

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

**ФЕРФЕЦЬКА КАТЕРИНА ВІКТОРІВНА**

УДК 616.37-002.2:616-056.527:616.379-008.64]-036-092-08

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ  
ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, ПОЄДНАНОГО З ОЖИРІННЯМ ТА  
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ  
ГЕНІВ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Ужгород – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Федів Олександр Іванович**, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Ганич Тарас Михайлович**, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, завідувач кафедри факультетської терапії медичного факультету

доктор медичних наук, професор **Губергріц Наталія Борисівна**, Донецький національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри внутрішньої медицини №2

Захист відбудеться « 5 » грудня 2017 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 61.051.06 в ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України за адресою: 88000, м. Ужгород, вул. Собранецька, 148.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України за адресою: 88000, м. Ужгород, вул. Університетська, 14.

Автореферат розісланий «27» жовтня 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 61.051.06,  
кандидат медичних наук, доцент

С. В. Фейса

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Хронічний панкреатит (ХП) є одним із найбільш розповсюджених захворювань у клінічній практиці. Упродовж останніх 30 років у світі спостерігається збільшення захворюваності на ХП більш ніж у 2 рази (Ketwaroo G., 2015). У той самий час у країнах СНД, в т.ч. в Україні, відмічено ще інтенсивніше зростання частоти ХП – за останні 10 років – у 3 рази (Губергріц Н.Б., 2015). Оскільки підшлункова залоза (ПЗ) є активним і потужним регулятором багатьох біологічних реакцій в організмі, будь-які патологічні і навіть функціональні зміни в ній завжди призводять до різного ступеня метаболічних порушень. Зміни ліпідного метаболізму часто асоціюються з так званою ліпідною тріадою: підвищення рівня триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та зниження вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Ця тріада лежить в основі патогенезу багатьох захворювань та оксидативного стресу в цілому. Науковими спостереженнями доведено, що ліпотоксичність, яка є закономірним явищем при дисліпідеміях, зазвичай асоціюється з ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР) та цукровим діабетом типу 2 (ЦД) (Бабінець Л.С, Мігенько Л.М., 2016). Одним із механізмів розвитку хронічного системного малоінтенсивного запалення є підвищена концентрація С-реактивного білка (СРБ) та інших білків, які регулюють запалення і контролюються інтерлейкіном - 6, інтерлейкіном – 1 $\beta$ , фактором некрозу пухлин -  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) (Тітов В.Н., 2008). СРБ та цитокіни також беруть участь у патогенезі ожиріння та ЦД типу 2 (Тітов В.Н., 2008; Шварц В., 2009). Поряд із відомими патогенетичними аспектами розвитку ХП роль деяких цитокінів, в тому числі адипоцитокінів, вивчена недостатньо. У проспективних дослідженнях показано, що для хворих на ожиріння характерні важкі форми ХП, що на думку авторів, зумовлено дисбалансом у діяльності імунної системи і адипокінових механізмів (Христич Т.М., 2010; Parachristou G.I., 2006). Так, за наявності хронічного малоінтенсивного запалення у вісцеральній жировій тканині лептин посилює ліполіз, а адипонектин – гідроліз ТГ, секрецію неестерифікованих жирних кислот у міжклітинний простір, активує запалення і сприяє апоптозу адипоцитів. ФНП- $\alpha$ , який теж продукується жировою тканиною, пригнічує експресію генів, залучених до засвоєння та метаболізму глюкози і підвищує експресію генів, що регулюють синтез холестеролу та жирних кислот у гепатоцитах (Chen X, 2009). Крім того, ФНП- $\alpha$  послаблює проведення інсулінового сигналу, дію інсуліну шляхом підвищення рівня неестерифікованих жирних кислот у сироватці крові, що призводить до ІР багатьох тканин (Yoo W.M, 2005). Суперечливість результатів у різних популяціях, етнічних групах, расові відмінності вказують на необхідність пошуку нових предикторів розвитку дисліпідемій, атеросклерозу, судинних катастроф, у тому числі і генетичних. Аполіпопротеїн – В (*Apo-B*) є білковим продуктом більшості атерогенних ліпідів і відіграє важливу роль у транспортуванні ТГ і ЗХС, тому поліморфізм гена *Apo-B* має неабиякий інтерес для клінічної медицини (Karani V., 2015).

Лікування ХП належить до складних і до кінця не з'ясованих питань гастроентерології. За наявності ожиріння та ЦД типу 2 необхідним є диференційований підхід до лікування. Він повинен спрямовуватися на корекцію дисліпідемії, підвищення чутливості тканин до інсуліну, контроль оксидативного стресу та зниження запалення. Такі властивості характерні для комбінації симвастатину з езетимібом (Neumiller J.J., 2009).

Отже, вивчення клініко-патогенетичних особливостей поєданого перебігу ХП, ожиріння та ЦД типу 2 (показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, цитокінового профілю, ліпідограми, ІР) з урахуванням поліморфізму гена *Apo-B* та розробка ефективної схеми лікування даних хворих шляхом додаткового застосування фіксованої комбінації симвастатину з інгібітором всмоктування холестерину є актуальним завданням у клініці внутрішніх хвороб.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота була виконана за планом наукових досліджень ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0112U003546), співвиконавцем якої є пошукач.

Матеріали дисертаційної роботи щодо обстеження, проведення лабораторних та наукових досліджень і лікування хворих відповідають вимогам норм біоетики (протокол № 9 від 13.06.2016 року).

**Мета дослідження** – удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням і цукровим діабетом типу 2 на підставі вивчення клінічних та патогенетичних особливостей розвитку даного захворювання з урахуванням інсерційно-делеційного (*Ins/Del*) поліморфізму гена аполіпопротеїну – В.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити частоту інсерційно-делеційного (*Ins/Del*) поліморфізму гена аполіпопротеїну – В у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

2. Проаналізувати особливості клінічних проявів хронічного панкреатиту у поєднанні з ожирінням і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням алельного стану гена аполіпопротеїну – В.

3. Оцінити порушення вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, з урахуванням інсерційно-делеційного поліморфізму гена аполіпопротеїну – В.

4. Дослідити зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

5. Визначити роль С-реактивного білка, фактору некрозу пухлин- $\alpha$  та адипокінів (лептину, адипонектину, резистину) у розвитку хронічного панкреатиту з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

6. Оцінити ефективність комбінації статину з інгібітором абсорбції холестерину у лікуванні хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням і цукровим діабетом типу 2, з урахуванням алельного стану гена аполіпопротеїну – В.

*Об'єкт дослідження.* Хронічний панкреатит у поєднанні з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

*Предмет дослідження.* Клінічні прояви ХП у поєднанні з ожирінням, цукровим діабетом типу 2, взаємозв'язок пероксидації ліпідів, окиснювальної модифікації білків, стану системи глутатіону, показників хронічної малоінтенсивної генералізованої запальної реакції, вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові з урахуванням *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*, ефективність комбінації статину з інгібітором абсорбції холестерину у лікуванні ХП, поєданого з ожирінням і ЦД типу 2.

**Методи дослідження:** детальний збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження, лабораторні дослідження (показники пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків, антиоксидантної системи захисту (АОЗ) – вміст глутатіону відновленого (ГЛ-SH), активностей глутатіону-S- трансферази (ГЛ-ST), глутатіонпероксидази (ГЛ-Px), СРБ, ФНП- $\alpha$ , адипоцитокінів (лептину, адипонектину, резистину), визначення ступеня ІР (індекс Нома - ІР), рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), фекальної еластази-1, показників ліпідемічного профілю, дослідження *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*, інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше визначено частоту делеції функціональної зони гена *Apo-B* у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2.

Доповнено наукові дані про найбільш типові симптоми ХП, поєданого з ожирінням та ЦД типу 2. Проаналізовано частоту клінічної симптоматики ХП залежно від поліморфних варіантів гена *Apo-B*.

Уточнено дані щодо підвищення вмісту глюкози, імунореактивного інсуліну (ІРІ), індексу НОМА-ІР, HbA<sub>1c</sub> та атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 залежно від генотипів гена *Apo-B* та вперше встановлено ризик ХП, ожиріння та ЦД типу 2 за високого вмісту атерогенних ліпідних фракцій.

