

Оптимізація діагностики гіповітамінозу аскорбінової кислоти у хворих на хронічний панкреатит з використанням прогностичної моделі

Л. С. Бабінець, К. М. Ковальчук, І. М. Галабіцька

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Хронічний панкреатит (ХП) характеризується порушенням екзокринної та ендокринної функцій підшлункової залози. Одним із проявів трофологічної недостатності у пацієнтів з ХП є ендогенний та екзогенний гіповітаміноз, зокрема дефіцит аскорбінової кислоти (вітаміну С). На відміну від більшості тварин, людина не здатна до ендогенного синтезу вітаміну С через відсутність ферменту L-гулонолактонооксидази, необхідної для останнього етапу біосинтезу аскорбінової кислоти. Розроблення математичної прогностичної моделі для передбачення гіповітамінозу аскорбінової кислоти у пацієнтів з ХП на основі встановлених предикторних факторів є актуальним завданням сьогодення.

Мета дослідження: розробити формулу прогнозування дефіциту аскорбінової кислоти у пацієнтів з ХП на основі встановлених предикторних факторів.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 112 хворих на ХП та 30 практично здорових осіб. Під час дослідження пацієнтам були визначені основні клінічні показники, що впливають на перебіг ХП. Проведено одновимірний регресійний аналіз для визначення факторів, які потенційно можуть вплинути на рівень аскорбінової кислоти. Також був проведений багатоваріантний регресійний аналіз, результатом якого стала формула множинної регресії, яка визначала когорту пацієнтів, у яких потенційно може бути низький рівень аскорбінової кислоти.

Результати. Під час проведення уніваріантного кореляційного аналізу встановлено такі показники, як вік хворого на ХП ($R=-0,457$) ($p<0,05$), тривалість ХП ($R=-0,478$) ($p<0,05$), функціональна здатність підшлункової залози (ПЗ) за бальним показником копрограми ($R=-0,372$) ($p<0,05$), а також структурно-морфологічно-функціональний стан ПЗ за критеріями УЗД, вираженими у балах ($R=-0,398$) ($p<0,05$), загальний білок ($R=0,370$) ($p<0,05$), рівень еритроцитів ($R=0,377$) ($p<0,05$), АЛТ ($R=-0,403$) ($p<0,05$) і АСТ ($R=-0,391$) ($p<0,05$), що є предикторами вітамінної недостатності для хворих на ХП.

Проведено багатofакторний регресійний аналіз для створення формули прогнозування рівня аскорбінової кислоти. **Висновки.** Наявність гіповітамінозу аскорбінової кислоти у пацієнтів з ХП ($p<0,001$) свідчить про необхідність дослідження рівня цього показника для вчасного встановлення діагнозу та призначення відповідного лікування.

Для персоніфікованого прогнозування дефіциту аскорбінової кислоти у хворих на ХП запропоновані формули, що враховують параметри перебігу ХП, доступні для визначення у практиці лікарів первинної медичної допомоги: вік хворих, тривалість захворювання, рівень еритроцитів, кількісні значення критеріїв УЗД, визначення критеріїв копрограми, виражених у балах.

Ключові слова: хронічний панкреатит, підшлункова залоза, аскорбінова кислота, багатofакторний регресійний аналіз.

Optimization of diagnosis of ascorbic acid hypovitaminosis in patients with chronic pancreatitis using a prognostic model

L. S. Babinets, K. M. Kovalchuk, I. M. Halabitska

Chronic pancreatitis (CP) is characterized by disorders of the exocrine and endocrine functions of the pancreas. One of the manifestations of trophic insufficiency in patients with CP is endogenous and exogenous hypovitaminosis, in particular, ascorbic acid (vitamin C) deficiency. Unlike most animals, humans are unable to synthesize vitamin C endogenously due to the lack of the enzyme L-gulonolactone oxidase, which is necessary for the last step of ascorbic acid biosynthesis. Development of a mathematical prognostic model for predicting hypovitaminosis of ascorbic acid in patients with CP based on established predictive factors is an urgent task today.

The objective: to develop a formula for predicting ascorbic acid deficiency in patients with CP based on established predictive factors.

Materials and methods. 112 patients with CP and 30 practically healthy individuals were included in the study. During the study, the main clinical indicators affecting the course of CP were determined for the patients. Univariate regression analysis was performed to identify factors that could potentially affect ascorbic acid levels. A multivariate regression analysis was also performed, resulting in a multiple regression formula that identified a cohort of patients potentially with low ascorbic acid levels.

