розроблено анкету, яка складалася із блоків запитань: паспортна частина, фізіотерапія, панкреатичні ферменти, вітаміни та загальні питання з терапії. Позитивні або негативні відповіді на запитання у ній допомогли нам зрозуміти, чи пацієнт і його батьки дотримуються рекомендацій лікаря. Оцінка респондентів показала, що комплаєнс у батьків пацієнтів розподілився наступним чином: 24 % – низький, 50 % – середній, 26 % – високий, що співпадає з даними інших науковців. За результатами досліджень В. Carter повідомляється, що батьки дітей з МВ комплаєнтні на 75%. Проте необхідно враховувати і той факт, що діти, хворі на МВ та їхні батьки можуть по-різному відноситися до терапевтичних режимів хвороби. Серед хворих на МВ розуміння доцільності виконання рекомендацій в середньому становило: з приводу фізіотерапії – 40-60 %; застосування вітамінів – близько 50 %; ферментотерапії – 65-95 %; антибіотиків – 70-90 %. Загалом прихильність до терапії у дітей з МВ становила 50 %, як і при інших хронічних хворобах [37, 38, 73, 193].

Вищенаведені результати нашого дослідження щодо розподілу комплаєнсу серед батьків дітей з МВ можна вважати добрими, оскільки на комплаєнс у нашій країні впливає набагато більше факторів, ніж у європейських спільнотах. Зокрема має значення економічні фактори, якість препаратів, їх фармакотерапевтичні особливості та інше. Вагоме місце належить формі випуску препаратів, для прикладу в європейських країнах зареєстровані вітамінні препарати для хворих на МВ по типу «чотири в одному», тобто чотири жиророзчинні вітаміни А, Д, Е та К містяться в одній капсулі. Натомість на ринку України такі препарати

відсутні і хворий змушений вживати вітаміни поокремо. Науковці із Великобританії J. Elliott та ін. при дослідженні препарату «AquaADEK» («чотири в одному»), встановили, що його застосування не може бути панацеєю, оскільки він не призводив до нормалізації вітаміну Е в організмі пацієнта, хоча був результативним щодо вітаміну Д.

Результати нашого анкетування, яке проводилося із використанням спеціально розробленого опитувальника (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір "Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз". – № 66337 – Дата реєстрації 1.07.2016р.) складно порівнювати з даними інших дослідників, оскільки він враховував особливості медичного супроводу пацієнта з МВ в Україні [1].

З метою досконалого вивчення прихильності батьків, дітей з МВ, використано алгоритм нелінійної інтеграційної проєкції на латентні структури (Non-linear Iterative Projection On Latent Structures, NIPALS) та MFA при оцінці відповідей респондентів.

Із групи запитань анкети щодо фізіотерапії найкраще комплаєнс батьків характеризувала відповідь стосовно достатності виконання фізіотерапії, з приводу вживання ферментних ЛЗ – питання про причини повільного прибування у масі тіла, щодо вітамінотерапії – питання про причини відмови від вживання вітамінів, із загальних – питання про частоту пропуску вживання медикаментів і виконання призначень.

Встановлено, що батьки котрі забувають про вітамінотерапію, набагато частіше пропускають і виконання ФП .

Виявлено, що жителі сільської місцевості у порівнянні із мешканцями міст більш прихильні до лікування. Із збільшенням вікової категорії батьків, спостерігалася менша частота пропусків вживання ліків ($\varphi=-0,52$, $p=0,0004$). Встановлено, що освіта батьків впливала на задоволеність медичним супроводом дитини ($\varphi=0,42$, $p=0,00019$).

Ретельніше виконання рекомендацій лікаря було у пацієнтів, які менше часу спостерігалися у профільному центрі ($r=0,48$, $p_{\text{(Пірсона)}}=0,00012$, $p_{\text{(Фішера)}}=0,0077$).

Неуважність і недотримання режимів вживання ЛЗ корелювала із меншою частотою та відсотком виконанням фізіотерапії.

Між загальними питаннями терапії і суб'єктивною оцінкою лікаря з обчисленими оцінками комплаєнсу серед батьків дітей, хворих на МВ, спостерігалася слабка кореляція.

Одним із факторів, який вагомо впливає на тривалість і якість життя пацієнтів з МВ є НС, чільною складовою якого у свою чергу виступає баланс макро- і мікронутрієнтів (вітамінів, мікроелементів). При даній хворобі через генетично детерміновану екзокринну ПН та рецидивуючі запальні процеси в респіраторному тракті спостерігається дисбаланс вітамінів А, Е і К та мікроелементів цинку і селену. Їх корекцію, як багатофакторне завдання, на сьогоднішній день не вирішено. Віднайдені зв'язки та достовірні кореляції, моделі прогнозу їх рівнів та динаміки є допоміжними, проте ще недостатньо вивчені у категорії пацієнтів дитячого віку. Як наслідок виникає потреба у подальшому дослідженні особливостей метаболізму та пошуку асоціацій нутрієнтів у хворих на МВ, розробок алгоритмів діагностики, корекції порушень з метою практичного застосування.

ВИСНОВКИ

Муковісцидоз (МВ) є генетичним, мультиорганичним, хронічним та прогресуючим захворюванням з важким перебігом і серйозним прогнозом. За даними неонатального скринінгу у 2013-2014 рр. в Україні МВ виявлявся із частотою 1:8400. Незважаючи на значний прогрес у наданні медичної допомоги дітям з названою нозологією, вона залишається важливою медико-соціальною проблемою через високу вартість лікування та відсутність ефективних методів терапії. На покращення якості та тривалості життя хворих на МВ істотно впливає нутритивний статус, однак проблемними залишаються питання діагностики, моніторингу та корекції його порушень. Тому розробка відповідних лікувально-діагностичних методів і правильна оцінка виконання рекомендацій лікаря батьками дитини з МВ залишаються актуальним і важливим завданням сучасної клінічної педіатрії.

1. Основними синдромами у дітей хворих на МВ були: бронхообструктивний (97%), синдром мальабсорбції (75%) та синдром холестазу (34%). Важкий та середньо-важкий стан у 27% пацієнтів, оцінений за шкалою Швахмана-Кульчицького, переважно визначався при хронічному обструктивному бронхіті та ПН підшлункової залози. У 46% дітей з МВ спостерігався різного ступеня БЕН, низькі показники якої частіше асоціювалися з хронічним обструктивним бронхітом ($r_s = -0,21$; $p = 0,005$), фіброзом печінки ($r_s = -0,17$; $p = 0,02$) і портальною гіпертензією ($r_s = -0,21$; $p = 0,004$). Високий вміст хлоридів поту спостерігався у хворих зі супутнім ХГ ($p = 0,211$; $p = 0,0382$), з кращими показниками ваги ($p = 0,232$; $p = 0,0246$), росту ($p = 0,247$; $p = 0,0165$), віку ($p = 0,253$; $p = 0,0141$) та вмістом загального білка у крові пацієнтів ($p = 0,297$; $p = 0,00359$).

2. Мажорна «важка» мутація по відношенню щодо екзокринної функції підшлункової залози гена ТРБМ F508del виявлена у 89% пацієнтів. Порушення ендокринної функції підшлункової залози (зниження толерантності до глюкози, цукровий діабет) і ураження гепато-біліарної системи (ХГ, фіброз та цироз

печінки) у хворих з МВ виявлені відповідно у 45,5% та 36,4% пацієнтів, котрі мали мутації, які нам не вдалося ідентифікувати.

3. Динаміка спірометричних показників, зокрема форсованої життєвої ємності легень у дітей з МВ, вірогідно залежала від вмісту селену у сироватці крові ($r_s=0,33$; $p=0,03$) і корелювала з їх кращим нутритивним статусом ($r_s=0,27$; $p=0,003$). Хворих на МВ з ураженнями гепатобіліарної системи різного ступеня важкості відрізняли достовірно нижчі сироваткові концентрації вітаміну А ($r_s=-0,23$; $p=0,002$), які асоціювалися з концентраціями вітаміну Е ($r_s=0,28$; $p=0,005$).

4. У дітей, хворих на МВ, які в комплексі лікувальних заходів додатково не отримували препаратів вітамінів А, Е і К, а також селену, відбувалося поступове зниження їх вмісту у сироватці крові. Натомість, вміст цинку у 72 % хворих дітей перевищував вікові норми. Додатковий прийом препаратів вітамінів А й Е забезпечував підвищення і (або) нормалізацію системних концентрацій цих вітамінів у більшості дітей з МВ (82,6 [61,2; 95,0] % для препаратів вітаміну А й (75,0 [50,9; 91,3] % – для препаратів вітаміну Е).

5. До початку терапії у частини пацієнтів з МВ виявлявся гіпервітаміноз А (у 27% випадків) і гіпервітаміноз Е (у 3 випадків). Неефективність додаткового призначення вітамінів (щодо вітаміну А – у 17 %; вітаміну Е – у 25 %) або надмірне зростання їх сироваткових концентрацій (щодо вітаміну А – у 13 %; вітаміну Е – у 5 %) обґрунтовують потребу дослідження відповідних показників до початку і після додаткового призначення вітамінів А й Е.

6. Провісниками позитивної динаміки сироваткових концентрацій вітаміну А є додаткове призначення препаратів вітаміну А ($\beta=0,000064$; $p<0,01$), нижча активність АСТ у сироватці крові ($\beta=-0,034$; $p<0,01$), більша маса тіла ($\beta=0,018$; $p<0,01$), жіноча стать ($\beta=0,55$; $p<0,01$), вища оцінка за шкалою Швахмана-Кульчицького ($\beta=0,19$; $p<0,05$) та відсутність легеневої гіпертензії ($\beta=1,02$; $p=0,06$). Позитивна динаміка сироваткових концентрацій вітаміну Е достовірно залежить від додаткового призначення препаратів вітаміну Е ($\beta=0,011$; $p<0,001$),

нижчих значень ШОЕ ($\beta=-0,16$; $p<0,001$), нормальної толерантності до глюкози ($\beta=-0,99$; $p<0,001$), вищого рівня альбумінів у крові ($\beta=0,13$; $p<0,01$) та нижчого вмісту хлоридів у поті ($\beta=-0,014$; $p<0,01$).