Доповнено наукові дані про інтенсифікацію ПОЛ, пригнічення глутатіонової ланки АОЗ та зростання концентрацій показників малоінтенсивного хронічного запалення (ФНП- $\alpha$ , СРБ) у хворих за поєднання ХП з ожирінням та ЦД типу 2.

Уточнено наукові дані щодо дисбалансу адипоцитокінів (зростання лептину, резистину та зниження вмісту адипонектину) у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2.

Вперше обґрунтовано доцільність включення до базисної терапії хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 комбінації симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг, що сприяло зниженню рівня ХС ЛПНЩ до 50 %,

ТГ – на 26 %, ІА – на 81 % та підвищенню рівня ХС ЛПВЩ на 34 % незалежно від алельного стану гена *Apo-B*. Показано, що використання фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у комплексному лікуванні хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 (за терміну лікування впродовж 2-х місяців) ефективніше, ніж застосування аторвастатину 20 мг у комплексній терапії, знижує ІР та інтенсивність запалення (індекс НОМА-ІР зменшується на 67,4 % ( $p < 0,05$ ), рівні СРБ – на 62,9 % ( $p < 0,05$ ), зменшує зовнішньосекреторну недостатність ПЗ, що підтверджується збільшенням рівня фекальної еластази-1 на 10,9% ( $p < 0,05$ ).

Доведено, що включення до базисної терапії хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 комбінації симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг, супроводжується підвищенням показників фізичного та психічного здоров'я за опитувальником SF-36 і зниженням показників за всіма шкалами симптомів за опитувальником GSRs.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено новий спосіб лікування хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 з урахуванням виявлених клінічних особливостей, порушень вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, цитокінового дисбалансу та поліморфних варіантів гена *Apo-B* (Патент України на корисну модель №111221 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00, А61Р 1/18 (2006.01). № заяви и 2016 03070; заявл. 25.03.2016; опубл. 10.11.2016, Бюл. № 21).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є особистою науковою працею автора, в якій дисертанткою самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано дані літератури з наукової теми, проведено клінічне та лабораторно – інструментальне обстеження хворих. Дисертантка самостійно виконала статистичну обробку отриманих результатів, на підставі якої зробила відповідні висновки і впровадила їх у практику лікувальних установ і педагогічний процес вузів. Брала участь у дискусії й обговоренні результатів на наукових конференціях. Особисто написані всі розділи дисертації, зроблені висновки, розроблені практичні рекомендації. Дисертантка не використала ідей та результати співавторів публікацій, підготовку наукових праць до друку виконала самостійно.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях «Новости мировой панкреатологии. Диагностика и лечение заболеваний поджелудочной железы и сопутствующей патологии» (24 – 25 квітня 2014 року, м. Вінниця), «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (14 – 15 квітня 2016 року, м. Чернівці), на підсумкових наукових конференціях професорсько – викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (2013, 2017 років, м. Чернівці), на IV міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених ВІМСО 2017 «Інновації та перспективи сучасної медицини» (5-7 квітня 2017 року).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці: із них 6 – статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 7 публікацій у виданнях, що входять до міжнародних науково-метричних баз, 2 статті – у закордонних журналах, 9 тез у матеріалах міжнародних з'їздів, конгресів і конференцій, отримано 1 патент на корисну модель, 3 раціоналізаторські пропозиції.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 201 сторінці і складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 276 найменувань (172 кирилицею, 104 латиницею) та додатків. Роботу ілюстровано 44 таблицями і 9 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У першому розділі «Сучасні погляди на патогенез хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 (огляд літератури)» проведено системний огляд наукової літератури за темою дослідження. Одним із генетичних факторів, що сприяють розвитку ожиріння є поліморфізм гена *Apo-B*, картованого в основному в 2p24 даного гена, містить 29 екзонів та 28 інтронів. Клінічно значущою мутацією гена *Apo-B* є *Ins/Del* сигнального пептиду (Kallel A., 2007). Вплив мутації даного гена на розвиток порушень ліпідного обміну відомий, однак досі не вивчено його роль у розвитку ХП за його поєднання з ожирінням та ЦД типу 2.

Завдяки продукції гормонів (інсуліну, глюкагону, соматостатину, панкреатичного поліпептиду, вазоактивного інтестинального поліпептиду, тиреотропін-рилізінг-фактору, простагландинів, ендогенних опіюїдних гормонів та їх попередників) екзокринна функція ПЗ є однією із ланок підтримання гомеостазу, в тому числі при супутніх захворюваннях системи травлення, серцево-судинної та ендокринної систем (Христич Т. Н., 2017). Тому будь-які функціональні порушення або органічні зміни ПЗ можуть призводити до розладів патогенезу за поєднання ХП з ожирінням та ЦД типу 2. Недостатність ендокринної функції ПЗ, яка спостерігається при різних захворюваннях, зокрема при ХП, ЦД, остеопорозі, після операцій на шлунку та ПЗ, при ожирінні та інших патологічних станах, клінічно проявляється маніфестацією метаболічних порушень (Alley N. J., 2001). Загальними ланками патогенезу поєданого перебігу зазначених захворювань є хронічний генералізований запальний процес різного ступеня вираженості і локалізації за участі білків запальної відповіді, цитокінового каскаду та адипокінів, неконтрольованість ПОЛ та окиснювальної модифікації білків, ІР, дисліпідемія.

Незважаючи на вивчення механізмів розвитку та прогресування ХП, недостатньо уваги приділяється генетичним механізмам розвитку поєданого перебігу ХП із супутніми ожирінням та ЦД типу 2, в т.ч. з урахуванням *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*. Враховуючи поліетиологічність такого поєднання,

виникає необхідність пошуку медикаментозних препаратів, які одночасно впливають на кілька ланок патогенезу виявлених порушень.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» висвітлено протокол дослідження, який включав наступні етапи: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення і виключення), діагностика клінічних, лабораторних, інструментальних показників, генетичні дослідження, лікування, повторна діагностика клінічних, лабораторних, інструментальних показників, статистичний аналіз отриманих результатів.

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань було обстежено 127 хворих на ХП на базі гастроентерологічного відділення ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та Чернівецького обласного ендокринологічного центру. Усіх обстежених було розподілено на 3 групи, репрезентативних за чисельністю, віком та статтю. I-у групу склали 47 хворих на ХП без супутньої патології, II-у групу – 38 хворих на ХП, поєднаний з ЦД типу 2, III-ю групу - 42 хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2. У дослідження увійшли також 41 практично здорова особа (ПЗО), вік та стать яких суттєво не відрізнялися від цих характеристик хворих на ХП. Для дослідження *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* було виділено 2 групи пацієнтів: група контролю (ПЗО, n=41) та дослідна група (хворі на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2, n=49).

Критерії включення: хворі на ХП та ХП у поєднанні з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, наявність інформованої згоди хворого на участь у дослідженні.

Критерії виключення: хворі на туберкульоз, хворі з онкологічними захворюваннями, хворі, які перенесли гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 міс. або недавно госпіталізовані з приводу застійної серцевої недостатності, особи, що перенесли гостре захворювання, загострення/декомпенсацію хронічного захворювання або оперативне втручання впродовж останніх чотирьох тижнів, особи, що зловживали наркотиками в анамнезі, наявність у хворого нейропсихічної патології, непереносимість пацієнтами препаратів, що застосовували у дослідженні, кетоацидоз, вагітність, відмова хворого брати участь у дослідженні. Для досягнення цільових значень ліпідного профілю у пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням із підвищеним ЗХС, підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ, ТГ і низьким рівнем ХС ЛПВЩ, пацієнти III-ї групи у відповідності до застосованого лікування, були розподілені на дві підгрупи: обстежені III А підгрупи отримували базову терапію (БТ) у поєднанні з симвастатином 20 мг у комбінації з езетимібом 10 мг по 1 табл. 1 раз на добу ввечері після прийому їжі, пацієнти III Б - БТ із застосуванням аторвастатину 20 мг. Курс лікування 2 місяці.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася на персональному комп'ютері «ViewSonic» з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel та за допомогою комп'ютерної програми Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США). Враховувалися: середня арифметична величина



(M), її помилка (m), критерій Ст'юдента (t). Відмінності вважали достовірними при рівні значущості  $p < 0,05$ . Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона. Вважали зв'язок слабо виражений при  $r < 0,3$  та сильний при  $r > 0,7$ .