Results. During the univariate correlation analysis, such indicators were established as the age of the patient with CP ($R=-0.457$) ($p<0.05$), the duration of CP ($R=-0.478$) ($p<0.05$), the functional capacity of the pancreas according to the point index of the coprogram ($R=-0.372$) ($p<0.05$), as well as the structural and morphological functional state of the pancreas according to ultrasound criteria expressed in points ($R=-0.398$) ($p<0.05$), total protein ($R=0.370$) ($p<0.05$), erythrocyte level ($R=0.377$) ($p<0.05$), ALT ($R=-0.403$) ($p<0.05$) and AST ($R=-0.391$) ($p<0.05$), which are predictors of vitamin deficiency for patients with CP.

A multivariate regression analysis was performed to create a formula for predicting the level of ascorbic acid.

Conclusions. The presence of ascorbic acid hypovitaminosis in patients with CP ($p < 0.001$) indicates the need to study the level of this indicator for timely diagnosis and the appointment of appropriate treatment.

For the personalized prediction of ascorbic acid deficiency in patients with CP the formulas are proposed that take into account the parameters of the course of CP, available for determination in the practice of primary care doctors: age of patients, duration of the disease, level of erythrocytes, quantitative value of ultrasound criteria, determination of coprogram criteria expressed in points.

Keywords: *chronic pancreatitis, pancreas, ascorbic acid, multivariate regression analysis.*

Хронічний панкреатит (ХП) – прогресуюче запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ), що характеризується незворотними морфологічними змінами та порушенням екзокринної та ендокринної функцій органа. Епідеміологічні дослідження свідчать, що поширеність ХП коливається від 4,4 до 26,4 випадків на 100 тис. населення у різних країнах [13].

Основними етіологічними факторами ХП є зловживання алкоголем, біліарні розлади, спадкові фактори, аутоімунні процеси, метаболічні порушення та ідіопатичні причини [14]. Одним із проявів трофологічної недостатності при ХП є ендогенний та екзогенний гіповітаміноз, зокрема дефіцит аскорбінової кислоти (вітаміну С). Вітамін С є водорозчинним вітаміном, який міститься в деяких продуктах харчування, таких, як цитрусові, ягоди, болгарський перець. Він також додається до деяких оброблених продуктів та доступний у вигляді дієтичних добавок.

На відміну від більшості тварин людина не здатна до ендогенного синтезу вітаміну С через відсутність ферменту L-гулонолактооксидази, необхідної для останнього етапу біосинтезу аскорбінової кислоти [1–3]. Тому достатнє надходження вітаміну С з їжею є життєво важливим для людини. Аскорбінова кислота відіграє ключову роль у багатьох фізіологічних процесах організму людини. Як потужний відновник вітамін С бере участь в окисно-відновних реакціях, виконуючи антиоксидантну функцію та діючи як кофактор для низки ферментів, задіяних у біосинтезі колагену, карнітину, нейротрансмітерів та гормонів [4–7, 15].

Вітамін С є основним водорозчинним неферментативним антиоксидантом у плазмі крові та тканинах, захищаючи важливі біомолекули, такі, як білки, ліпіди, вуглеводи та нуклеїнові кислоти від окисного пошкодження вільними радикалами та активними формами кисню, що утворюються під час нормального метаболізму, активації імунних клітин та впливу токсинів [8–10, 16].

Крім того, аскорбінова кислота бере участь у регенерації інших важливих антиоксидантів, наприклад, відновлює окиснену форму вітаміну Е [8]. Завдяки своїм антиоксидантним властивостям, вітамін С відіграє важливу роль у підтриманні імунної функції, сприяючи міграції та підвищуючи бактеріцидну активність нейтрофілів і фагоцитів [17, 18]. Відомо про позитивний вплив високих доз вітаміну С на перебіг і результати лікування сепсису та септичного шоку [19, 20]. При ХП дефіцит вітаміну С пов'язаний з порушенням травних процесів, що часто спостерігається при гіпоензиматичному стані ПЗ внаслідок руйнування ацинарних клітин та заміщення їх сполучною тканиною [21]. Екзокринна недостатність ПЗ призводить до мальабсорбції поживних речовин, зокрема вітамінів, що вимагає їх додаткового введення або корекції протокового лікування.