7. На баланс рівнів нутрієнтів в організмі дитини з МВ впливає чимало факторів, зокрема генотипово-фенотипові характеристики захворювання, його перебіг, особливості харчування, якість ЛЗ та ступінь виконання лікарських призначень дітьми та батьками хворих дітей. Комплаєнс у свою чергу залежить від багатьох факторів, таких як місцевості (міська, сільська) проживання ($\phi=0,426$, $p=0,01278$), освіти респондентів ($\phi = 0,423$, $p = 0,00019$) та інших. Різний його рівень у батьків дітей з МВ (середній – 50% осіб та низький – 24%) відображає потребу додаткового консультування щодо доцільності застосування різних методів лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усім дітям, хворим на МВ, потрібно визначати рівень вітамінів А й Е у сироватці крові для визначення доцільності додаткового призначення відповідних вітамінних препаратів залежно від отриманих результатів. Після завершення курсу вітамінотерапії показане повторне дослідження вітамінів А й Е у сироватці крові з метою обґрунтування подальшої терапевтичної тактики.

2. Якщо вміст вітаміну А у сироватці крові є нижче вікової норми, призначати його в розчині внутрішньо дітям віком 0-6 місяців у дозі 3000 МО (1 крапля), 6-36 місяців – 6000 МО (2 краплі), > 3 років – 9000 МО (3 краплі) на добу з наступним визначенням його рівня у сироватці крові через 3 місяці.

3. Якщо вміст вітаміну Е у сироватці крові є нижче вікової норми, призначати його в розчині або в капсульній формі внутрішньо дітям віком 0-12 місяців у дозі 10 мг/кг, 1-4 роки – 100 мг, 4-10 років – 200 мг, > 10 років – 400 мг на добу з наступним визначенням його рівня через 3 місяці.

4. З метою швидкого визначення рівня комплаєнсу до терапії батьків дітей, хворих на МВ, рекомендується використовувати запитання із розробленої анкети

(Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір "Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз". – № 66337 - Дата реєстрації 1.07.2016 р.). Позитивні або негативні відповіді на запитання анкети допоможуть визначити рівень комплаєнтності пацієнта і його батьків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз / Н.В. Роговик, А.Б. Зіменковський, Я.В. Возниця, Л.Й. Бобер // Свідोцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір "Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз". – № 66337 – Дата реєстрації 1.07.2016 р.
2. Бельмер С.В. Микроэлементы, пребиотики, кишечная флора, иммунитет / С.В. Бельмер // Педиатрия. – 2009. – №87(3). – С.92-95.
3. Большова О.В. Дефіцит есенціальних мікроелементів у дітей та підлітків: сучасний стан проблеми / О.В. Большова // Здоров'я України. – 2011. – С.23-25.
4. Вальковяк Я. Дефицит витамина К – собственный опыт / Я. Вальковяк // XIII Национальный конгресс "Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза" с международным участием, Сергиев Посад, Московская область, 2017 : Сборник материалов Национальных конгрессов по МВ. – 2017. – С. 11-12.
5. Випадок гострого гангренозного апендициту, ускладненого флегмонозним оментитом у дитини з муковісцидозом / Н.В. Роговик, М.Б. Захарусь, Л.Й. Бобер [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т.18. – №4(72). – С. 246-249.
6. Віштак Н.В. Алельний поліморфізм гена mEPHX як маркер схильності до формування екологічно детермінованих станів у дітей / Н.В. Віштак, О.З. Гнатейко // Довкілля та здоров'я. – 2011. – №2. – С.15-19.
7. Гарбузова В.Ю. Матриксний Gla-протеїн та його роль у кальцифікації судинної стінки / В.Ю. Гарбузова, О.В. Атаман // Фізіологічний журнал. – 2011. – №57(4). – Р.96-112.
8. Гонський Я.І. Біохімія людини / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук.– Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с.

9. ГОСТ 26929-94. Сырье и продукты пищевые. Подготовка проб. Минерализация для определения содержания токсических элементов. – М. : Стандартинформ, 2010. – 12 с. – (Межгосударственный стандарт).
- 10.Гошовська І.І. Муковісцидоз у дітей: патоморфологічні особливості / І.І. Гошовська, Ю.І. Кузик, Н.А. Гошовська // Вісник наукових досліджень. – 2015. – №4. – С. 29-32.
- 11.Громова О.А. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения / О.А. Громова, И.В. Гоголева // Медицина неотложных состояний. – 2010. – №6(31). – С.124-129.
- 12.Громова О.А. Селен. Итоги и перспективы применения в педиатрии / О.А. Громова, И.В. Гоголева // Практика педиатра. – 2009. – №3. – С.6-9.
- 13.Дмитриев М.Н. Комплаенс как важнейший показатель эффективности терапии психических расстройств / М.Н. Дмитриев // Главный врач. – 2009 – №3(18). – С.29-31.
- 14.Информационная система по медицински-значимым полиморфизмам генома человека – онлайн база данных [Электронный ресурс] : [сайт] / ФГУ "НИИ Физико-химической медицины" ФМБА России. – Режим доступа: <http://www.genepassport.ru/Main>. – название с экрана.
- 15.Исследование клинической эффективности отечественного препарата урсодезоксихолевой кислоты в терапии больных муковисцидозом / В. Клименко, В. Кандыба, Е. Пасечник [и др.] // Соврем. педиатрия. –2013. – № 2. – С. 114-117.
- 16.Клінічне спостереження дитини, хворої на муковісцидоз / В. Клименко, В. Кандиба, О. Пасічник [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12, № 5.– С. 631-635.
- 17.Комп'ютерна томографія при муковісцидоз у дітей / Н.В. Роговик, С.І. Сенів, Л.Й. Бобер [та ін.] // Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів : тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, 8-9 жовтня 2015 року, Львів. – Львів, 2015. – С.23-24.

- 18.Компендиум – онлайн справочник лекарственных препаратов [Электронный ресурс]: [сайт] / Специализированное медицинское издательство ООО «МОРИОН». – Режим доступа: <http://compendium.com.ua/>. – название с экрана.
- 19.Кондратьева Е. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов. – Москва, 2016. – 107 с.
- 20.Кондратьева О.В. Состояние гепатобилиарной системы у детей с муковисцидозом / О.В. Кондратьева, Н.В. Рылова // Казанский медицинский журнал. – 2012 . – №93(1). – Р.122-125.
21. Консенсус «Муковисцидоз: определения, диагностические критерии, терапия». Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» / И.А. Шагинян, М.Ю. Чернуха, Н.И. Капранов [и др.] // Педиатр. – 2016. – №1. – С. 80-96.
- 22.Коржинський Ю.С. Роль цинку в нормі та при патології / Ю.С. Коржинський, А.Є. Лісний // Здоров'є ребенка. – 2009. – №1 (16). – С.88-90.
23. Крамаренко Н.М. Особливості фізичного розвитку дітей міста Дніпра, хворих на муковісцидоз / Н.М. Крамаренко, С.Г. Іванусь // Медичні перспективи. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 150-156.
- 24.Макух Г.В. Муковісцидоз: прогрес у розумінні патогенезу, діагностики та лікування / Г.В. Макух, Л.Й. Бобер, О.З. Гнатейко // З турботою про дитину. – 2013. – №3 (39). – С. 32-35.
- 25.Мановицкая Н.В. Динамика клинического статуса взрослых пациентов с муковисцидозом в республике Беларусь / Н.В. Мановицкая, Г.Л. Бородина, Т.А. Войтко // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – №2(36). – С. 29-35.
- 26.Менеджмент лікової поведінки пацієнта : методичні рекомендації / Під заг. ред. А.Б. Зіменковського. – Львів, 2015. – 45 с.
- 27.Методика определения содержания альфа-токоферола и ретинола в сыворотке и плазме крови (инструкция по применению) : методические указания / И.В.

- Тарасюк, Т.М. Юрага, С.И. Станкевич, О.Н. Почепень, О.М. Чередник. – Минск, 2008. – 17 с.
28. Мостовий Ю.М. Комплаєнс у пацієнтів із бронхіальною астмою та ХОЗЛ: сучасний стан проблеми / Ю.М. Мостовий, Н.С. Слепченко, А.А. Сідоров // Здоров'я України. Пульмонологія. – 2012. – №2 (18). – С. 27-28.
 29. Муковисцидоз (Клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация) / А.В. Орлов, О.И. Симонова, Е.А. Рославцева, Д.И. Шадрин. – СПб.: Издание СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. – 159 с.
 30. Муковисцидоз / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014. – 672 с.
 31. Муковисцидоз и сахарный диабет / С.А. Красовский, В.А. Самойленко, Г.Ю. Бабаджанова [и др.] // Пульмонология и аллергология. – 2013. – №2. – С. 32-36.
 32. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, В.Д. Толстова [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 104 с.
 33. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы : методические рекомендации / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, В.Д. Шерман [и др.]; под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. – 4-е изд. – М., 2011. – 92 с.
 34. Муковісцидоз у дітей: помилки ранньої діагностики та їх аналіз / О.М. Охотнікова, Ю.І. Гладуш, Т.П. Іванова [та ін.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – Т. 64, № 5. – С. 15-21.
 35. Надрага О.Б. Препарати цинку в комплексному лікуванні гострих діарей у дітей / О.Б. Надрага, Н.М. Поцілуйко // Здоров'я ребенка. – 2011. – №4(31). – С.104-106.
 36. Особливості зовнішньої секреторної функції підшлункової залози у хворих на муковісцидоз та целиацію / Л.Й. Бобер, Я.В. Возниця, О.З. Гнатейко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 3. – С.32-37.
 37. Особливості комплаєнсу в системі лікар-батьки-пацієнт в лікуванні дітей, хворих на муковісцидоз. Повідомлення I. / Н.В. Роговик, А.Б. Зіменковський,