Відповідність розподілу генотипів *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* до закону *Hardy-Weinberg* у контрольній групі була перевірена за допомогою тесту  $\chi^2$  із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса, а відмінність у розподілі генотипів у групі контролю та хворих – за допомогою тесту  $\chi^2$  із 2 ступенями свободи. Визначалися відношення шансів (ВШ), відношення ризиків (ВР) та довірчі інтервали ВР і ВШ для вивчення ризиків появи комбінації захворювань ХП, ЦД типу 2 та ожиріння з урахуванням генетичної складової.

Оцінка ЯЖ здійснювалася за допомогою загального опитувальника SF – 36. Опитувальник складається з 36 питань, об'єднаних у 8 шкал. Для оцінки вираженості гастроентерологічної симптоматики використовували спеціалізований опитувальник GSRС (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), який складається з 15 запитань, що формують 6 шкал.

У третьому розділі «Алельний стан гену аполіпопротеїну В (*Ins/Del*) у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2» відображено результати особистих досліджень. Встановлено, що делеція функціональної ділянки ДНК гена *Apo-B* (id.: rs17240441) у гомозиготному стані у другій парі хромосом 2p23-24 трапляється серед хворих на ХП, ЦД 2 типу та ожиріння – у 10,20%, серед ПЗО – у 17,07% випадків ( $p > 0,05$ ). За характером алельного розподілу *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* домінує дикий *Ins*-алель над *Del*-алелем: у хворих – на 40,82% [ВШ=5,66, 95%ДІ=3,06-10,45,  $p < 0,001$ ], у контролі – на 21,96% [ВШ=2,44, 95%ДІ=1,30-4,57,  $p = 0,005$ ], без вірогідних змін коефіцієнту інбридингу, що загалом не порушує очікуваної популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* і засвідчує однорідність дистрибуції алелей в обстеженій популяції.

*InsIns*-генотип гена *Apo-B* трапляється у кожного другого хворого на ХП, ЦД 2 із ожирінням (51, 02%), що на 12,0% частіше, ніж у групі контролю ( $\chi^2 = 3,95$ ,  $p = 0,047$ ). Частота розподілу генотипів гена *Apo-B* відповідає такій для європеїдних популяцій, у т.ч за алельним розподілом ( $P_{Ins} = 0,61-0,70$ ,  $p > 0,05$  та  $P_{Del} = 0,29-0,34$  проти  $P_{Del} = 0,30-0,39$ ,  $p > 0,05$ ).

У четвертому розділі «Клінічні особливості хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 з урахуванням *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*» висвітлено основні скарги пацієнтів та дані фізикального дослідження залежно від генотипів гена *Apo-B*. Згідно з отриманими даними встановлено, що абдомінальний біль при ХП, поєднаному з ЦД типу 2 та ожирінням частіше був постійним та менш інтенсивним у 71,4% хворих, порівняно з групою хворих при ізольованому ХП у 31,9 % хворих; переважала іррадіація за типом «лівого напівпоясу» у 61,9 % осіб. Диспепсичний синдром у хворих на ХП, поєднаний з ЦД типу 2 та ожирінням частіше супроводжувався симптомами кишкової диспепсії у вигляді метеоризму – 88,1%, нудоти – 78,6 % , бурчання у животі – 64,3 %, зниження

апетиту – у 59,5% осіб. Клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ частіше спостерігали у пацієнтів I-ї групи: панкреатичні проноси по 2-3 рази на добу – у 53,2 %, кашкоподібні випорожнення з жирним блиском із залишками неперетравленої їжі - у 59,6%, зниження маси тіла – у 21,3% хворих.

Аналізуючи частоту клінічної симптоматики залежно від поліморфних варіантів гена *Apo-B*, в обстежених хворих було встановлено, що у носіїв *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) вірогідно частіше (у 2,4 рази) спостерігалися кашкоподібні випорожнення з жирним блиском і залишками неперетравленої їжі, що є проявом зовнішньосекреторної недостатності ПЗ ( $\chi^2=5,76$ ,  $p=0,016$ ) і підтверджується нижчим рівнем фекальної еластази-1.

Встановили високий ризик появи ішемічної хвороби серця (ІХС) у обстежених хворих незалежно від генотипів гена *Apo-B* [ВШ=11,14,  $p<0,001$  і ВШ=30,33,  $p<0,001$ ]. Наявність *Del*-алеля підвищує ризик гіпертонічної хвороби (ГХ) у 3,75 рази [ВШ=5,71, 95% ДІ=1,07-30,63,  $p=0,03$ ], анемічного синдрому – у 4,50 рази [ВШ=5,67, 95% ДІ=1,08-72,45,  $p=0,043$ ], хронічного некалькульозного холециститу – у 2,69 рази [ВШ=7,71, 95% ДІ=2,16-27,50,  $p=0,001$ ].

У н'ятому розділі «Особливості вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 з урахуванням *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*» проаналізовано порушення вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 залежно від алельного стану гена *Apo-B*. У всіх хворих на ХП виявлена ІР із найвищими показниками ІРІ ( $p<0,05$ ), С-пептиду ( $p<0,05$ ) та індексу НОМА-ІР у пацієнтів III-ї групи ( $p<0,05$ ). Встановлений також сильний кореляційний зв'язок між ІРІ та малоновим діальдегідом (МДА) в еритроцитах ( $r=0,77$ , ( $p<0,05$ ) і ІРІ та СРБ ( $r=0,94$ , ( $p<0,05$ ), що може свідчити про взаємозв'язок між гіперінсулінемією, ПОЛ та системним запаленням. Гіпер-С-пептидемія є свідченням недостатньої компенсації гіперглікемії, що позитивно корелює з вираженою дисліпидемією (підтверджується наявністю сильного кореляційного зв'язку між С-пептидом та ТГ,  $r=0,73$ ,  $p<0,05$ ) та ІА у хворих III-ї групи ( $r=0,86$ ,  $p<0,05$ ).

Перебіг ХП за коморбідності із ЦД 2 та ожирінням супроводжується підвищенням вмісту атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові, особливо ХС ЛПНЩ у носіїв *DelDel*-генотипу гена *Apo-B* на 71,43% ( $p=0,023$ ) і 40,74% ( $p=0,049$ ) відповідно, без вірогідної різниці у відносній частоті осіб за рівнями продукції (в межах, чи вище популяційної норми) ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, *HbA1C*, розрахованого ІА з урахуванням генотипів гена *Apo-B* (табл.1).

Нормальна продукція ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ незалежно від генотипів аналізованого гена асоціює із вірогідним зменшенням ризику ХП, ЦД типу 2 і ожиріння [ВШ=0,04-0,28, 95%ДІ ВШ=0,01-0,91,  $p\leq 0,045-0,001$ ]. Ризик поєднання ХП, ЦД типу 2 та ожиріння зростає більш виражено у носіїв *InsIns*-генотипу, порівняно з носіями *Ins/Ins* та *Ins/Del* генотипів гена *Apo-B*: за високого ЗХС у 4,48 [ВШ=8,91,  $p=0,006$ ] і 1,85 рази [ВШ=3,56,  $p=0,031$ ], ХС

ЛПНЩ – у 3,84 [ВШ=6,46,  $p=0,019$ ] і 2,60 рази [ВШ=5,28,  $p=0,007$ ], ТГ – у 4,74-5,76 рази [ВШ=8,89-24,  $p=\leq 0,045-0,001$ ], відповідно.

Таблиця 1

**Вміст ліпідних фракцій та глікованого гемоглобіну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 залежно від алельного стану гена *Apo-B (Ins/Del)***

Показники	Контроль	Генотипи гена <i>Apo-B</i> у хворих		
		<i>InsIns</i>	<i>InsDel</i>	<i>DelDel</i>
ЗХС, ммоль/л	3,87±0,37	5,22±0,53 $p=0,041$	5,47±0,45 $p=0,008$	5,60±0,33 $p=0,008$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,10±0,45	2,66±0,61	3,24±0,51 $p=0,048$	4,56±0,17 $p<0,001$ $p_{InsIns}=0,023$ $p_{InsDel}=0,049$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	2,08±0,16	1,14±0,21 $p=0,007$	1,36±0,23 $p=0,014$	1,17±0,20 $p=0,008$
ТГ, ммоль/л	0,76±0,09	2,44±0,65 $p=0,014$	2,12±0,58 $p=0,025$	2,53±0,38 $p=0,003$
ІА, абс. од.	0,90±0,22	4,81±1,09 $p=0,008$	3,81±0,60 $p=0,003$	4,41±1,21 $p=0,007$
НbA1C, %	5,50±0,38	10,33±0,71 $p=0,001$	10,63±0,75 $p=0,001$	10,70±0,30 $p<0,001$

Примітки:  $p$  – вірогідність різниць показників із групою контролю;  $p_{InsIns}$  – вірогідність різниць показників із носіями *InsIns*-генотипу;  $p_{InsDel}$  – вірогідність різниць показників із носіями *InsDel*-генотипу.