Розроблення математичної прогностичної моделі для передбачення гіповітамінозу аскорбінової кислоти у пацієнтів з ХП на основі встановлених предикторних факторів є актуальним завданням, адже це дозволить своєчасно виявляти ризик виникнення дефіциту вітаміну С та вживати відповідних профілактичних і терапевтичних заходів для його корекції.

Така модель може слугувати корисним інструментом для первинної медичної практики, оскільки ґрунтується на доступних клінічних та лабораторних показниках, які рутинно визначаються у пацієнтів з ХП. Важливість достатнього забезпечення організму вітаміном С у пацієнтів з ХП підкреслюється його численними функціями та взаємозв'язком із патогенетичними механізмами захворювання.

Дефіцит аскорбінової кислоти може посилювати окисний стрес, запалення та фіброз у ПЗ, а також сприяти прогресуванню ендокринної недостатності [33, 34]. Крім того, гіповітаміноз вітаміну С може негативно впливати на репарацію тканин, загонення виразок та функціонування імунної системи, що особливо важливо для пацієнтів з ХП, які часто страждають від ускладнень, таких, як псевдокісти, нориці та рецидивуючі інфекції [35, 36]. Визначення факторів ризику та предикторів гіповітамінозу аскорбінової кислоти у пацієнтів з ХП має велике значення для розроблення ефективних стратегій профілактики та лікування.

Мета дослідження: створення формули прогнозування дефіциту аскорбінової кислоти у пацієнтів з ХП на основі встановлених предикторних факторів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 112 пацієнтів з ХП, які перебували на диспансерному обліку та отримували спостереження від сімейного лікаря в умовах медичного закладу «Центр первинної медико-санітарної допомоги» у м. Тернопіль.

У дослідження також увійшли 30 практично здорових осіб, у яких не зафіксовано клінічних або анамнестичних даних щодо захворювання шлунково-кишкового тракту, а також не мали інструментальних ознак таких захворювань.

Пацієнтам були визначені основні клінічні показники, що впливають на перебіг ХП. Рівень вітаміну С визначали спектрофотометричним методом за допомогою відповідних тест-систем на аналізаторі від Roche Diagnostics (Швейцарія). Референтними значеннями для аскорбінової кислоти вважали 4,6–14,9 мг/л. Під час оцінювання УЗД ПЗ враховували такі ознаки, отримані під час проведення ультразвукового дослідження:

- розширення протоки Вірсунга більше 3 мм (ознака протокової гіпертензії);
- звивистий хід протоки;

- внутрішньопротокові ехогенні утворення з акустичними тінями та без них (камені, кальцинати стінки, білкові преципітати);
- гіперехогенна (фіброзно змінена) стінка протоки;
- розширення бокових гілок протоки (перидуктальний фіброз паренхіми);
- негомогенна ехоструктура паренхіми ПЗ;
- зони зниженої ехогенності з дрібними (1–3 мм) включеннями (запальний тканинний набряк);
- гіперехогенні включення з акустичними тінями (кальцифікація залози);
- лінійні тяжисті включення різної форми та довжини (фіброз);
- нерівний бугристий гіперехогенний контур залози (фіброз та атрофія);
- анехогенні порожнини (розмірами понад 5 мм) – наявність псевдокіст.

Ці дані підсумовувалися для визначення ступеня важкості процесу: 1–2 ознаки свідчили про легкий ступінь; 3–5 ознак – про середній ступінь; понад 5 ознак – про важкий ступінь.

Також застосовували 5-бальну шкалу оцінки копрограми. За цією шкалою нараховували 1 бал за такі ознаки:

- наявність неперетравлених залишків м'ясної їжі (креаторея) у великій кількості;
- наявність неперетравлених жирів (стеаторея) у вигляді нейтральних жирів;
- наявність перетравленої клітковини та крохмало у випорожненнях (амілорея);
- значна кількість слизу та лейкоцитів як свідчення запального процесу в кишечнику;
- наявність грибків, найпростіших, гельмінтів та їхніх продуктів життєдіяльності.

Рівень загального білка визначали колориметричним методом з використанням тест-систем на аналізаторі Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія). Рівні АлАТ та АсАТ визначали методом Райтмана-Френкеля.