- Ю.С. Коржинський [та ін.] // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – № 1 (18). – С.58-63.
38. Особливості комплаєнсу в системі лікар-батьки-пацієнт в лікуванні дітей, хворих на муковісцидоз. Повідомлення II (англ.) / Роговик Н.В., Зіменковський А.Б., Коржинський Ю.С. [та ін.] // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – № 2 (19). – С. 145-153.
39. Оцінка роботи міокарду у дітей з муковісцидозом / Н.В. Роговик, О.М. Очеретна, Л.Й. Бобер, М.В. Роговик, О.Т. Девіняк // Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів: тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, 8-9 жовтня 2015 року. – Львів, 2015. – С.18-19.
40. Парунян Л.М. Ефективність визначення фекальної еластази 1 в діагностиці зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.02 "Внутрішні хвороби" / Л.М. Парунян. – Київ, 2004. – 19 с.
41. Пашкова Е.Е. Морфофункциональные особенности миокарда левого желудочка и общих сонных артерий у детей, больных муковисцидозом / Е.Е. Пашкова, Г.А. Леженко // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12, № 5. – С. 556-561.
42. Пілотний проект європейського реєстру муковісцидоз в Україні / Г.В. Макух, Л.Й. Бобер, Н.В. Роговик [та ін.] // Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів : тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, 8-9 жовтня 2015 року, Львів. – Львів, 2015. – С.19-20.
43. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при муковісцидоз : Наказ МОЗ України від 15.07.2016 № 723. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://old.moz.gov.ua/ua/print/dn_20151221_0.html.

- 44.Проблемні питання сучасної діагностики та стратегії лікування муковісцидозу / Н.А. Гайструк, Я.В. Буденчук, О.В. Булашенко [та ін.] // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – №4 (21) . – С. 50-54.
- 45.Проект національного консенсуса "Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия". Раздел "Ингаляционная терапия"(печатається з сокращениями / Е.Л. Амелина, И.К. Ашерова, И.К. Волков [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т.13, № 6.
- 46.Решетник Л.А. Селен и здоровье человека (обзор литературы) / Л.А. Решетник, Е.О. Парфенова // Экология моря. – вып. 54.– 2000. – С. 20-25.
- 47.Рівні вітамінів А і Е та мікроелементів цинку і селену у хворих на муковісцидоз / Н.В. Роговик, Ю.С. Коржинський, Л.Й. Бобер, О.В. Лига, О.Т. Девіняк, О.В. Шамлян, А.М. Де Агар Даніель // Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2013. Т.6. № 460. С. 28-32.
- 48.Роговик Н.В. Прогностичні фактори рівнів вітамінів А і Е у дітей з муковісцидозом // Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів» із симпозиумом «Орфанні захворювання у дітей та дорослих»: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 12-14 жовт. 2017 р). Львів. 2017. С.52-53.
- 49.Розподіл алельних варіантів гена mERHX у хворих на муковісцидоз гомозигот за мутацією F508del / Н.В. Роговик, Г.В. Віштак, Г.В. Макух, Л.Й. Бобер // Буковинський медичний вісник. 2013. Т. 17. № 4 (68). С. 124-128.
- 50.Роль комплаєнсу при муковісцидозі / Н.В. Роговик, А.Б. Зіменковський, Ю.С. Коржинський [та ін.] // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів» : матер. наук-практ. конф. 8-9 жовтня 2015. – Львів, 2015 – С.24-25.
- 51.Саболова Г. Нутритивная терапия пациентов с цистическим фиброзом / Г. Саболова. – Slovenska asociacia cystickej fibrozy, 2007. – 98 с.

- 52.Співвідношення між генотипом та клінічним фенотипом у хворих на муковісцидоз / Л.Й. Бобер, О.З. Гнатейко, Я.В. Возниця [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 1. – С. 28-36.
- 53.Степанов Ю.М. Селен и заболевания печени / Ю.М. Степанов, В.В. Белицкий, С.В. Косинская // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – №4 (66). – С. 90-100.
- 54.Терапевтичний супровід та моніторинг хворих на муковісцидоз: досвід львівського центру муковісцидоз / Л.Й. Бобер, Я.В. Возниця, Н.В. Роговик, О.В. Лига // Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів : тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, 8-9 жовтня 2015 року, Львів. – Львів, 2015. – С. 11-13.
55. Ульянова Л.В. Анализ динамики параметров белково-энергетической недостаточности у больных муковисцидозом / Л.В. Ульянова, В.Н. Леднева, В.Н. Иевлева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 2. –С. 577-580.
56. Харчування у педіатрії / за ред. П. Самур, К. Кінг. – Л. : Медицина світу, 2012. – 562 с.
57. Цинк і наноцинк: властивості, застосування у клінічній практиці / І.С. Чекман, З.Р. Ульберг, А.Д. Руденко [та ін.] // Український медичний часопис. – 2013. – № 2 (94) – С. 42-47.
58. Чемерис О. Проблеми діагностики муковісцидозу / О. Чемерис (Науковий керівник роботи – Н.В. Роговик) // Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього : матеріали XIV Міжнародної науково-практичної студентської конференції, м. Ужгород, 20-23 квітня 2016 р. / Уклад. Смоланка В.В. – Ужгород : Видавництво УжНУ "Говерла", 2016. – С. 221.
59. Щеплягина Л.А. Клиническое значение дефицита цинка для здоровья детей: новые возможности лечения и профилактики / Л.А. Щеплягина, Т.И. Легонькова, Т.Ю. Моисеева // Русский медицинский журнал. – 2002. – №16. – С. 730-733.

60. Юрьев В.В. Рост и развитие ребенка / В.В. Юрьев, А.С. Симаходский, Н.Н. Воронович. – СПб: ГИМА, 2000. – 197 с.
61. 2017 Patient Registry: Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry/ Cystic Fibrosis Foundation (CFF). – Bethesda, Maryland : Cystic Fibrosis Foundation, 2018. – 92 p.
62. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in older children and adults / T.M. Fields, S.J. Michel, C.L. Butler [et al.] // Am J Roentgenol. – 2006. – Vol. 187(5). – P.1199-1203.
63. Abnormal glucose tolerance in infants and young children with cystic fibrosis / Y. Yi, A.W. Norris, K. Wang [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 194(8). – P. 974-980.
64. Actualización en nutrición en la fibrosis quística / V.C. Bolívar, C.O. Fuster, J.B. Alonso, G.O. Fuster // Nutr. Clín. –2019. – Vol. 13(1-2019). – P. 19-44.
65. Adherence to azithromycin therapy in Ukrainian families with cystic fibrosis child / A. Zimenkovsky, N. Rohovyk, O. Boretska [et al.] // Medication adherence from theory to daily patient care. ESCP International workshop, 10-11 June 2016, Basel, Switzerland. – P. 29.
66. Adler F.R. The dynamics of disease progression in cystic fibrosis / F.R. Adler, T.G. Liou // PLoS ONE. – 2016. – 11(6). – e0156752. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156752>.
67. Allelic polymorphism of mEPHX gene among cystic fibrosis patients homozygous for the F508del mutation / N.V. Rohovyk, N.V. Vishtak, H.V. Makukh, L.J. Bober, O.V. Lyga // Slovenska CF Konferencia. Abstarkty. (15-16 November 2013, Kosice). Kosice, 2013. P.11-12.
68. Alleles polymorphism of microsomal epoxide hydrolase (mEPHX) as modifier factor in cystic fibrosis / N. Rohovyk, N. Vishtak, H. Makukh [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2014. – Vol. 13, Suppl.2 – P. S45.
69. Allingstrup M. Selenium supplementation for critically ill adults / M. Allingstrup, A. Afshari // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – (Issue 7). – CD003703.

70. Apolipoprotein E polymorphism determines vitamin K supplementation effectiveness in cystic fibrosis patients / P. Krzyżanowska-Jankowska, P. Sobkowiak, O. Thalmann [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2018. – Vol. 17(4). – e39-e40.
71. Appetite stimulants for people with cystic fibrosis / R. Chinuck, J. Dewar, D.R. Baldwin, E. Hendron // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – (Issue 7). – CD008190.
72. Applying Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Genetics and CFTR2 Data to Facilitate Diagnoses / P.R. Sosnay, D.B. Salinas, T.B. White [et al.] // *J. Pediatr.* – Vol. 181. – P. S27-S32.e1.
73. Arias Llorente R.P. Treatment compliance in children and adults with cystic fibrosis / R.P. Arias Llorente, C. Bousoño García, J.J. Díaz Martín // *J. Cyst. Fibros.* – 2008. – №7. – P.359-367.
74. Bell S.C. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls / S.C. Bell, K. De Boeck, M.D. Amaral // *Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 145. – P. 19-34.
75. Bennett W.D. Hydrator therapies for chronic bronchitis. Lessons from cystic fibrosis / W.D. Bennett, A.G. Henderson, S.H. Donaldson // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2016. – Vol. 13. – S186-S190.
76. Bonifant C.M. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis / C.M. Bonifant, E. Shevill, A.B. Chang // *Cochrane Database Sys. Rev.* – 2014. – Vol. 5. – 13 p.
77. Boyle M.P. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect / M.P. Boyle, K. De Boeck // *Lancet. Respir. Med.* – Vol. 1(2). – P.158-163.
78. Brasfield and Wisconsin scoring systems have equal value as outcome assessment tools of cystic fibrosis lung disease / R.H. Cleveland, C. Stamoulis, G. Sawicki [et al.] // *Pediatr. Radiol.* – Vol. 44(5). – P. 529–534.
79. Brown R. Pulmonary dysfunction in cystic fibrosis is associated with oxidative stress / R. Brown, H. Wyatt, J. Price, F. Kelly // *Eur. Respir. J.* – 1996. – Vol. 9(2). – P.334-339.