Шостий розділ «Особливості оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та цитокінового профілю у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2» присвячений вивченню показників оксидативного стресу та запалення. Достовірно зростала концентрація МДА плазми ( $p<0,05$ ) та МДА еритроцитів ( $p<0,05$ ) у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2, що може засвідчувати залучення не тільки ПЗ, але й вісцеральної жирової тканини, що підтверджується виявленими кореляційними зв'язками між МДА еритроцитів та ЗХС ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ), МДА еритроцитів та ХС ЛПВЩ ( $r=-0,57$ ,  $p<0,05$ ), МДА плазми та ХС ЛПНЩ ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ). Аналіз отриманих результатів засвідчив, що у всіх пацієнтів достовірно знижується вміст ГЛ-SH у крові у хворих I-ї групи в 1,63 раза ( $p<0,05$ ), у II-ї та III-ї груп - у 1,95 та 2,79 рази ( $p<0,05$ ) відповідно нижчі порівняно з групою ПЗО ( $p<0,05$ ). Можливо, достовірне зниження вмісту ГЛ-SH у крові пацієнтів III-ї групи порівняно з I-ю групою в 1,7 рази ( $p<0,05$ ) за коморбідності перебігу є проявом вираженішого пригнічення активності глутатіонової ланки АОЗ і наслідком збільшеного споживання ГЛ-SH за умов надмірної активації процесів ліпопероксидації, що підтверджується кореляційними зв'язками між МДА

плазми та ГЛ-SH ( $r=-0,52$ ,  $p<0,05$ ) та атерогенної дисліпідемії, на вплив якої вказують виявлені кореляційні зв'язки між ГЛ-SH та ХС ЛПНЩ ( $r=-0,54$ ,  $p<0,05$ ), ТГ ( $r=-0,69$ ,  $p<0,05$ ) і ІА ( $r=-0,65$ ,  $p<0,05$ ). Активність ГЛ-Px та ГЛ-ST у крові зростала відносно показників у ПЗО з вірогідним максимальним підвищенням у хворих III-ї групи у 2,04 раза ( $p<0,05$ ) та 1,62 раза ( $p<0,05$ ) відповідно. Щодо показників запалення, то найвищі рівні ФНП- $\alpha$  виявлені у хворих III-ї групи – у 1,89 ( $p<0,05$ ) та 1,32 раза ( $p<0,05$ ) відповідно до показників I-ї та II-ї клінічних груп. Також виявлено сильний кореляційний зв'язок між Г-ST та ФНП- $\alpha$  ( $r=0,74$ ,  $p<0,05$ ), який підтверджує залежність інтенсивності запального процесу від оксидативного стресу. Найвищий рівень СРБ виявлено за наявності поєданого перебігу ХП із ожирінням та ЦД типу 2, що у 5,5 раза ( $p<0,05$ ) більше, ніж у хворих на ізольований ХП. Системне низькоінтенсивне запалення, особливо за умов атерогенної дисліпідемії та гіперінсулінемії, підтверджується сильним кореляційним зв'язком між показниками СРБ та ІРІ у пацієнтів II-ї групи ( $r=0,94$ ,  $p<0,05$ ).

Аналізуючи результати, отримані при визначенні лептину, встановлено, що у хворих III-ї групи показники лептину були вірогідно вищими у 12,4 раза ( $p<0,05$ ), у 3,2 раза ( $p<0,05$ ) та у 2,04 раза ( $p<0,05$ ) порівняно з ПЗО, хворими I-ї та II-ї груп відповідно. Отримані дані можна пояснити тим, що лептин бере участь у процесах перебігу системного хронічного запалення та порушенні ліпідного спектру крові, розвитку та прогресуванні ІР.

Щодо показників резистину, то рівень даного показника вірогідно підвищувався у пацієнтів I-ї групи у 1,8 раза ( $p<0,05$ ), II-ї групи – у 2,6 раза ( $p<0,05$ ), III-ї групи – у 4,02 раза ( $p<0,05$ ) порівняно з ПЗО. Максимальним виявився рівень резистину у III-й групі хворих і склав  $16,66\pm 1,74$  нг/мл, що у 2,2 раза ( $p<0,05$ ) більше, ніж у I-й групі та у 1,5 рази ( $p<0,05$ ) більше, ніж у II-й групі хворих. Згідно з отриманими даними, резистин є зв'язуючою ланкою між ожирінням, запаленням та атеросклерозом, що підтверджується встановленими кореляційними зв'язками між показниками резистину з ТГ ( $r= 0,58$ ,  $p<0,05$ ) та Г-SH ( $r= - 0,77$ ,  $p<0,05$ ). У проведеному нами дослідженні було встановлено значне зниження показників адипонектину. Зниження адипонектину було значнішим у пацієнтів із поєднаним перебігом ХП з ожирінням та ЦД типу 2 ( $4,5\pm 0,31$  нг/мл), що достовірно нижче, ніж за ізольованого ХП та ХП , поєданого з ЦД типу 2 у 1,25 ( $p<0,05$ ) та 1,4 раза ( $p<0,05$ ) відповідно. Регуляторна роль цього гормону жирової тканини у вуглеводному обміні та підтримці запалення підтверджується встановленими високими кореляційними зв'язками між показниками адипонектину з ІРІ ( $r= - 0,8$ ,  $p<0,05$ ) та СРБ ( $r= - 0,85$ ,  $p<0,05$ ).

*Сьомий розділ «Клінічне та патогенетичне обґрунтування застосування комбінації симвастатину з езетимібом у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 з урахуванням Ins/Del поліморфізму гена Apo-B» демонструє результати оцінки запропонованої терапевтичної схеми для лікування ХП, поєданого з ожирінням та ЦД типу 2. Оскільки корекція дисліпідемії при ЦД типу 2 статинами не завжди є*

задовільною, а подвоєння добової дози знижує ХС ЛПНЩ лише на 6 %, було запропоновано додатково блокувати абсорбцію екзогенного холестерину у кишечнику езетимібом. Курс базової терапії ХП у поєднанні з ЦД типу 2 та ожирінням тривав протягом 2 місяців. Фіксовану комбінацію симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг (ІІІ А група) призначали по одній таблетці одноразово після вечері впродовж 2 місяців. Ефективність гіполіпідемічної терапії із використанням езетиміб+симвастатин оцінювали у порівнянні з терапією аторвастатином 20 мг (ІІІ Б група) на тлі традиційної терапії впродовж такого самого терміну. Динаміку змін досліджуваних показників оцінювали до лікування та через 2 місяці після призначеної терапії.

Після проведеного лікування із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з інгібітором абсорбції холестерину, нами відмічено повне зникнення больових симптомів у 95 % хворих ІІІ А групи та у 85 % осіб ІІІ Б групи ( $p < 0,05$ ). Зменшення частоти диспепсичних проявів проявлялося зникненням блювання на 2-3 день, нудоти на 5-6 день після початку терапії у пацієнтів обох груп. Водночас, відрижка та метеоризм спостерігалася і після закінчення курсу лікування у 1 (5%) хворого ІІІ А групи та у 2 (10%) хворих ІІІ Б групи. Покращення апетиту відмічалось у 19 (95%) хворих ІІІ А групи та у 18 (90%) пацієнтів ІІІ Б групи. Основні клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності зникли до закінчення курсу лікування, окрім проявів гіповітамінозу у 1 (5%) осіб ІІІ А групи, 2 (10%) пацієнтів ІІІ Б групи та кашкоподібних випорожнень з жирним блиском у 1 (5%) обстежених ІІІ Б групи. За даними еластазного тесту, у хворих ІІІ А групи рівень фекальної еластази-1 збільшився на 10,9% ( $p < 0,05$ ), у хворих ІІІ Б групи – на 7 % ( $p < 0,05$ ).