Оцінювання взаємозв'язку двох ознак проводили за допомогою кореляційного аналізу. За наявності нормального розподілу використовували коефіцієнт кореляції за Пірсоном (Pearson) (r), при розподілі, відмінному від нормального, застосовували непараметричний метод рангової кореляції за Спірменом (Spearman) (R). Оцінку вірогідності коефіцієнтів кореляції проводили, порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними значеннями, враховуючи ступені свободи. Значущість коефіцієнту кореляції оцінювали згідно з якісними критеріями шкали Чеддока (Chaddock scale):

- менше 0,30 – слабкий зв'язок,
- 0,30–0,49 – помірний,
- 0,50–0,69 – значний,
- 0,70–0,89 – сильний,
- 0,90 і вище – дуже сильний, близький до функціонального зв'язку.

Було проведено одновимірний регресійний аналіз, щоб визначити фактори, які потенційно можуть вплинути

на рівень аскорбінової кислоти, вибравши найважливіші фактори. Також був проведений багатоваріантний регресійний аналіз, результатом якого стала формула множинної регресії, що визначала когорту пацієнтів, у яких потенційно може бути низький рівень аскорбінової кислоти.

Діагностичну чутливість тесту розраховували за формулою:

$$MS = PR/X \times 100,0 \%, (1)$$

де MS – діагностична чутливість, PR – дійсно позитивні результати, X – кількість пацієнтів із захворюванням.

Діагностичну специфічність розраховували таким чином:

$$DS = NR/HP \times 100,0 \%, (2)$$

де DS – діагностична специфічність, NR – дійсно негативні результати, HP – здорові пацієнти.

Для оброблення даних та статистичного аналізу застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2016», а також спеціалізовані програми для статистичного аналізу та оброблення даних, зокрема «STATISTICA® 8.0», (Stat Soft Inc., USA), IBM® SPSS® Statistics Version 23.0, GraphPad Prism® 8.0, MedCalc® v.19.0.7.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено наявність статистично значущого зниження рівня аскорбінової кислоти у пацієнтів з ХП порівняно з групою контролю ($p < 0,001$), що свідчить про формування нутритивних порушень у досліджуваної когорти пацієнтів, які потребують вчасної діагностики та медикаментозної корекції (табл. 1).

Було проведено кореляційний та регресійний аналіз між рівнем еритроцитів та рівнем аскорбінової кислоти (рис. 1).

Отримано прямий кореляційний зв'язок помірної сили, що свідчить про статистично значущий взаємозв'язок між рівнем аскорбінової кислоти та кількістю еритроцитів у периферичній крові хворих на ХП.

Проведено кореляційний та регресійний аналіз між рівнем аскорбінової кислоти та ступенем екзокринної недостатності ПЗ і супутнього ентероколіту за даними копрограми, вираженими у балах.

Було виявлено статистично значущий помірний кореляційний зв'язок між цими показниками (рис. 2), що свідчить про взаємозв'язок екзокринної недостатності ПЗ та формування гіповітамінозу аскорбінової кислоти.

Під час проведення уніваріантного кореляційного аналізу встановлено, що вік хворого на ХП ($R = -0,457$) ($p < 0,05$), тривалість ХП ($R = -0,478$) ($p < 0,05$), функціональна здатність ПЗ за бальним показником копрограми ($R = -0,372$) ($p < 0,05$), а також структурно-морфологічно-функціональний стан ПЗ за критеріями УЗД, вираженими у балах ($R = -0,398$) ($p < 0,05$), загальний білок ($R = 0,370$) ($p < 0,05$), рівень еритроцитів ($R = 0,377$) ($p < 0,05$), АЛТ ($R = -0,403$) ($p < 0,05$) і АСТ ($R = -0,391$) ($p < 0,05$) є предикторами вітамінної недостатності для хворих на ХП (табл. 2).

Таблиця 1

Показники досліджуваних параметрів пацієнтів з ХП

Показник	Контроль, n=30	Хворі з ХП, n=112	p-value
Аскорбінова кислота, мг/л	10,32±0,35	3,87±0,78	<0,001