80. Burgel P.R. Accuracy of modelling future trends in cystic fibrosis demography using the French Cystic Fibrosis Registry / P.-R. Burgel, G. Bellis // *J. Cyst. Fibros.* – 2015. – Vol.14. – P. 33.
81. Burgel P.R. Modelling future trends in cystic fibrosis demography using the French Cystic Fibrosis Registry: Update and sensitivity Analysis / P.R. Burgel, G. Bellis, J.S. Elborn // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50(2). – pii: 1700763.
82. Cancer risk among patients with cystic fibrosis and their first-degree relatives / M. Johannesson, J. Askling, S. Montgomery [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 125 (12). – P. 2953-2956.
83. Carr S.B. The role of vitamins in cystic fibrosis / S.B. Carr, J. McBratney // *J. R. Soc. Med.* – 2000. – Vol. 93(38). – P. 14-19.
84. Castellani C. Cystic fibrosis: a clinical view / C. Castellani, B.M. Assael // *Cell. Mol. Life. Sci.* – 2017/ – Vol. 74(1). – P. 129-140.
85. Changes in Mineral Micronutrient Status During and After Pulmonary Exacerbation in Adults With Cystic Fibrosis / M.J. Lee, J.A. Alvarez, E.M. Smith [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2015. – Vol. 30(6). – P. 838-843.
86. Chappell S. Genetic variants of microsomal epoxide hydrolase and glutamate-cysteine ligase in COPD / S. Chappell, L. Daly, K. Morgan [et al.] // *Eur. Respir J.* – 2008. – Vol. 32(4). – P. 931-937.
87. Cheng K. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease / K. Cheng, D. Ashby, R.L. Smyth // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – (Issue 9). – CD000222.
88. Childhood nutritional status is a major factor determining lung function in adults with cystic fibrosis / M. Ashkenazi, N. Nathan, I. Sarouk [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2018. – Vol.17(3). –C. S6.
89. Ciofu O. Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis /O. Ciofu, J. Lykkesfeldt // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Issue 8.
90. Circulating small non-coding RNAs provide new insights into vitamin K nutrition and reproductive physiology in teleost fish / I. Fernández, J.M.O. Fernandes,

- V.P. Roberto [et al.] // Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj. – 2019. – Vol. 1863(1). – P. 39-51.
91. Cirrhosis associated with decreased survival and a 10-year lower median age at death of cystic fibrosis patients in the Netherlands / F.H. Pals, H.J. Verkade, V.A.M. Gulmans [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2019. – Vol. 18(3). – P. 385-389.
 92. Cleveland R.H. Similar performance of Brasfield and Wisconsin scoring systems in young children with cystic fibrosis / R.H. Cleveland, G.S. Sawicki, C. Stamoulis // Pediatr. Radiol. – 2015. – Vol. 45(11). – P. 1624-1628.
 93. Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis 2017. Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust [Электронный ресурс]. – Mode of access: [https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic %20fibrosis %20guidelines/C F %20guideline %202017 %20FINAL %20- %2013 %201 %202017.pdf](https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/C%20F%20guideline%202017%20FINAL%20-%202013%201%202017.pdf)
 94. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice / C. Castellani, H. Cuppens, M. Jr. Macek [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2008. – №7. – P. 179-196.
 95. Continuous glucose monitoring is a useful tool for diagnosis of cystic fibrosis related diabetes / A.M. Ebdon, S. Nolan, K. Dick [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2014. – Vol. 13(13). – P. 120.
 96. Corrigan J. Coagulopathy associated with vitamin E ingestion / J. Corrigan, F.I. Marcus // JAMA. – 1974. – Vol. 230 (9) . – P. 1300-1301.
 97. Critical analysis of scoring systems used in the assessment of cystic fibrosis severity: state of the art / C.I. da Silva Santos, J.D. Ribeiro, A.F. Ribeiro [et al.] // J. bras. pneumol. – 2004. – Vol. 30(3). – P. 286-298.
 98. Cystic Fibrosis and Transition to Adult Medical Care / L.K. Tuchman, L.A. Schwartz, G.S. Sawicki [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125(3). – P. 566-573.
 99. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment / D.R. VanDevanter, J.S. Kahle, A.K. O'Sullivan [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2016. – Vol. 15(2). – P. 147-157.

100. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection / A.Y. Bhagirath, Y. Li, D. Somayajula [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2016. – Vol. 16(1). – P. 174.
101. Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 1: Nutrition and gastrointestinal complications / W. Haller, O. Ledder, P.J. Lewindon [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 29(7). – P. 1344-1355.
102. D'Ambrosio D.N. Vitamin A Metabolism: An Update / D.N. D'Ambrosio, R.D. Clugston, W.S. Blaner // Nutrients. – 2011. – Vol. 3(1). – P. 63-103.
103. Detection and monitoring of lung inflammation in cystic fibrosis during respiratory tract exacerbation using diffusion-weighted magnetic resonance imaging / P. Ciet, S. Bertolo, M. Ros [et al.] // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50(1).
104. Dharmaraj P. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis / P. Dharmaraj, R.L.Smyth // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – (Issue 3). – CD001753.
105. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis: Role of genotype and sex / C. Lewis, S.M. Blackman, A. Nelson [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 191(2). – P. 194-200.
106. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation / P.M. Farrell, T.B. White, C.L. Ren [et al.] // J. Pediatr. – 2017. – Vol. 181. – P. S4-S15.
107. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation Guidelines / V.A. Grys, J.R. Yankaskas, L.M. Quittell [et al.] // J. Pediatr. – 2007. – Vol. 151. – P. 85-89.
108. Dietary interventions for managing glucose abnormalities in cystic fibrosis: a systematic review protocol / L.Birch, F.E. Lithander, S.L. Hewer [et al.] // Syst. Rev. – 2018. – Vol. 7(1). – P. 98.
109. Dodge J.A. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management / J.A. Dodge, D. Turck // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20(3). – P. 531-546.

110. Effect of pancreatic enzymes on zinc absorption in cystic fibrosis / D. Easley, N. Krebs, M. Jefferson [et al.] // J. Pediatr. Gastro. Nutr. – 1998. – Vol. 26. – P.136-139.
111. Effect of zinc supplementation on respiratory tract infections in children with cystic fibrosis / I. Abdulhamid, F.W. Beck, S. Millard [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2008. – Vol. 43(3). – P.281-287.
112. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients / D. Worlitzsch, R. Tarran, M. Ulrich [et al.] // The journal of clinical investigation. – 2002. – Vol. 109(3). – P. 317-325.
113. Efficacy and tolerability of creon for children in infants and toddlers with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label single-arm, multicenter study / C. Colombo, C. Fredella, M.C. Russo [et al.] // Pancreas. – 2009. – Vol.38. – P. 693-699.
114. Elborn J.S. Cystic fibrosis / J.S. Elborn // Lancet. – 2016. – Vol. 388(10059). – P. 2519-2531.
115. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines / S.J. Schwarzenberg, S.E. Hempstead, C.M. McDonald [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2016. – Vol. 15(6). – P. 724-735.
116. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis / D. Turck, C.P. Braegger, C. Colombo [et al.] // Clin. Nutr. – 2016. – Vol. 35(3). – P. 557-577.
117. Estimating safe maximum levels of vitamins and minerals in fortified foods and food supplements / A. Flynn, L. Kehoe, A. Hennessy, J. Walton //Eur J Nutr. – 2017. – Vol. 56(8). – P. 2529-2539.
118. Evaluation of parents' compliance in the treatment of cystic fibrosis children / N. Rohovyk, L. Bober, H. Makukh [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2014. – Vol. 13(Suppl.2). – S117.
119. Exogenous and endogenous determinants of vitamin K status in cystic fibrosis / P. Krzyzanowska, A. Pogorzelski, W. Skorupa [et al.] // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 12000.

120. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: Analysis of the ECFS patient registry / E. Kerem, L. Viviani, A. Zolin [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43(1). – P. 125-133.
121. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis / M. Rana, D. Wong-See, T. Katz [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2014. – Vol. 67(7). – P. 605-608.
122. Fat-soluble vitamins in cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: Efficacy of a nutrition intervention/ C. Bertolaso, V. Groleau, J.I. Schall [et al.]// *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* –2014. – Vol. 58(4). – P. 443-448.
123. Ferguson J.H. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis / J.H. Ferguson, A.B. Chang // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – (Vol. 5, p. CD007298).
124. Genetic polymorphism of epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in COPD / SL. Cheng, CJ. Yu, CJ. Chen [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 818-824.
125. Gibson L.E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine iontophoresis / L.E. Gibson, R.E. Cooke // *Pediatrics.* –1959. – Vol. 23(3). – P. 545-549.
126. Gibson-Corley K.N. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis / K.N. Gibson-Corley, D.K. Meyerholz, J.F. Engelhardt // *J. Pathol.* – 2016. – Vol. 238(2). – P. 311-320.
127. Goetzinger K.R. Cystic Fibrosis / K.R. Goetzinger // *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care.* – 2nded. –Elsevier Inc., 2018. – P. 579-581.
128. Green A. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis / A. Green, J. Kirk//*Ann. Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 44. – P. 25-34.
129. Gupta U.C. Sources and Deficiency Diseases of Mineral Nutrients in Human Health and Nutrition: A Review / U.C. Gupta, S.C. Gupta // *Pedosphere.* – 2014. – Vol.4 (1). – P.13-38.