Показники ліпідограми при включенні до курсового лікування комбінації симвастатин + езетиміб істотно поліпшились порівняно з групою хворих, де лікування проводили із застосуванням аторвастатину (рис.1, рис.2). Рівень ЗХС зменшився у зв'язку з лікуванням на 48 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з 18 % ( $p < 0,05$ ) при застосуванні аторвастатину, ХС ЛПНЩ- на 37 % ( $p < 0,05$ ) та 20 % ( $p < 0,05$ ), ТГ – на 26 % і 18 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Показник ХС ЛПВЩ збільшився на 34% у хворих ІІІ А групи ( $p < 0,05$ ) та на 22% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів ІІІ Б групи. Індекс атерогенності зменшився на 81 % ( $p < 0,05$ ) у хворих ІІІ А групи і лише на 41% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів ІІІ Б групи.

Оцінюючи показники вуглеводного обміну у динаміці проведеного лікування, було виявлено, що рівень глюкози зменшився у 1,35 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів ІІІ А групи та 1,49 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів ІІІ Б групи, ІРІ – у 2,24 ( $p < 0,05$ ) і 1,69 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно, індексу НОМА-ІР – у 3,07 ( $p < 0,05$ ) та 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно. Рівень СРБ знизився під впливом проведеної терапії у пацієнтів обох груп, у хворих ІІІ А – на 62,9 % ( $p < 0,05$ ), у обстежених ІІІ Б групи – на 52,5 % ( $p < 0,05$ ). Аналізуючи показники ПОЛ у динаміці проведеного лікування, було виявлено, що МДА в еритроцитах зменшився у хворих ІІІ А групи у 1,47 раза ( $p < 0,05$ ), а у хворих ІІІ Б групи – у 1,25 раза ( $p < 0,05$ ).

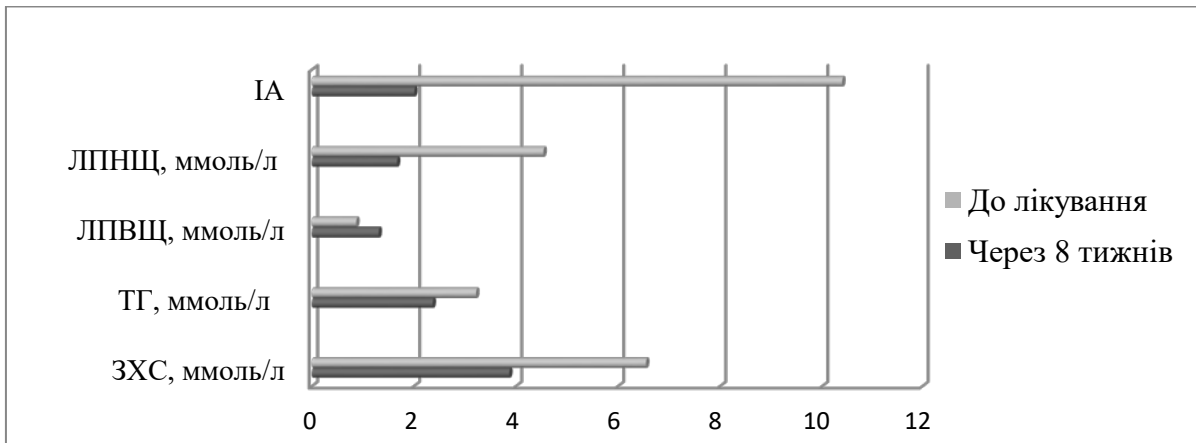


Рис. 1. Зміни показників ліпідного спектру крові у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 у динаміці лікування із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом.

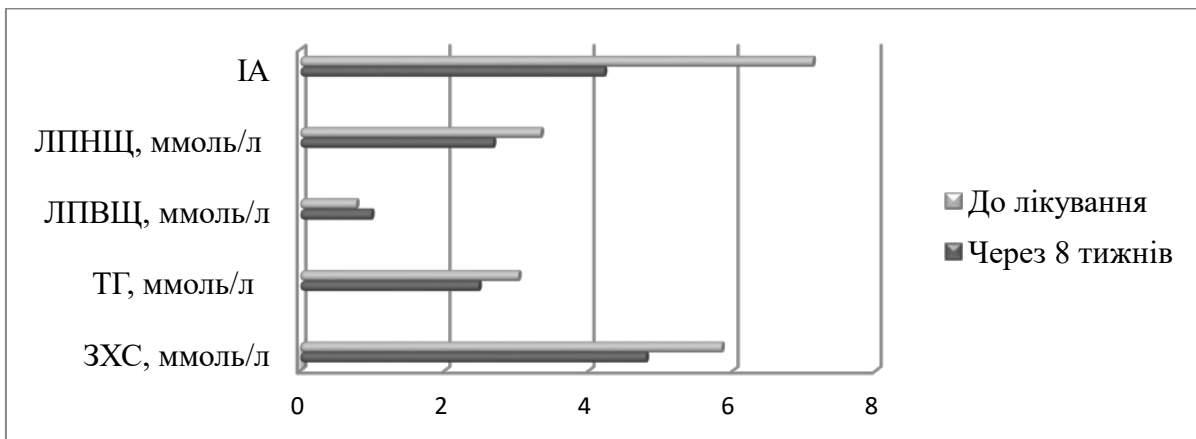


Рис. 2. Зміни показників ліпідного спектру крові у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 у динаміці лікування із застосуванням аторвастатину.

Оцінюючи динаміку показників системи АОЗ було встановлено, що рівень ГЛ-SH збільшився у 1,42 раза ( $p < 0,05$ ) у обстежених III А групи та в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) у обстежених III Б групи. У хворих III А групи показники ГЛ-Рх та ГЛ-ST знизилися у 1,53 ( $p > 0,05$ ) та 1,35 раза ( $p > 0,05$ ), у обстежених III Б групи – у 1,35 ( $p < 0,05$ ) і 1,32 раза ( $p < 0,05$ ).

Вміст ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та ІА після лікування вірогідно зменшився у всіх групах хворих ( $p < 0,05$ ), незалежно від генотипу гена *Apo – B* (у носіїв *Del-алеля* ефективніше знизився рівень ЗХС - у 1,7 раза ( $p > 0,05$ ), тоді як у носіїв *Ins-алеля* – ТГ – у 1,5 раза ( $p > 0,05$ ), ХС ЛПНЩ – у 2,9 раза ( $p > 0,05$ ) та ІА – у 5,1 раза ( $p > 0,05$ ). Рівень ХС ЛПВЩ підвищився в 1,6 раза в обох групах і не залежав від алельного стану гена *Apo – B*.

Через 2 місяці після початку терапії встановлено значне поліпшення показників ЯЖ за всіма шкалами симптомів опитувальника GSRs: показник диспепсичного синдрому зменшився у 2,24 рази у III А групі порівняно з 1,7 рази у III Б групі ( $p < 0,05$ ), показник абдомінального болю зменшився у 2,44

раза у хворих III А групи та у 1,53 раза у хворих III Б групи ( $p < 0,05$ ). Показники діарейного синдрому, синдрому закрєпів, рефлюкс – синдрому достовірно знизилися у 1,6 раза, 1,46 раза, 2,21 раза у обстежених III А групи та у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), 1,27 раза, 2,25 раза ( $p < 0,05$ ) у обстежених III Б групи відповідно. Шкала сумарного виміру зменшилася у хворих III А групи у 2,2 раза та у 1,35 раза у хворих III Б групи ( $p < 0,05$ ).