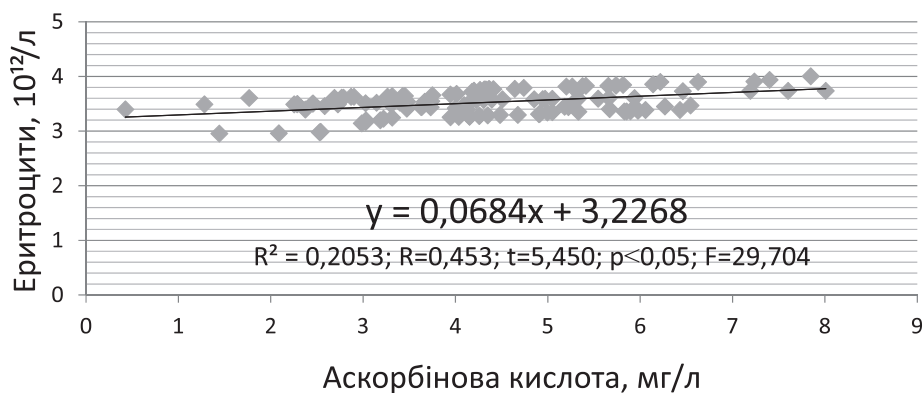


Рис. 1. Взаємозв'язок рівня аскорбінової кислоти та рівня еритроцитів

Таблиця 2

Прогностичне значення впливу окремих анамнестичних та клініко-лабораторних параметрів на рівень аскорбінової кислоти за результатами уні- та мультиваріантного регресійного аналізу, n=117

Показник	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	beta	SE	p-value	beta	SE	p-value
Вік	0,755	0,832	<0,001	-0,046	0,147	<0,001
Тривалість ХП	-1,379	0,517	<0,001	-0,047	0,138	0,0121
УЗ-критерії	2,549	0,063	<0,05	-0,161	0,142	<0,001
Критерії копрограми	-0,295	0,047	<0,001	-0,261	0,144	0,021
Загальний білок	-6,447	0,043	<0,001	-	-	-
Рівень еритроцитів	0,068	0,018	<0,001	1,950	0,132	<0,001
АЛТ	0,442	0,011	<0,05	-	-	-
АСТ	-0,054	0,004	<0,05	-	-	-

Ураховуючи той факт, що в біологічних системах на кожен феномен зазвичай впливає багато факторів, а кожен випадок є достатньо індивідуальним, можна констатувати, що виявлений рівень достовірності і вираженості кореляційних зв'язків дозволяє визнати ці чинники предикторними щодо формування вітамінної недостатності.

Під час проведення мультиваріантного аналізу впливу досліджених вище факторів на формування і ступінь дефіциту аскорбінової кислоти (див. табл. 2) було виявлено, що вік хворого, тривалість ХП, бальний показник УЗД ПЗ та копрограми, рівень еритроцитів були статистично значущими показниками у формуванні вітамінної недостатності аскорбінової кислоти у досліджуваній когорти пацієнтів.

Проведено багатфакторний регресійний аналіз для створення формули прогнозування рівня аскорбінової кислоти. Результатом стало наступне рівняння:

$$Y = 1,42 - 0,0462X_1 - 0,047X_2 + 1,95X_3 - 0,16X_4 - 0,26X_5,$$

$$(R=0,845; R^2=0,919; F=128,85; t=1,984; p<0,05),$$

де x_1 – вік хворих на ХП;

x_2 – тривалість захворювання (ХП);

x_3 – рівень еритроцитів, $10^{12}/л$;

x_4 – кількісне значення УЗД-критеріїв, виражене у балах;

x_5 – кількісне визначення критеріїв копрограми, виражене у балах.

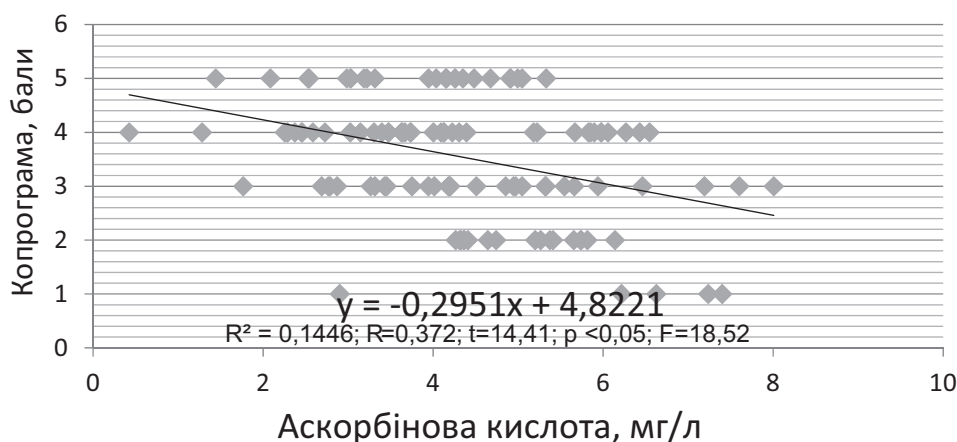


Рис. 2. Взаємозв'язок рівня аскорбінової кислоти та показників копрограми

За кількісним впливом рівня аскорбінової кислоти хворих на ХП виділені предиктори розподіляються таким чином:

тривалість анамнезу ХП > вік хворих на ХП > рівень еритроцитів > кількісне значення УЗ-критеріїв > кількісне визначення критеріїв копрограми.