130. Handling cystic fibrosis nutrition during hospitalisation / M.D. Montero, G. Parallada, M. González [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2019. – Vol. 18. – P. S152-S153.
131. Hart S.L., Harrison P.T. Genetic therapies for cystic fibrosis lung disease / S.L. Hart, P.T. Harrison // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2017. – Vol.34. – P. 119-124.
132. Hausunuma R. Fluorometric determination of selenium in nanogram amounts biological materials using 2,3-diaminonaphthalene / R. Hausunuma, T. Ogawa, Y. Kawanishi // *Anal. Biochem.* – 1982. – Vol. 126(2). – P. 242-245.
133. Herrera E. Vitamin E: action, metabolism and perspectives / E. Herrera, C. Barbas // *J. Physiol. Biochem.* – 2001. – Vol. 57(2). – P. 43-56.
134. Highlights of the ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants and children with cystic fibrosis / M. Wilschanski, C.P. Braegger, C. Colombo [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2016. – Vol. 63(6). – P. 671-675.
135. High Serum Retinol and Lung Function in Young Patients With Cystic Fibrosis / M.F. Rivas-Crespo, D. G. Jiménez, M. D. Acuña Quirós [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* – 2013. – Vol. 56(6). – P. 657-662.
136. Individualized vitamin A supplementation for patients with cystic fibrosis / C. Brei, A. Simon, M. B. Krawinkel [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 32(5). – P. 805-810.
137. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy / A.M. Cantin, D. Hartl, M.W. Konstan, J.F. Chmiel // *J. Cyst. Fibros.* – 2015. – Vol.14 (4). – P. 419-430.
138. Is the 5-point OGTT a better screening tool for CFRD than the standard 2 point OGTT? Results from a paediatric population at Birmingham Children's Hospital / K. Stead, C. Patchell, M. Desai, M. Kershaw // *J. Cyst. Fibros.* – 2019. – Vol. 18. – P. S139.
139. Isa H.M. Growth assessment and risk factors of malnutrition in children with cystic fibrosis / H.M. Isa, L.F. Al-Ali, A.M. Mohamed // *Saudi Med. J.* – 2016. – Vol. 37(3). – P. 293-298.

140. Jagannath V.A. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis / V.A. Jagannath, Z. Fedorowicz, V. Thaker, A.B. Chang // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 19(1). – P. 25.
141. Jankowska A.K. Compliance and adherence in pediatric oncohaematology / A.K. Jankowska, M. Kaczocha // *Psychoonkologia.* – 2012. – Vol. 2. – P. 49-54.
142. Kleinman R.E. Vitamin K and cystic fibrosis: give me a double, please / R.E. Kleinman, M.S. Fracchia // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92(3). – P. 469-470.
143. Korytina G.F. Role of polymorphic variants of cytochrome P450 genes (CYP1A1, CYP2E1) and microsomal epoxide hydrolase (mEPHX) in pathogenesis of cystic fibrosis and chronic respiratory tract diseases / G.F. Korytina, D.G. Ianbaeva, T.V. Viktorova // *Mol. Biol. (Mosk).* – 2003. – Vol. 37(5). – P. 784-792.
144. Leung D.H. Cystic Fibrosis-related cirrhosis / D.H. Leung, M.R. Narkewicz // *J. Cyst. Fibros.* – 2017. – Vol. 16 (Suppl 2). – P. S50-S61.
145. Li L. Associations between micronutrient intakes and gut microbiota in a group of adults with cystic fibrosis / L. Li, L. Krause, S. Somerset // *Clin Nutr.* – 2017. – Vol. 36(4). – P. 1097-1104.
146. Li L. Dietary intake and nutritional status of micronutrients in adults with cystic fibrosis in relation to current recommendations / L. Li, S. Somerset // *Clin Nutr.* – 2016. – Vol. 35(4). – P. 775-782.
147. Li L. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: Challenges for nutrition therapy / L. Li, S. Somerset // *Dig Liver Dis.* – 2014. – Vol. 46(10). – P. 865-874.
148. Maintaining adequate vitamin A and vitamin E levels: are we successful? / L. Speight, D. Datta, D. Lau [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2016. – Vol. 15. – P. S97.
149. Mastella G. Sweat testing: can the conductivity analysis take the place of the classic Gibson and Cooke technique? / G. Mastella // *J. Pediatr. (Rio J).* – 2010. – Vol. 86(2). – P. 89-91.

150. McCormack P. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis / P. McCormack, P. Burnham, K.W. Southern // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – (Issue 10). – CD009595.
151. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality / E.R. Miller, R. Pastor-Barriuso, D. Dalal [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 142(1). – P.37-46.
152. Multicentre chest computed tomography standardisation in children and adolescents with cystic fibrosis: The way forward / W. Kuo, M.P. Kemner-van de Corput, A. Perez-Rovira [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47(6). – P. 1706-1717.
153. Niedobor witaminy K u niemowlat chorych na mykowiscydoze / P. Krzyzanowska, A. Lisowska, H. Wos, M. Trawinska-Barnicka, L. Bober, N. Rohovyk, M. Rachel, J. Walkowiak // Family Medicine and Primary Care Review. 2011. Vol. 13. P. 171-173.
154. Novel role of vitamin K in preventing oxidative injury to developing oligodendrocytes and neurons / J. Li, J.C. Lin, H. Wang, [et al.] // J. Neurosci. – 2003. – Vol. 23(13). – P. 5816-5826.
155. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus / M. Sinaasappel, M. Stern, J. Littlewood [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2002. – Vol. 1. – P. 51-75.
156. Okebukola P.O. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis / P.O. Okebukola, S. Kansra, H. McCabe // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – Vol. 11. – P. 1-9.
157. Okebukola P.O. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis / P.O. Okebukola, S. Kansra, J. Barrett // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 3. – CD009422.
158. Oliver C. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis / C. Oliver, H.Watson // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – (Issue 1). – CD002201.
159. O'Neil C.M. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis / C.M. O'Neil, E. Shevill, A.B. Chang // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – (Issue 1). – CD006751.

160. Peters S.A. Vitamin E supplementation in cystic fibrosis / S.A. Peters, F.J. Kelly // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1996. – Vol. 22(4) . – P. 341-345.
161. Phillips S. Vitamin E in paediatric patients with cystic fibrosis – is supplementation routinely required? / S. Phillips, A. Neto, J. Legg // J. Cyst. Fibros. – 2019. – Vol. 18. – P. S49.
162. Physical exercise training for cystic fibrosis / T. Radtke, S.J. Nevitt, H. Hebestreit, S. Kriemler // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – (Issue 11). – CD002768.
163. Polychoric versus Pearson correlations in exploratory and confirmatory factor analysis of ordinal variables / F.P.Holgado-Tello, S. Chacón-Moscoso, I. Barbero-García [et al.] // Quality & Quantity. – 2010. – Vol. 44(1). – P. 153-166.
164. Polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase gene: role in lung cancer susceptibility and prognosis / Z.Erkisi, I.Yaylim-Eraltan, A.Turna [et al.] // Tumori. – 2010. – Vol. 96. – P. 756-763.
165. Predictive model of lung severity in children with cystic fibrosis using Brasfield and Chrispin-Norman scoring systems / I. Vasylyv, N. Rohovyk, O. Marushchak, M. Rohovyk // ECR 2019: Book of Abstracts. – Vol. 10 (Suppl1). – S310.
166. Psychological interventions for individuals with cystic fibrosis and their families / L. Goldbeck, A. Fidika, M. Herle, A.L.Quittner // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – (Issue 6). – CD003148.
167. Pulmonary hypertension in children with cystic fibrosis / N. Rohovyk, O. Ocheretna, L. Bober, M. Rohovyk // Abstract book of 10 Slovenska CF Konferencia with international participation, Kosice, Slovakia, 6-7 November 2015. – P. 79.
168. R: a language and environment for statistical computing / R. Core Team. – Vienna, Austria: R Foundation for Stat. Computing, 2012. – 3604 p.
169. Rafeeq M.M. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches / M.M. Rafeeq, H.A.S. Murad // J. Transl. Med. – 2017. – Vol. 15(1). – P. 84.
170. Relationship Between Fat-Soluble Vitamin Supplementation and Blood Concentrations in Adolescent and Adult Patients With Cystic Fibrosis /

- O. Siwamogsatham, W. Dong, J.N. Binongo [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 29(4). – P. 491-497.
171. Right ventricular function in Ukrainian children with cystic fibrosis / N. Rohovyk, O. Ocheretna, L. Bober [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2015. – Vol. 14 (1). – P. S108.
172. Ristan M. G. Vitamin A levels in patients with CF are influenced by the inflammatory response / M. G. Ristan, H. M. Buntain, P. J. Lewindon // *Journal of Cystic Fibrosis.* – 2004. – Vol. 3. – P. 143-149.
173. Scoring of chest CT in children with cystic fibrosis: state of the art / A.D. Calder, A. Bush, A.S. Brody, C.M. Owens // *Pediatr Radiol.* – 2014. – Vol. 44(12). – P. 1496-1506.
174. Self-management education for cystic fibrosis / E. Savage, P.V. Beirne, M. Ni Chroinin [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – (Issue 9). – CD007641.
175. Serum zinc concentrations in cystic fibrosis patients aged above 4 years: a cross-sectional evaluation / S. Van Biervliet, S. Vande Velde, J.P. Van Biervliet [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2007. – Vol. 119(1). – P. 19-26.
176. Serum zinc in patients with cystic fibrosis at diagnosis and after one year of therapy / S. Van Biervliet, S. Vande Velde, J.P. Van Biervliet [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2006. – Vol. 112(3). – P. 205-211.
177. Shearer M.J. Metabolism and cell biology of vitamin K / M.J. Shearer, P. Newman // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 100(4). – P. 530-547.
178. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity / F. Stollar, F.V. Adde, I. Maristela [et al.] // *Clinics.* – 2011. – Vol. 66 (6). – P. 979-983
179. Smyth R.L. Oral calorie supplements for cystic fibrosis / R.L. Smyth, O. Rayner // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Issue 5. – CD000406.
180. Sokol R. Fat-soluble vitamins in infants identified by cystic fibrosis newborn screening / R. Sokol, M. Reardon, F. Accurso // *Pediatr. Pulmonol. Suppl.* – 1991. – Vol. 7. – P. 52-55.