Отже, включення фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом до комплексного лікування хворих на ХП за поєднання з ожирінням та ЦД типу 2 впродовж двох місяців сприяло поліпшенню клінічної симптоматики, зниженню проявів запалення, ІР, інтенсивності ПОЛ, внормуванню показників ліпідного спектру крові та суттєво поліпшувало ЯЖ, що дозволило рекомендувати використання цієї комбінації препаратів у лікуванні таких хворих впродовж визначеного терміну.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове науково і теоретично обґрунтоване узагальнення результатів дослідження і науково-практичне вирішення актуальної задачі внутрішньої медицини – розкриття механізмів, зокрема генетичних, які залучаються у патогенез, клініку та лікування хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

1. Делеція функціональної ділянки ДНК гена аполіпопротеїну – В (rs17240441) трапляється серед хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 – у 10,20%, серед практично здорових – у 17,07% випадків. За характером алельного розподілу *Ins / Del* поліморфізму гена аполіпопротеїну – В домінує «дикий» *Ins*-алель над *Del*-алелем: у хворих – на 40,82% [ВШ=5,66, 95%ДІ=3,06-10,45,  $p < 0,001$ ], у здорових – на 21,96% [ВШ=2,44, 95%ДІ=1,30-4,57,  $p = 0,005$ ]. 51,02% хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, є носіями *InsIns*-генотипу гена аполіпопротеїну – В, що на 12,0% частіше, ніж у групі практично здорових осіб ( $\chi^2 = 3,95$ ,  $p = 0,047$ ).

2. Найбільш типовими симптомами хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, є абдомінальний біль (постійного характеру - у 71,4 %, приступоподібний – у 29,6 % хворих), диспепсичний синдром (метеоризм у 88,1 %, нудота – у 78,6 %, бурчання у животі – у 64,3 %, зниження апетиту – у 59,5% хворих) та прояви зовнішньосекреторної недостатності (панкреатичні проноси у 23,8%, кашкоподібні випорожнення з жирним блиском і залишками неперетравленої їжі – у 47,6% хворих). Аналізуючи частоту клінічної симптоматики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 залежно від поліморфних варіантів гена аполіпопротеїна- В встановлено, що у носіїв *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) вірогідно частіше (у 2,4 рази) спостерігалися кашкоподібні випорожнення з жирним блиском і залишками неперетравленої

їжі, що є проявом зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози і підтверджується нижчим рівнем фекальної еластази – 1 ( $p < 0,001$ ).

3. У хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, спостерігалася додаткова супутня патологія (ішемічна хвороба серця - у 39 (79,6%) хворих, хронічний некалькульозний холецистит – у 34 (69,4%) хворих, гіпертонічна хвороба – у 16 (32,7%) хворих, анемічний синдром – у 12 (24,5%) хворих. Встановлено високий ризик появи ішемічної хвороби серця в обстежених хворих незалежно від генотипів гена *Apo-B* [ВШ=11,14,  $p < 0,001$  і ВШ=30,33,  $p < 0,001$ ]. Наявність *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) підвищує ризик гіпертонічної хвороби у 3,75 раза [ВШ=5,71, 95% ДІ=1,07-30,63,  $p = 0,03$ ], анемічного синдрому – у 4,50 раза [ВШ=5,67, 95% ДІ=1,08-72,45,  $p = 0,043$ ], хронічного некалькульозного холециститу – у 2,69 раза [ВШ=7,71, 95% ДІ=2,16-27,50,  $p = 0,001$ ].

4. Перебіг хронічного панкреатиту за коморбідності із ожирінням та цукровим діабетом типу 2 супроводжується вірогідним підвищенням вмісту глюкози ( $p < 0,05$ ), імунореактивного інсуліну ( $p < 0,05$ ), індексу НОМА-IR ( $p < 0,05$ ), глікозильованого гемоглобіну ( $p < 0,05$ ) незалежно від генотипу гена аполіпропротеїну – В та атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові, особливо у носіїв *DelDel*-генотипу гена аполіпропротеїну – В: вміст холестеролу ліпопротеїнів низької щільності перевищував такий у носіїв *InsIns* та *InsDel* генотипів на 71,43% ( $p = 0,023$ ) і 40,74% ( $p = 0,049$ ) відповідно. За високого вмісту загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та триацилгліцеролів ризик коморбідності хронічного панкреатиту, ожиріння, цукрового діабету типу 2 зростає більш виражено у носіїв *InsIns*-генотипу, порівняно з носіями *Ins Del* та *DelDel* генотипів гена аполіпропротеїну – В: за високого вмісту загального холестеролу – у 4,48 раза [ВШ=8,91,  $p = 0,006$ ] і 1,85 раза [ВШ=3,56,  $p = 0,031$ ], за холестеролу ліпопротеїнів низької щільності – у 3,84 [ВШ=6,46,  $p = 0,019$ ] і 2,60 раза [ВШ=5,28,  $p = 0,007$ ], за високих триацилгліцеролів – у 4,74-5,76 раза [ВШ=8,89-24,0,  $p \leq 0,045-0,001$ ].

5. Хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, супроводжується оксидативним стресом (підвищенням вмісту малонового діальдегіду в плазмі та в еритроцитах, динітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру, зростанням активностей глутатіонпероксидази і глутатіонтрансферази на тлі зниження глутатіону відновленого), системним запаленням (підвищенням вмісту фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , С-реактивного білка у сироватці крові) та дисбалансом адипокінів (зростанням у сироватці крові рівня лептину (у 3,2 раза,  $p < 0,05$ ) та резистину (у 2,2 раза,  $p < 0,05$ ) із одночасним зниженням вмісту адипонектину у 1,8 раза, ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на хронічний панкреатит.

6. Застосування фіксованої комбінації симвастатину 20 мг із езетимібом 10 мг впродовж 2 місяців у комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, достовірно знижує рівні загального холестеролу на 48% ( $p < 0,05$ ), ліпопротеїнів низької щільності – на 37 % ( $p < 0,05$ ), триацилгліцеролів – на 26% ( $p < 0,05$ ),



індексу атерогенності - на 81% ( $p < 0,05$ ), підвищує рівні показників ліпопротеїнів високої щільності на 34% ( $p < 0,05$ ) і не залежить від алельного стану гена аполіпопротеїну – В. Застосування фіксованої комбінації симвастатину із езетимібом вірогідно знижує інсулінорезистентність та інтенсивність запалення (індекс НОМА-IR зменшується на 67,4% ( $p < 0,05$ ), рівні С-реактивного протеїну в сироватці крові – на 62,9% ( $p < 0,05$ ), зменшує зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози, що підтверджується збільшенням рівня фекальної еластази-1 на 10,9% ( $p < 0,05$ ) за одночасного покращання показників фізичного та психічного здоров'я опитувальника SF-36 та всіма шкалами показників опитувальника GSRS.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ранньої діагностики хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, рекомендується проводити комплексне обстеження з урахуванням активності прозапальних цитокінів (С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ ), адипоцитокінів (лептину, резистину, адипонектину), показників інсулінорезистентності (індексу НОМА-IR, імунореактивного інсуліну) та фекальної еластази-1.

2. Дослідження Ins/Del поліморфізму гена аполіпопротеїну – В є доцільним для встановлення ризику виникнення ожиріння та цукрового діабету типу 2 у хворих на хронічний панкреатит.

3. Для підвищення ефективності лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, доцільно призначати комплексну терапію з включенням фіксованої комбінації симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг 1 раз на добу впродовж 2 місяців.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

#### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ferfetska K.V., Fediv O.I., Sydoruk L.P. Polymorphism of gene apolipoprotein B in patients with chronic pancreatitis, combined with obesity and diabetes mellitus type 2. The Pharma Innovation. 2016. Vol. 5. Issue 8 (Part. A). P.1 – 3 (здобувач провела клінічні дослідження, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

2. Ферфецька К. В. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Буковинський медичний вісник. 2016. Т. 20, № 1(77). С.170 – 172 (здобувач провела обстеження хворих, клінічні дослідження, проаналізувала особливості перебігу та прогресування хронічного панкреатиту, оцінила і узагальнила результати, підготувала статтю до друку).

3. Ферфецька К. В., Федів О. І. Роль метаболічного синдрому в розвитку хронічного панкреатиту (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2013. Т. 17, № 2(66). С.175 – 179 (здобувач самостійно провела огляд та аналіз сучасної літератури, підготувала статтю до друку).

4. Ферфецька К. В., Федів О. І., Сидорчук Л. П. Вплив поліморфізму гена *APO-B* (RS 17240441) на продукцію ліпідних фракцій у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2016. Т. XV, №2 (56), ч.1. С. 175 – 180 (здобувач провела клінічні дослідження, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

5. Федів О. І., Ферфецька К. В. Хронічний панкреатит і адипокіни: патогенетичні зв'язки, вплив на запалення та інсулінорезистентність. Сучасна гастроентерологія. 2017. № 1(93). С. 43 – 47 (здобувач провела клінічні дослідження, статистичне обчислення, аналіз та узагальнення отриманих результатів, проаналізувала значення та роль дисбалансу адипокінів у прогресуванні хронічного панкреатиту, провела підготовку статті до друку).