Отже, була отримана математичну модель прогнозування формування гіповітамінозу аскорбінової кислоти у хворих на ХП, яка визначає прогностичність застосованих чинників, які є доступними і загальноприйнятими характеристиками ХП у кожного конкретного хворого. Виведену формулу можна використовувати для виділення груп ризику щодо виникнення зниження рівня вітаміну С серед хворих на ХП для своєчасного проведення профілактичних і лікувальних заходів з корекції втрати аскорбінової кислоти.

Розроблений нами метод математичного прогнозування апробований у 100 хворих на ХП. Його чутливість у вибірці становила більше 95,0%, специфічність – 78,0%.

Гіповітаміноз аскорбінової кислоти може спричинити різноманітні негативні наслідки для здоров'я, включаючи підвищений ризик інфекційних захворювань, погану загоюваність ран, анемію, втому та слабкість [11, 12]. Крім того, дефіцит вітаміну С пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, остеопорозу та когнітивних порушень [22–24]. Вітамін С також бере участь у регуляції окисно-відновного статусу організму, підтримуючи баланс між прооксидантами та антиоксидантами. Окисний стрес, спричинений надлишком вільних радикалів, відіграє важливу роль у патогенезі ХП та його ускладнень, таких, як фіброз ПЗ, ендокринна недостатність та розвиток раку [25, 26].

Антиоксидантна терапія, зокрема застосування високих доз вітаміну С, може мати потенційну користь у лікуванні ХП шляхом зменшення окисного стресу та запалення [27, 28]. Слід зазначити, що при ХП спостерігається не лише дефіцит вітаміну С, а й інших вітамінів та мікронутрієнтів, таких, як вітаміни А, D, E, K, B1, B6, B12, фолієва кислота, цинк та селен [29, 30]. Ця мультинутриєвна недостатність може призводити до різноманітних клінічних проявів та ускладнень, включаючи остеопенію, остеопороз, анемію, нейропатію, м'язову слабкість та імунідефіцит [31, 32]. Тому корекція дефіциту вітамінів та мікроелементів є важливою складовою комплексно лікування ХП.

Серед потенційних предикторів дефіциту вітаміну С при ХП можна виділити тривалість захворювання, ступінь екзокринної недостатності ПЗ, наявність супутньої ентеропатії, стан нутритивного статусу пацієнта, а також певні демографічні фактори, такі, як вік та стать [37, 38]. Створення математичної прогностичної моделі на основі цих факторів може допомогти виявляти групи ризику та своєчасно проводити корекцію дефіциту вітаміну С.

Слід зазначити, що оптимальні терапевтичні дози вітаміну С для пацієнтів з ХП досі не визначені та потребують подальших досліджень. Деякі автори рекомендують введення високих доз аскорбінової кислоти (до 6 г/день) для пацієнтів з ХП з метою зменшення окисного стресу та покращення репарації тканин [39, 40]. Однак такі високі дози можуть спричинити певні побічні ефекти, такі, як діарея та утворення каменів у нирках [41–44]. Тому індивідуалізований підхід до дози вітаміну С з урахуванням клінічного стану пацієнта та моніторингу його концентрації у крові є важливим.

ВИСНОВКИ

Встановлено наявність гіповітамінозу аскорбінової кислоти у пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП) ($p < 0,001$), що свідчить про необхідність дослідження рівня даного показника для вчасного встановлення діагнозу та призначення відповідного лікування.

Під час проведення уніваріантного кореляційного аналізу було встановлено, що вік хворого на ХП ($R = -0,457$) ($p < 0,05$), тривалість ХП ($R = -0,478$) ($p < 0,05$), функціональна здатність підшлункової залози (ПЗ) за бальним показником копрограми ($R = -0,372$) ($p < 0,05$), а також структурно-морфологічно-функціональний стан ПЗ за критеріями УЗД, вираженими в балах ($R = -0,398$) ($p < 0,05$), загальний білок ($R = 0,370$) ($p < 0,05$), рівень еритроцитів ($R = 0,377$) ($p < 0,05$), АЛТ ($R = -0,403$) ($p < 0,05$) і АСТ ($R = -0,391$) ($p < 0,05$) є предикторами вітамінної недостатності для хворих на ХП.