181. Solomon M. Nutritional Issues in Cystic Fibrosis/ M. Solomon, M. Bozic, M.R. Mascarenhas // Clin Chest Med. – 2016. – Vol. 37(1). – P. 97-107.
182. Somaraju U. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis / U. Somaraju, A.Solis-Moya // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – (Issue 11). – CD008227.
183. Standard (head-down tilt) versus modified (without head-down tilt) postural drainage in infants and young children with cystic fibrosis / D.A. Freitas, G.S.S. Chaves, T.A. Santino[et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – (Issue 3). – CD010297.
184. Sullivan B.P.O. Cystic fibrosis: Seminar / B.P.O. Sullivan, S.D. Freedman // Lancet. – 2009. – Vol. 373 (Issue 9678). – P. 1891-1904.
185. Supplementation with red palm oil increases β -carotene and vitamin A blood levels in patients with cystic fibrosis / O. Sommerburg, S. de Spirt, A. Mattern [et al.] // Mediators Inflamm. – 2015. – Vol. 2015. – P. 817127.
186. Sweat conductivity test: can it replace chloride titration for cystic fibrosis diagnosis? / C. Güzin, D. Doğru, E. Yalçın [et al.] // Turk. J. Pediatr. –2012. – Vol. 54(6). –P. 576-582.
187. Sweat testing: sample collection and quantitative chloride analysis; approved guideline / V.A. LeGrys, R. Applequist D.R. Briscoe [et al.]. –3rd edn. – Wayne : Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009. – 420 p.
188. The effect of zinc supplements in cystic fibrosis patients / S. Van Biervliet, S. Vande Velde, J.P. Van Biervliet [et al.] // Ann. Nutr. Metab. – 2008. – Vol. 52(2). – P. 152-156.
189. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research / R. Brigelius-Flohé, F. Kelly, J. Salonen [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76(4). – P. 703-716.
190. The evaluation of α -tocopherol concentration instead of α -tocopherol: cholesterol ratio in adult cystic fibrosis patients results in the overestimation of vitamin E deficiency / E. Sapiejka, P. Krzyżanowska-Jankowska, D. Walkowiak [et al.] // J. Med. Sci. – 2019. – Vol. 88(1). – P. 21-25.

191. The LC–MS method for the simultaneous analysis of selected fat-soluble vitamins and their metabolites in serum samples obtained from pediatric patients with cystic fibrosis / L. Konieczna, K. Kaźmierska, A. Roszkowska [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2016. – Vol. 124. – P. 374-381.
192. The location and behavior of α -tocopherol in membranes / J. Atkinson, T. Harroun, S.R. Wassall [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2010. – Vol. 54. – P. 1-11.
193. The variability of adherence in patients with cystic fibrosis / N.V. Rohovyk, O.B. Boretska, A.B.Zimenkovsky [et al.] // Abstract book of 10 Slovenska CF Konferencia with international participation, Kosice, Slovakia, 6-7 November 2015. – P. 132.
194. Toenail selenium and incidence of type 2 diabetes mellitus in U.S. men and women / K. Park, E.B. Rimm, D.S. Siscovick [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35(7). – P. 1544-1551.
195. Torpy J.M. Cystic Fibrosis / J.M. Torpy, C. Lynn, R.M. Glass // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302(10). – P. 1130.
196. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis liver disease – a retrospective long-term follow-up case-control study / M. Kappler¹, C. Espach, A. Schweiger-Kabesch [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 36(3). – P. 266-273.
197. Vaccination of cystic fibrosis patients / L. Iordache, J. Gaudelus, D. Hubert [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2012. – Vol. 19(1). – P. 36-39.
198. Vitamin A and beta (β)-carotene supplementation for cystic fibrosis / J.J.V. de Vries, A.B. Chang, C.M. Bonifant [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – (Issue 8). – CD006751.
199. Vitamin A intake and serum retinol levels in children and adolescents with cystic fibrosis / J.W. Woestenenk, N. Broos, R.K. Stellato [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 35(3). – P. 654-659.
200. Vitamin E status and its determinants in patients with cystic fibrosis / E. Sapiejka, P. Krzyżanowska-Jankowska, E. Wenska-Chyży [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 63(2). – P. 341-346.

201. Vitamin E supplementation with fat soluble formulation in children with cystic fibrosis: two years' follow-up / J. Roda, C. Maia, A.R. Silva [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2018. – Vol. 17. – P. S110.
202. Vitamin K status in young children / P. Krzyzanowska, A. Lisowska, H. Wos, M. Trawinska-Barnicka, B. Lyudmyla, N. Rohovyk, M. Rachel, J. Walkowiak // *Journal of Cystic Fibrosis.* – 2011. – Vol. 10. – P. S77.
203. Vitamin K status in young children with cystic fibrosis / P. Krzyzanowska, A. Lisowska, H. Woś, M. Trawinska-Barnicka, L. Bober, N. Rohovyk, M. Rachel, J. Walkowiak // *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 2011. Vol. 10. № 3. P. 399-406.
204. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis / V.A. Jagannath, V. Thaker, A.B. Chang, A.I.Price // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Issue 8. – CD008482.
205. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis / V.A. Jagannath, Z. Fedorowicz, V. Thaker [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Vol. 19(1). – P. 1-27.
206. Vsyakina L.O. Compliance and methods of ofoptimization in the treatment of patients with pneumoconiosis (clinical and therapeutic aspects)/ L.O. Vsyakina // *Arch. Clin. Exp. Med.* – 2012. –Vol. 21(1). – P.73-78.
207. Warnock L. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis / L. Warnock, A. Gates // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – (Issue 12). – CD001401.
208. Woestenenk J.W. Pancreatic enzyme replacement therapy and coefficient of fat absorption in children and adolescents with cystic fibrosis / J.W. Woestenenk, C.K. Van Der Ent, R.H.J. Houwen // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2015. – Vol. 61(3). – P. 355-360.
209. Zalewski P.D. Zinc metabolism in the airway: basic mechanisms and drug targets / P.D. Zalewski // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2006. – № 6(3). – P. 237-243.
210. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Standardy medyczne / J. Walkowiak, A. Pogorzelski, D. Sands [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 6. – P. 352-378.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ І ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Vitamin K status in young children with cystic fibrosis / P. Krzyzanowska, A. Lisowska, H. Woś, M. Trawinska-Barnicka, L. Bober, N. Rohovyk, M. Rachel, J. Walkowiak // Acta Sci. Pol. Technol. Aliment. 2011. Vol. 10. № 3. P. 399-406. (Особистий внесок: автор проводила лікування і динамічне спостереження за хворими досліджуваної групи, диференційно-діагностичний відбір хворих для проведення обстеження, збір клінічного матеріалу).
2. Niedobor witaminy K u niemowlat chorych na mukowiscydoze / P. Krzyzanowska, A. Lisowska, H. Wos, M. Trawinska-Barnicka, L. Bober, N. Rohovyk, M. Rachel, J. Walkowiak // Family Medicine and Primary Care Review. 2011. Vol. 13. P. 171-173. (Особистий внесок: автор проводила лікування і динамічне спостереження за хворими досліджуваної групи, диференційно-діагностичний відбір хворих для проведення обстеження, збір клінічного матеріалу).
3. Роговик Н.В. Метаболізм вітаміну Е при муковісцидозі // Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2011. Т. 76. №3. С. 25-30. (Особистий внесок: аналіз літературних даних, написання та оформлення статті, формулювання висновків).
4. Роговик Н.В., Бобер Л.Й. Роль вітаміну А у хворих на муковісцидоз // Здоровье ребенка. 2013. Т. 7. № 50. С. 104-106. (Особистий внесок: аналіз літературних даних, написання та оформлення статті, формулювання висновків).
5. Рівні вітамінів А і Е та мікроелементів цинку і селену у хворих на муковісцидоз / Н.В. Роговик, Ю.С. Коржинський, Л.Й. Бобер, О.В. Лига, О.Т. Девіняк, О.В. Шамлян, А.М. Де Агар Даніель // Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2013. Т.6. № 460. С. 28-32. (Особистий внесок: автор проводила лікування і динамічне спостереження за хворими досліджуваної групи, написання

й оформлення статті, збір і аналіз клінічного матеріалу, узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків).

6. Розподіл алельних варіантів гена mEPHX у хворих на муковісцидоз гомозигот за мутацією F508del / Н.В. Роговик, Г.В. Віштак, Г.В. Макух, Л.Й. Бобер // Буковинський медичний вісник. 2013. Т. 17. № 4 (68). С. 124-128. (Особистий внесок: огляд літературних даних, ретроспективний аналіз історій хвороб, статистична обробка отриманих результатів, написання статті).

7. Особливості комплаєнсу в системі лікар-батьки-пацієнт в лікуванні дітей, хворих на муковісцидоз. Повідомлення I. / Н. В. Роговик, А. Б. Зіменковський, Ю. С. Коржинський, Л. Й. Бобер, О. Т. Девіняк // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2013. Т.1. №18. С. 58-63. (Особистий внесок: огляд літературних даних, створення анкети, статистична обробка отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків).

8. Особливості комплаєнсу в системі лікар-батьки-пацієнт в лікуванні дітей, хворих на муковісцидоз. Повідомлення II (англ.). / Н. В. Роговик, А. Б. Зіменковський, Ю. С. Коржинський, Л. Й. Бобер, О. В. Лига, О. Т. Девіняк // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2013. Т. 2. №19. С. 145-153. (Особистий внесок: огляд літературних даних, створення анкети, статистична обробка отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

9. Vitamin K status in young children / P. Krzyzanowska, A. Lisowska, H. Wos, M. Trawinska-Barnicka, B. Lyudmyla, N. Rohovyk, M. Rachel, J. Walkowiak // Journal of Cystic Fibrosis. 2011.Vol. 10. P. S77. (Особистий внесок: автор проводила лікування і динамічне спостереження за хворими досліджуваної групи, диференційно-діагностичний відбір хворих для проведення обстеження, збір клінічного матеріалу).