6. Ferfetska K. V. Role of tumor Necrosis alpha and C- reactive protein in carbohydrate metabolism in chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes. The Unity of science. 2016. Vol.2. P. 131 – 135 (здобувач провела обстеження хворих, клінічні дослідження, проаналізувала особливості перебігу та прогресування хронічного панкреатиту, оцінила і узагальнила результати, підготувала статтю до друку).

7. Fediv O. I., Ferfetska K. V. Adiponectin and leptin Indices in Patients with chronic pancreatitis. Herald of Pancreatic Club. 2015. Vol. 1(26). P. 26 – 28 (здобувач провела клінічні дослідження, статистичне обчислення, аналіз та узагальнення отриманих результатів, проаналізувала значення та роль дисбалансу адипокінів у прогресуванні хронічного панкреатиту, провела підготовку статті до друку).

8. Ferfetska K. V. Evaluation of Efficacy of Using Fixed Combination of Simvastatin with Ezetimibe in Patients Suffering from Chronic Pancreatitis Combined with Obesity and Diabetes Type2. Herald of Pancreatic Club. 2016. Vol. 3(32). P. 68 – 72 (здобувач провела обстеження хворих, клінічні дослідження, проаналізувала особливості перебігу та прогресування хронічного панкреатиту, оцінила і узагальнила результати, підготувала статтю до друку).

#### **Опубліковані праці апробаційного характеру:**

9. Ферфецька К. В., Федів О. І. Показники вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Український журнал медицини, біології та спорту, 2015. № 2(2). С. 211 – 214 (здобувач провела клінічні дослідження, статистичне обчислення, аналіз та узагальнення отриманих результатів, проаналізувала значення та роль гіперглікемії, гіперінсулінемії у прогресуванні хронічного панкреатиту, провела підготовку статті до друку).

10. Ферфецька К. В., Федів О. І. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту за поєднання з ожирінням та цукровим діабетом 2 – го типу. Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 210-річчю з дня заснування ХНМУ та 75-ти річчю з дня народження професора В.М.

Хворостінки 11 вересня 2014 р. за ред. Л.В. Журавльової та ін. Харків, 2014. С. 144 (*здобувач самостійно провела огляд та аналіз сучасної літератури, провела статистичну обробку результатів, узагальнила отримані дані, оформила статтю до друку*).

11. Ферфецька К. В., Федів О. І. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту за поєднання з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Матеріали науково-практичної конференції «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» 14 – 15 квітня 2016 року. м.Чернівці, 2016. С. 123 – 125 (*здобувач провела обстеження хворих, клінічні дослідження, проаналізувала особливості перебігу та прогресування хронічного панкреатиту, оцінила і узагальнила результати, підготувала статтю до друку*).

12. Ferfetska K. V. Diagnostic value of calculating indices of insulin resistance HOMA-IR, QUICKI AND CARO in patients with chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes. Proceedings of the II nd International Scientific and Practical Conference "Modern Scientific Achievements and Their Practical Application (October 20-21, 2015, Dubai, UAE)". 2015. Vol.2, № 3(3). P. 65 – 68 (*здобувач провела обстеження хворих, клінічні дослідження, проаналізувала особливості перебігу та прогресування хронічного панкреатиту, значення та роль порушень вуглеводного обміну у обстежених хворих, оцінила і узагальнила результати, підготувала статтю до друку*).

13. Ферфецька К. В. Особливості пероксидного окиснення ліпідів та стан глутатіонової ланки антиоксидантного захисту у хворих на хронічний панкреатит із супутнім метаболічним синдромом. Міжнародний ендокринологічний журнал. Тези конференції «Актуальні питання клінічної ендокринології, імунології та алергології» (24-25 жовтня 2013 року, м. Чернівці). 2013. №6 (54). С.135 (*здобувач самостійно провела огляд та аналіз сучасної літератури, провела статистичну обробку результатів, узагальнила отримані дані, оформила тези до друку*).

14. Ферфецька К. В. Методи дослідження метаболічного синдрому. Матеріали 94-ї підсумкової наукової конференції професорсько – викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету 18,20,25 лютого 2013 року. м. Чернівці. 2013. С. 99 – 100 (*здобувач самостійно провела огляд та аналіз сучасної літератури, оформила тези до друку*).

15. Ферфецька К. В. Особливості ліпідного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з метаболічним синдромом. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». Чернівці, 2013. С.71 (*здобувач провела обстеження хворих, проаналізувала особливості ліпідограми у хворих на хронічний панкреатит, провела статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення результатів, підготувала тези до друку*).

16. Ферфецька К. В., Федів О. І. Роль адипоцитокінів у патогенезі хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько – викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету

13,15,20 лютого 2017 року. м. Чернівці, 2017. С. 113 (*здобувач провела клінічні дослідження, статистичне обчислення, аналіз та узагальнення отриманих результатів, проаналізувала значення та роль дисбалансу адипокінів у прогресуванні хронічного панкреатиту, провела підготовку статті до друку*).

17. Ферфецька К. В. Вплив фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом на порушення вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». Чернівці, 2017. С.78 (*здобувач провела клінічні дослідження, статистичне обчислення, аналіз та узагальнення отриманих результатів, проаналізувала ефективність гіполіпідемічної терапії у хворих на хронічний панкреатит, підготувала тези до друку*).

18. Коваль Р. О., Ферфецька К. В. Особливості адипокінового профілю у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». Чернівці, 2017. С.71 (*здобувач провела обстеження хворих, клінічні дослідження, проаналізувала особливості адипокінового профілю хворих на хронічний панкреатит, провела статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення результатів, підготувала тези до друку*).

#### **Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати дослідження:**

19. Федів О.І., Ферфецька К. В. Патент України на корисну модель Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з цукровим діабетом та ожирінням №111221 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00, А61Р 1/18 (2006.01). № заяви у 2016 03070; заявл. 25.03.2016; опубл. 10.11.2016, Бюл. № 21 (*здобувач є співавтором ідеї, провела обстеження хворих, клінічні дослідження, проаналізувала особливості метаболічних змін у прогресуванні хронічного панкреатиту, оцінку і узагальнення результатів, формулювання висновків, підготувала патент до друку*).

20. Ферфецька К. В., Федів О. І. Раціоналізаторська пропозиція №3/16 від 13.01.2016 р. Спосіб ранньої діагностики прогресування і обтяження перебігу хронічного панкреатиту із супутнім ожирінням та цукровим діабетом типу 2 (*здобувач провела клінічні дослідження, статистичне обчислення, аналіз та узагальнення отриманих результатів, провела підготовку раціоналізаторської пропозиції до друку*).

21. Ферфецька К. В., Федів О. І. Раціоналізаторська пропозиція №94/16 від 06.09.2016 р. Спосіб лікування хронічного панкреатиту із супутнім цукровим діабетом типу 2 та ожирінням (*здобувач провела клінічні дослідження, статистичне обчислення, аналіз та узагальнення отриманих результатів, провела підготовку раціоналізаторської пропозиції до друку*).

22. Ферфецька К. В., Федів О. І. Раціоналізаторська пропозиція №95/16 від 06.09.2016 р. Спосіб ранньої діагностики хронічного панкреатиту із супутнім цукровим діабетом типу 2 та ожирінням з урахуванням поліморфізму гена Apo-B (*здобувач провела клінічні дослідження, статистичне обчислення,*

аналіз та узагальнення отриманих результатів, провела підготовку раціоналізаторської пропозиції до друку).

## АНОТАЦІЯ

Ферфецька К. В. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням поліморфізму генів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби. – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Ужгород, 2017.

Дисертація присвячена вивченню клінічних особливостей та механізмів розвитку хронічного панкреатиту (ХП), поєданого з ожирінням і цукровим діабетом (ЦД) типу 2 залежно від інсерційно-делеційного (*Ins/Del*) поліморфізму гена аполіпопротеїну – В (*Apo-B*) та підвищенню ефективності лікування даного захворювання з урахуванням порушень у ліпідному обміні.