Для персоніфікованого прогнозування дефіциту аскорбінової кислоти у хворих на ХП запропоновані формули, що враховують параметри перебігу ХП, доступні для визначення у практиці лікарів первинної медичної допомоги: вік хворих, тривалість захворювання, рівень еритроцитів, кількісне значення критеріїв УЗД, визначення критеріїв копрограми, виражених у балах.

Відомості про авторів

Бабінець Лілія Степанівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 352-07-43. *E-mail:* lilyababincts@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0560-1943

Ковальчук Катерина Михайлівна – студентка, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (066) 121-99-46. *E-mail:* kovalchuk_katmyh@tdmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-1316-742X

Галабійська Ірина Михайлівна – канд. мед. наук, асистент, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (097) 798-28-93. *E-mail:* irynkagal@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9028-7230

Information about authors

Babinets Liliia S. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 352-07-43. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-0560-1943

Kovalchuk Kateryna M. – Student, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; tel.: (066) 121-99-46. *E-mail: kovalchuk_katmyh@tdmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-1316-742X

Halabitska Iryna M. – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; tel.: (097) 798-28-93. *E-mail: irynkagal@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-9028-7230

ПОСИЛАННЯ

- Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM, Bartels K. Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(1):55-60. doi: 10.1097/ACO.0000000000000549.
- Feng F, Yang H, Yang W, Li M, Chang X, Chen Y. Effect of vitamin C in critically ill patients with sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Sci Prog.* 2021;104(1):36850421998175. doi: 10.1177/0036850421998175.
- Travica N, Ried K, Sali A, Scholey A, Hudson I, Pipingas A. Vitamin C Status and Cognitive Function: A Systematic Review. *Nutr.* 2017;9(9):960. doi: 10.3390/nu9090960.
- Babinets LS, Halabitska IM, Borovyk IO, Redkva OV, Sasyk HM. The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis. *Wiad Lek.* 2020;73(10):2238-40.
- Łukawski M, Dalek P, Borowik T, Forys A, Langner M, Witkiewicz W, et al. New oral liposomal vitamin C formulation: properties and bioavailability. *J Liposome Res.* 2020;30(3):227-34. doi: 10.1080/08982104.2019.1630642.
- Babinets LS, Halabitska IM. Characteristics of joint pain in patients with primary osteoarthritis with comorbid conditions with exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor.* 2021;70(2):62-4.
- Ko J, Yoo C, Xing D, Gonzalez DE, Jenkins V, Dickerson B, et al. Pharmacokinetic Analyses of Liposomal and Non-Liposomal Multivitamin/Mineral Formulations. *Nutrients.* 2023;15(13):3073. doi: 10.3390/nu15133073.
- Gopi S, Balakrishnan P. Evaluation and clinical comparison studies on liposomal and non-liposomal ascorbic acid (vitamin C) and their enhanced bioavailability. *J Liposome Res.* 2021;31(4):356-64. doi: 10.1080/08982104.2020.1820521.
- Comunian T, Babazadeh A, Rehman A, Shaddel R, Akbari-Alavijeh S, Boostani S, et al. Protection and controlled release of vitamin C by different micro/nanocarriers. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(12):3301-22. doi: 10.1080/10408398.2020.1865258.
- Maqsoodlou A, Assadpour E, Mohebodini H, Jafari SM. The influence of nanodelivery systems on the antioxidant activity of natural bioactive compounds. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(12):3208-31. doi: 10.1080/10408398.2020.1863907.
- Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutr.* 2017;9(11):1211. doi:10.3390/nu9111211.
- Sorice A, Guerriero E, Capone F, Colonna G, Castello G, Costantini S. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2014;14(5):444-52. doi: 10.2174/1389557514666140428112602.
- Cho YS, Lee JS, Chae HS. An Epidemiological Study on the Prevalence and Associated Factors of Chronic Pancreatitis in Korea. *J Clin Med.* 2022;11(12):3273. doi: 10.3390/jcm11123273.
- Kolho KL, Nikaki K, Pykkänen S. Pathogenesis of chronic pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel diseases. *Pancreatol.* 2023;23(1):133-40. doi: 10.1016/j.pan.2022.11.001.
- Du J, Cullen JJ, Buettner GR. Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1826(2):443-57. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.06.003.
- Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis.* 2016;22(6):463-93. doi: 10.1111/odi.12446.
- Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutr.* 2017;9(11):1211. doi: 10.3390/nu9111211.