10. Allelic polymorphism of mEPHX gene among cystic fibrosis patients

homozygous for the F508del mutation / N.V. Rohovyk, N.V. Vishtak, H.V. Makukh, L.J. Bober, O.V. Lyga // Slovenska CF Konferencia. Abstrakty. (15-16 November 2013, Kosice). Kosice, 2013. P.11-12. (Особистий внесок: збір матеріалу, аналіз літературних джерел, підбір клінічного матеріалу, статистичний аналіз отриманих результатів).

11. Alleles polymorphism of microsomal epoxide hydrolase (mEPHX) as modifier factor in cystic fibrosis / N. Rohovyk, N. Vishtak, H. Makukh, L. Bober, O. Lyha // Journal of Cystic Fibrosis. 2014. Vol. 13. Suppl. 2. P. S45. (Особистий внесок: збір і аналіз клінічного матеріалу, статистичне опрацювання отриманих результатів, формулювання висновків).

12. Evaluation of parents' compliance in the treatment of cystic fibrosis children / N. Rohovyk, L. Bober, H. Makukh, M. Rohovyk // Journal of Cystic Fibrosis. 2014. Vol. 13. Suppl. 2. P. S117. (Особистий внесок: збір і аналіз клінічного матеріалу, статистичне опрацювання отриманих результатів, формулювання висновків).

13. Терапевтичний супровід та моніторинг хворих на муковісцидоз: досвід львівського центру муковісцидозу / Л.Й. Бобер, Я.В. Возниця, Н.В. Роговик, О.В. Лига // Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 8-9 жовт. 2015 р.). Львів. 2015. С.11-13. (Особистий внесок: терапевтичний супровід пацієнтів, огляд літературних даних).

14. Роль комплаєнсу при муковісцидозі / Н. В. Роговик, А. Б. Зіменковський, Ю. С. Коржинський, Л.Й. Бобер, М.В. Роговик, О.Т. Девіняк // Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 8-9 жовт. 2015 р.). Львів. 2015. С. 24-25. (Особистий внесок: огляд літературних даних, створення анкети, статистична обробка отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків).

15. Роговик Н.В. Прогностичні фактори рівнів вітамінів А і Е у дітей з муковісцидозом // Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів» із симпозиумом «Орфанні

захворювання у дітей та дорослих»: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 12-14 жовт. 2017 р). Львів. 2017. С.52-53. (Особистий внесок: збір матеріалу, підбір клінічного матеріалу, статистичний аналіз отриманих результатів, формування висновків).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

16. Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз / Н.В. Роговик, А.Б. Зіменковський, Я.В. Возниця, Л.Й. Бобер // Свідectво про реєстрацію авторського права на науковий твір “Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз”. № 66337. Дата реєстрації 1.07.2016 р. (Особистий внесок: автор розробила анкету, самостійно проводила опитування та його аналіз).

17. Методичні рекомендації «Менеджмент лікової поведінки пацієнта» / під заг. ред. д. мед. н., проф. А.Б. Зіменковського. Львів. 2015. 45 с. (Особистий внесок: огляд літературних даних).

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи та результати дослідження доповідались і обговорювались на XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Судак, 2012), науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатричної практики» (Львів, 2013), двох навчальних майстер-класах (Словаччина, Кошице, 2013; Ужгород, 2014) у рамках проекту «Впровадження новітніх можливостей щодо забезпечення кращого догляду за хворими на муковісцидоз в Закарпатській області» та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів» зі симпозіумом «Орфанні захворювання у дітей та дорослих» (Львів, 2017).

Анкета-інтерв'ю

**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
МОЗ України**

Кафедра педіатрії і неонатології ФПДО

Дане опитування проводиться з метою покращення якості надання медичної
допомоги дітям, хворим на муковісцидоз

Вкажіть Ваше прізвище, ім'я, по батькові

Вкажіть прізвище, ім'я, по батькові Вашої дитини

Дата заповнення анкети-інтерв'ю _____

Ваш вік _____

Вкажіть Ваше місце проживання:

☐ місто

☐ село.

Ваша освіта:

☐ вища

☐ вища незакінчена

☐ середня

**1. Упродовж якого часу Ваша дитина спостерігається у Львівському центрі
муковісцидозу? _____**

2. На Вашу думку, перебіг хвороби Вашої дитини є:

- ☐ важким
- ☐ середньої важкості
- ☐ легким

3. Чи Ваші звернення до лікаря Львівського центру муковісцидозу є регулярними (згідно з рекомендаціями)?

- ☐ так
- ☐ ні, приходимо до лікаря лише коли дитина почувається погано

4. Скільки разів на рік Ваша дитина госпіталізується у стаціонар?

- ☐ 0-1
- ☐ 2
- ☐ 3 і більше

5. Скільки разів на рік Ви приводите дитину на огляди до лікаря амбулаторно?

- ☐ 0-1
- ☐ 2
- ☐ 3 і більше

Фізіотерапія (масаж, інгаляції)**6. Виберіть пункт, який найкраще характеризує Вашу дитину:**

- ☐ виконує фізіотерапію один або два рази на день, щоденно
- ☐ зазвичай пропускає один або два дні фізіотерапії
- ☐ часто пропускає один або два дні фізіотерапії
- ☐ зазвичай пропускає кілька днів фізіотерапії
- ☐ виконує фізіотерапію, коли почувається погано
- ☐ не виконує фізіотерапію

7. На Вашу думку, на скільки % від потреби виконується фізіотерапія Вашій дитині?

- ☐ 75-100 % ☐ 50-75 % ☐ 25-50 % ☐ 0-25 %

8.Ваша дитина виконує фізіотерапію:

- ☐ достатньо
☐ недостатньо
☐ забагато
☐ не знаю

9.Фізична активність Вашої дитини є (спорт, зарядка):

- ☐ достатня
☐ недостатня
☐ надмірна
☐ не знаю

Панкреатичні ферменти

10. Чи вживає Ваша дитина панкреатичні ферменти з основними прийомами їжі?

- ☐ завжди
☐ у більшості випадків
☐ періодично
☐ ніколи

11. Коли Ваша дитина вживає панкреатичні ферменти з основними прийомами їжі?

- ☐ упродовж їди
☐ до їди
☐ під кінець їди

12. Чи вживає Ваша дитина панкреатичні ферменти з перекусами?

- ☐ завжди
- ☐ у більшості випадків
- ☐ періодично
- ☐ ніколи

13. Чому, на Вашу думку, дитина погано набуває маси тіла?

- ☐ вживає недостатньо панкреатичних ферментів
- ☐ має поганий апетит
- ☐ так перебігає захворювання
- ☐ Ваш варіант відповіді _____

14. Чи часто Ваша дитина має «жирні» випорожнення?

- ☐ ні
- ☐ рідко
- ☐ періодично
- ☐ так, це трапляється часто

Вітаміни**15. Як часто Ваша дитина вживає вітаміни:**

- ☐ постійно
- ☐ часто
- ☐ рідко
- ☐ ніколи

16. Якщо Ваша дитина не вживає вітаміни, то це через те, що:

- ☐ не було рекомендовано лікарем
- ☐ просто забули
- ☐ вживає і так багато медикаментів

- ☐ це не є життєво необхідним
- ☐ моя дитина постійно вживає вітаміни

17. Вживання вітамінів Вашою дитиною є:

- ☐ достатнім
- ☐ недостатнім
- ☐ надмірним
- ☐ не знаю

18. На Вашу думку, чи позитивно впливає вітамінотерапія на здоров'я дитини?

- ☐ так, безумовно
- ☐ ні
- ☐ частково
- ☐ не знаю

Загальні питання

19. Чи вживає Ваша дитина препарати, які не приписуються лікарем?

- ☐ часто
- ☐ періодично
- ☐ рідко
- ☐ ніколи

20. Чи постійно Ви виконуєте призначення лікаря?

- ☐ ні, ніколи не виконую, бо маю власну думку щодо лікування муковісцидозу
- ☐ інколи виконую
- ☐ майже завжди виконую, але деколи забуваю
- ☐ завжди виконую

21. З чим, на Вашу думку, пов'язана недостатня ефективність лікування?

- ☐ з неправильним призначенням медикаментів лікарем
- ☐ з неспроможністю купити необхідні медикаменти
- ☐ з неправильним виконанням рекомендацій лікаря
- ☐ Ваш варіант відповіді _____

22. Що є причиною загострення бронхіту у Вашої дитини?

- ☐ погано підібране лікування
- ☐ недотримання рекомендацій лікаря
- ☐ такими є перебіг хвороби
- ☐ Ваш варіант відповіді _____

23. Як часто Ви (або Ваша дитина) забуваєте про вживання медикаментів?

- ☐ часто
- ☐ періодично
- ☐ рідко
- ☐ ніколи

24. З чим пов'язано недотримання рекомендацій лікаря щодо вживання препаратів?

- ☐ дорожнечою препаратів
- ☐ великою кількістю препаратів
- ☐ складністю вживання препаратів
- ☐ недовіра до рекомендацій
- ☐ Ваш варіант відповіді _____

25. Чи забуваєте Ви дати дитині препарат або чи Ваша дитина забуває вжити препарат?

- ☐ ні
- ☐ рідко

- ☐ періодично
- ☐ так, це часто трапляється

26. Чи буваєте Ви або Ваша дитина іноді неуважні до режиму вживання медикаментів?

- ☐ ні
- ☐ рідко
- ☐ періодично
- ☐ так, це часто трапляється

27. Чи пропускає Ваша дитина вживання медикаментів, коли відчувається незадовільно?

- ☐ ні
- ☐ рідко
- ☐ періодично
- ☐ так, це часто трапляється

28. Думаючи про стан здоров'я Вашої дитини, вкажіть наскільки правильним або хибним є таке твердження: курси лікування заважають розвитку моєї дитини?

