АНОТАЦІЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Встановлено збільшення вмісту загальної кислої фосфатази (ЗКФ) як у

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

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

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

генетичних аберацій гена лактази, а саме, несприятливий генотип СС у групі ХП мали 55 % хворих та 55,7 % у групі ХП в сукупності з ГХ. Встановлено відмінності поліморфізму гена LCT між пацієнтами з ХП та пацієнтами з поєднанням ХП і ГХ ($\chi2=26,16$, df=4, p=0,00003.) В такому разі у осіб з лактазною недостатністю, на нашу думку, можна очікувати зміни в показниках кальцієвого обміну (як результат обмеження надходження його з їжею), тобто формування остеопенічних станів. Незважаючи на те, що у хворих на ХП і при його поєднанні з ГХ відмічено збільшення осіб з С-алелем гена FDPS, проте даний поліморфізм гена не був підтверджений особливостями клінічного перебігу та залежністю формування остеопенічних станів від його поліморфізму. При зіставленні патологічних генотипів всіх трьох генів для загальної вибірки пацієнтів найбільшу кількість випадків склало поєднання патологічних алелів ВВ гена VDR, СТ гена LCT і СС гена FDPS - 38,9 %. Це значення мало статистично значимий характер ($\chi2 = 9,06011$, df = 4, p = 0,05).

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

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

данною патологією.

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

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

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

SUMMARY

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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