Визначено частоту делеції функціональної зони гена *Apo-B* у хворих на ХП, поєданий з ожирінням та ЦД типу 2. Проаналізовано частоту клінічної симптоматики ХП залежно від поліморфних варіантів гена *Apo-B*.

Уточнено дані щодо підвищення вмісту глюкози, імунореактивного інсуліну, індексу НОМА-ІР, глікозильованого гемоглобіну та атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові хворих на ХП, поєданий з ожирінням та ЦД типу 2 залежно від генотипів гена *Apo-B* та вперше встановлено ризик ХП, ожиріння та ЦД типу 2 за високого вмісту атерогенних ліпідних фракцій.

Уточнено наукові дані щодо дисбалансу адипоцитокінів (зростання лептину, резистину та зниження вмісту адипонектину) у хворих на ХП, поєданий з ожирінням та ЦД типу 2.

Вперше обґрунтовано доцільність включення до базисної терапії хворих на ХП, поєданий з ожирінням та ЦД типу 2 комбінації симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг, що сприяло зниженню рівня холестеролу ліпопротеїнів низької щільності до 50 %, триацилгліцеролів – на 26 %, індексу атерогенності – на 81 % та підвищенню рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності на 34 % незалежно від алельного стану гена *Apo-B*. Показано, що використання фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у комплексному лікуванні хворих на ХП, поєданий з ожирінням та ЦД типу 2 (за терміну лікування впродовж 2-х місяців) ефективніше, ніж застосування аторвастатину 20 мг у комплексній терапії, знижує інсулінорезистентність та інтенсивність запалення (індекс НОМА-ІР зменшується на 67,4 % ( $p < 0,05$ ), рівні С-реактивного білка – на 62,9 % ( $p < 0,05$ ), зменшує зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози, що підтверджується збільшенням рівня фекальної еластази-1 на 10,9% ( $p < 0,05$ ). Доведено, що включення до базисної терапії хворих на ХП, поєданий з ожирінням та ЦД типу 2 комбінації симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг, супроводжується підвищенням показників фізичного та психічного здоров'я за опитувальником

SF-36 і зниженням показників за всіма шкалами симптомів за опитувальником GSRS.

### АННОТАЦІЯ

*Ферфецкая Е. В.* Клинико-патогенетические особенности и лечение хронического панкреатита, сочетанного с ожирением и сахарным диабетом 2 типа с учетом полиморфизма генов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02. - внутренние болезни. – Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Ужгород, 2017.

Диссертация посвящена изучению клинических особенностей и механизмов развития хронического панкреатита (ХП), сочетанного с ожирением и сахарным диабетом (СД) 2 типа в зависимости от инсерционно-делеционного (Ins/Del) полиморфизма гена аполипопротеина - В (*Apo-B*) и повышению эффективности лечения данного заболевания с учетом нарушений в липидном обмене.

Определена частота делеции функциональной зоны гена *Apo-B* у больных ХП, сочетанным с ожирением и СД типа 2. Проанализирована частота клинической симптоматики ХП в зависимости от полиморфных вариантов гена *Apo - B*.

Уточнены данные по повышению содержания глюкозы, иммунореактивного инсулина, индекса НОМА-IR, гликозилированного гемоглобина и атерогенных липидных фракций в плазме крови больных ХП, сочетанного с ожирением и СД 2 типа в зависимости от генотипов гена *Apo - B* и впервые установлен риск ХП, ожирения и СД типа 2 при высоком содержании атерогенных липидных фракций.

Уточнены научные данные о дисбалансе адипоцитокинов (рост лептина, резистина и снижение содержания адипонектина) у больных ХП, сочетанным с ожирением и СД типа 2.

Впервые обоснована целесообразность включения в базисную терапию больных ХП, сочетанным с ожирением и СД типа 2 комбинации симвастатина 20 мг с эзетимибом 10 мг, что способствовало снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности до 50%, триацилглицеролов - на 26%, индекса атерогенности - на 81% и повышению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на 34% независимо от аллельного состояния гена *Apo-B*. Показано, что использование фиксированной комбинации симвастатина с эзетимибом в комплексном лечении больных ХП, сочетанным с ожирением и СД типа 2 (при лечении в течении 2-х месяцев) эффективнее, чем применение аторвастатина 20 мг в комплексной терапии, снижает инсулинорезистентность и интенсивность воспаления (индекс НОМА-IR уменьшается на 67,4% ( $p < 0,05$ ), уровни С-реактивного белка - на 62,9% ( $p < 0,05$ ), уменьшает внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы, что подтверждается увеличением уровня фекальной эластазы-1 на 10,9% ( $p < 0,05$ ). Доказано, что включение в базисную терапию больных ХП,

сочетанным с ожирением и СД типа 2 комбинации симвастатина 20 мг с эзетимибом 10 мг, сопровождается повышением показателей физического и психического здоровья по опроснику SF-36 и снижением показателей по всем шкалам симптомов по опроснику GSRS.

## SUMMARY

*Ferfetska KV.* Clinical and pathogenetic features and treatment of chronic pancreatitis, combined with obesity and type 2 diabetes, taking into account genes polymorphism. - Manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences by specialty 14.01.02 - internal diseases - SHEE "Uzhhorod National University", Uzhgorod, 2017.

The dissertation is devoted to the study of clinical features and mechanisms about the development of chronic pancreatitis (CP) associated with obesity and type 2 diabetes depending on the insertion-deletion (Ins / Del) polymorphism of the apolipoprotein B gene (Apo-B) and to improve the treatment efficacy of this disease in the context of lipid metabolism disorders.

The frequency of deletion of the functional zone of the apolipoprotein - B gene in patients with chronic pancreatitis, combined with obesity and type 2 diabetes has been determined. The frequency of clinical symptoms of CP depending on polymorphous variants of the Apo - B gene has been analyzed.

The data on increasing the content of glucose, IRI, HOMA-IR, HbA1C and atherogenic lipid fractions in blood plasma of patients with CP, combined with obesity and type 2 diabetes depending on genotypes of the Apo-B gene were determined, and for the first time the risk of CP, obesity and CD-type 2 for high content of atherogenic lipid fractions were set.

The scientific data on the imbalance of adipocytokines (growth of leptin, resistin and decrease in the content of adiponectin) in patients with CP combined with obesity and type 2 diabetes have been refined.

For the first time, the feasibility of inclusion in the baseline therapy of patients with chronic pancreatitis, combined with obesity and type 2 diabetes of combination of simvastatin 20 mg and ezetimib 10 mg, contributed to a decrease in LDL cholesterol level by 50%, TG - by 26%, IA - in 81% and an increase in HDL cholesterol level by 34%, regardless of the alleline state of the apolipoprotein gene - B. It has been shown that the use of the fixed combination of simvastatin with ezetimibe in the complex treatment of patients with CP, combined with obesity and type 2 diabetes (for treatment duration of 2 months) more effective than atorvastatin 20 mg in combination therapy, reduces insulin resistance and inflammation intensity (the HOMA-IR index decreases by 67,4% ( $p < 0,05$ ), C-reactive protein levels - by 62,9% ( $p < 0,05$ ) reduces the external secretion of pancreatic insufficiency, which is confirmed by an increase in the level of fecal elastase-1 by 10,9% ( $p < 0,05$ ). It has been proved that inclusion in the baseline therapy of patients with chronic pancreatitis, combined with obesity and type-2 diabetes combinations of simvastatin 20 mg and ezetimib 10 mg, is accompanied by an increase in the physical and mental

health indicators by the questionnaire SF-36 and a decrease in indicators for all scales of symptoms by the GSRS questionnaire.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГЛ-SH	–	відновлений глутатіон
ГЛ-Px	–	глутатіонпероксидаза
ГЛ-ST	–	глутатіон – S – трансфераза
ЗХС	–	загальний холестерол
ІА	–	індекс атерогенності
ІР	–	інсулінорезистентність
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів
СРБ	–	С – реактивний білок
ТГ	–	триацилгліцероли
ФНП – $\alpha$	–	фактор некрозу пухлин- $\alpha$
ХП	–	хронічний панкреатит
ХС ЛПВЩ	–	холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ	–	холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ЦД	–	цукровий діабет
Апо-В	–	аполіпопротеїн В
Ins/Del	–	інсерційно-делеційний