- Sorice A, Guerriero E, Capone F. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Int J Mol Sci.* 2014;15(8):14887-901. doi: 10.3390/ijms150814887.
- Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM, Bartels K. Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(1):55-60. doi: 10.1097/ACO.0000000000000549.
- Feng F, Yang H, Yang W, Li M, Chang X, Chen Y. Effect of vitamin C in critically ill patients with sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Sci Prog.* 2021;104(1):36850421998175. doi: 10.1177/0036850421998175.
- Ravi Kanth W, Nageshwar Reddy D. Genetics of acute and chronic pancreatitis: An update. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):427-37. doi: 10.4291/wjgp.v5.i4.427.
- Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):9-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.004.
- Kalli A, Smith GT, Swinden ML, Davidson ME. A systemic review of vitamin C administration in the critically ill. *Anesth Analg Rev.* 2021;33(1):41-9. doi: 10.1213/XAA.0000000000001327.
- Travica N, Ried K, Sali A, Scholey A, Hudson I, Pipingas A. Vitamin C Status and Cognitive Function: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017;9(9):960. doi: 10.3390/nu9090960.
- Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic roles of oxidative stress in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(27):3505-22. doi: 10.3748/wjg.v18.i27.3505.
- Tsai HH. Oxidative stress and chronic pancreatitis. *Med Sci Monit Basic Res.* 2013;19:81-5. doi: 10.12659/MSMBR.883803.
- Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2011;377(9772):1184-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-X.
- Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis and the role of oxidant stress. *Pancreat Disord Ther.* 2017;6(S1):178. doi: 10.4172/2165-7092.1000178.
- Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(3):348-54. doi: 10.1177/0884533614528361.
- Jonnafeldt KA, Lindblad MLJ, Lindkvist B. Malnutrition in Patients with Chronic Pancreatitis: A Narrative Review. *J Nutr Metab.* 2019;2019:5389254. doi: 10.1155/2019/5389254.
- Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):226-37. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
- Duggan SN, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. *Nutr Rev.* 2010;68(8):454-72. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00305.x.
- Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis and the role of oxidant stress. *Pancreat Disord Ther.* 2017;6(S1):178. doi: 10.4172/2165-7092.1000178.
- Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2011;377(9772):1184-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-X.
- Raeder H, Leh S, Hecht W. Nutritional status in chronic pancreatitis: Impaired glucose metabolism and anthropometrics. *J Dig Dis.* 2016;17(12):790-9. doi: 10.1111/1751-2980.12413.
- Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis and the role of oxidant stress. *Pancreat Disord Ther.* 2017;6(S1):178. doi: 10.4172/2165-7092.1000178.
- Scolapio JS, Malhi-Chowla N, Ukleia A. Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(3):695-707. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70081-8.
- Lindkvist B, Phillips ME, Dominguez-Munoz JE. Oral enzymes and nutrient supplementation in chronic pancreatitis, maldigestion, diabetes mellitus and HIV disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(3):189-97. doi: 10.1007/s11894-010-0113-2.
- Kah J, Rehfeld JF, Bhumika DV. Rationale and study design of a randomised clinical trial of high-dose oral vitamin C in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2021;21(6):1108-16. doi: 10.1016/j.pan.2021.05.310.
- Gonzalez CA, Cervantes-Cervantes M, Mejía-León ME, Marcial-Venegas L, Coss-Navarete RL. Oral vitamin C as an adjunct treatment to ameliorate pain and improve quality of life in chronic pancreatitis patients: A randomized controlled trial. *Nutr J.* 2020;19(1):91. doi: 10.1186/s12937-020-00601-y.
- Nielsen EI, Berk M, Monssen DP. Adverse events of high-dose vitamin C in cancer patients: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;169:103576. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103576.
- Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HO, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiad Lek.* 2019;72(4):595-9.
- Redkva OV, Babinets LS, Halabitska IM. Evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Wiad Lek.* 2021;74(10 cz 2):2557-9.
- Halabitska I, Babinets L. Different consequences of the treatment of osteoarthritis in gastrointestinal comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency. *Family Medicine & Primary Care Review.* 2021;23(4):422-8. doi: 10.5114/fmpcr.2021.108207.

Стаття надійшла до редакції 29.03.2024. – Дата першого рішення 03.04.2024. – Стаття подана до друку 02.05.2024