- ☐ правильно
- ☐ частково правильно
- ☐ цілком неправильно

29. Чи завжди Ви задоволені призначеним лікуванням:

- ☐ ні, я ніколи не задоволений / не задоволена
- ☐ іноколи
- ☐ майже завжди, але бувають моменти, коли не задоволений / не задоволена
- ☐ завжди задоволений / задоволена

30. На Вашу думку, чи потребує Ваша дитина профілактичних щеплень?

- ☐ так
- ☐ потребує, але не всіх
- ☐ ні

31. На Вашу думку, чи потребує Ваша дитина щорічної вакцинації проти грипу?

- ☐ так ☐ деколи потребує ☐ ні

Ваш підпис _____

Дякуємо за відповіді!

Ступені тяжкості стану хворих на муковісцидоз визначаються за оціночною шкалою Швахмана Кульчицького.

Бальна оцінка стану пацієнта з муковісцидозом

Кількість балів	Загальна активність	Клінічні показники	Фізичний стан	Рентгенологічні зміни
1	2	3	4	5
25	Нормальна активність і працездатність. Бігає. Регулярно відвідує школу	Кашлю нема, частота пульсу і дихання нормальні. Нормальна статура. В легенях фізикальних змін немає	Маса тіла та зріст вище 25-го перцентилля. Випорожнення оформлені та переважно нормальні. Тонус м'язів достатній	Легеневі поля чисті
20	Недостатня витривалість, втома надвечір. Добре відвідує школу	Пульс і дихання у спокої нормальні; рідко кашель або відкашлювання. Кісткових деформацій немає. В легенях змін немає	Маса тіла та зріст між 15-м і 25-м перцентилем. Випорожнення 1-2 рази з невеликими змінами. М'язовий тонус достатній	Незначне посилення бронхосудинного малюнка, початкова емфізема
15	Схильність до перерв на відпочинок протягом дня; швидка втомлюваність після напруження. Обмежена здатність відвідувати школу	Періодично кашель, переважно вранці. Частота дихання підвищена, легка емфізема. Хрипи в легенях непостійні. Початкова деформація грудної клітки та пальців – "барабанні палички"	Маса тіла та зріст вище 3-го перцентилля. Випорожнення 3-4 рази, мало оформлені. Злегка збільшений живіт. Поганий м'язовий тонус і розвиток мускулатури	Незначна емфізема з ділянками ателектазів. Помірне посилення бронхосудинного малюнка

Продовження таблиці Додатку В				
1	2	3	4	5
5	Ортопноє. Ліжковий або напівліжковий режим	Тяжкий, нападоподібний кашель. Тахіпноє, тахікардія, значні зміни в легенях; ознаки недостатності правого серця. "Барабанні палички"	Маса тіла різко знижена до дистрофії, відставання у зрості. Сильне збільшення об'єму живота. Випорожнення об'ємні, часті, жирні, з поганим запахом. Випадіння прямої кишки	Значні зміни в легенях з ознаками бронхіальної обструкції та запалення. Ателектази частки легені, бронхоектази.

Підсумовують бали по 4 позиціях. Стан оцінюють як відмінний у разі наявності суми 86-100 балів, хороший – 71-85, задовільний – 56-70, середньої тяжкості – 41-55 і тяжкий – 40 балів і менше.

ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

«Затверджую»

Головний лікар

комунального закладу Львівської обласної ради

«Західноукраїнський дитячий медичний центр»¹

А.В. Синюта

«26» березня 2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Корекція нутритивного стану при муковісцидозі у дітей на
найменування пропозиції для впровадження¹
різних етапах перебігу хвороби
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Роговик Н.В., Коржинський Ю.С., Бобер Л.Й.
3. Джерело інформації: Педіатрія, акушерство і гінекологія (2013, 6: 28-32):
назва, рік видання методичних рекомендацій
«Рівні вітамінів А і Е та мікроелементів цинку і селену у хворих на муковісцидоз»
інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.³
4. Впроваджено в центрі надання медичної допомоги дітям, хворим на муковісцидоз кому-
найменування лікувально-профілактичної о закладу⁴
нального закладу Львівської облради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний
центр», м. Львів
5. Термін впровадження⁴ з 12.2013 р. - 06.2014 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 58
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п 3) Підвищення якості діагностики порушень нутритивного статусу у дітей, хворих на
муковісцидоз

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують	організації, що впровадила
25	на 25 %	на 30%

8. Зауваження, пропозиції

«___» _____ 20__ р.

Відповідальний за впровадження

Начмед З.Р. Іваськевич

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони 'доров'я²Заповнюється розробником³Заповнюється організацією, яка впровадила розробку⁵В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Корекція нутритивного стану при муковісцидозі у дітей на
найменування пропозиції для впровадження²
різних етапах перебігу хвороби
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів²
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Роговик Н.В., Коржинський Ю.С., Бобер Л.Й.
3. Джерело інформації: Педіатрія, акушерство і гінекологія (2013, 6: 28-32):
назва, рік видання методичних рекомендацій
«Рівні вітамінів А і Е та мікроелементів цинку і селену у хворих на муковісцидоз»
інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.²
4. Впроваджено у відділенні дитячої кардіохірургії Львівської обласної клінічної лікарні
найменування лікувально-профілактичної о.з. закладу⁴
м. Львів
5. Термін впровадження⁴ з 12.2013 р. - 06.2014 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 8
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п 3) Підвищення якості діагностики порушень нутритивного статусу у дітей, хворих на муковісцидоз

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують	організації, що впровадила
25	на 25 %	на 30%

8. Зауваження, пропозиції
« » 20 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач дитячого
кардіохірургічного відділення

М.В. Коник

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувачого відділом охорони "дорів"я

²Заповнюється розробником

⁴Заповнюється організацією, яка впровадила розробку

⁵В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Корекція нутрітивного стану при муковісцидозі у дітей на
найменування пропозиції для впровадження²
різних етапах перебігу хвороби
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів²
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Роговик Н.В., Коржинський Ю.С., Бобер Л.Й.
3. Джерело інформації: Педіатрія, акушерство і гінекологія (2013, 6: 28-32):
назва, рік видання методичних рекомендацій
«Рівні вітамінів А і Е та мікроелементів цинку і селену у хворих на муковісцидоз»
інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.²
4. Впроваджено в педіатричних відділеннях Волинської обласної дитячої клінічної лікарні
найменування лікувально-профілактичної о закладу⁴
м. Луцьк
5. Термін впровадження⁴ з 12.2013 р. - 06.2014 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 12
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п 3) Підвищення якості діагностики порушень нутрітивного статусу у дітей, хворих на муковісцидоз

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують	організації, що впровадила
25	на 25 %	на 30%

8. Зауваження, пропозиції
« » 20 14 р.

Відповідальний за впровадження

Обласний дитячий гастроентеролог Т.М.Перчук
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони "дорос"я

²Заповнюється розробником

⁴Заповнюється організацією, яка впровадила розробку

⁵В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

МОЗ — УКРАЇНА
Виконавчий комітет
Стрийської міської Ради
партиї «Свобода»
СТРИЙСЬКА МІСЬКА ДИТЯЧА
ЛІКАРНЯ
с. Стрий, вул. І. Франка, 8, т. 5-46-24

«Затверджую»
Головний лікар
Стрийської міської дитячої лікарні¹
Л.З. Старик
« 30 » жовтня 2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Корекція нутритивного стану при муковісцидозі у дітей на
найменування пропозиції для впровадження²
різних етапах перебігу хвороби
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів³
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Рогоєв Н.В., Коржинський Ю.С., Бобер Л.Й.
3. Джерело інформації: Педіатрія, акушерство і гінекологія (2013, 6: 28-32):
назва, рік видання методичних рекомендацій
«Рівні вітамінів А і Е та мікроелементів цинку і селену у хворих на муковісцидоз»
інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.²
4. Впроваджено в стаціонарному відділенні Стрийської міської дитячої лікарні, м. Стрий
найменування лікувально-профілактичної закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 12.2013 р. - 06.2014 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 5
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п 3) Підвищення якості діагностики порушень нутритивного статусу у дітей, хворих на муковісцидоз

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують	організації, що впровадила
25	на 25 %	на 30%

8. Зауваження, пропозиції
«___» _____ 20__ р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач стаціонарного відділення О.М.Вишинська
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувачого відділом охорони здоров'я

²Заповнюється розробником

³Заповнюється організацією, яка впровадила розробку

⁵В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«Затверджую»
Головний лікар
Львівського регіонального фтизіопульмонологічного
лікувально-діагностичного центру,¹
Л.М. Рак
« 1 » грудня 20 14 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Корекція нутритивного стану при муковісцидозі у дітей на
найменування пропозиції для впровадження²
різних етапах перебігу хвороби
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів³
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Роговик Н.В., Коржинський Ю.С., Бобер Л.Й.
3. Джерело інформації: Педіатрія, акушерство і гінекологія (2013, 6: 28-32):
назва, рік видання методичних рекомендацій
«Рівні вітамінів А і Е та мікроелементів цинку і селену у хворих на муковісцидоз»
інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.²
4. Впроваджено в консультативній поліклініці Львівського регіонального фтизіопульмо-
найменування лікувально-профілактичної о закладу⁴
логічного лікувально-діагностичного центру, м. Львів
5. Термін впровадження⁴ з 12.2013 р. - 06.2014 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 15
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п 3) Підвищення якості діагностики порушень нутритивного статусу у дітей, хворих на
муковісцидоз

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують	організації, що впровадила
25	на 25 %	на 30%

8. Зауваження, пропозиції
« ____ » _____ 20 ____ р.

Відповідальний за впровадження

головний позаштатний
Департаменту ОЗ ЛОДА з дитячої
фтизіатрії _____

Ю.О. Лети

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

¹Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони "дорів"я

²Заповнюється розробником

³Заповнюється організацією, яка впровадила розробку

⁵В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка