

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Сасик Галина Михайлівна

УДК 616.37-002-036.12-06:616.379-008.64-085.838.9/-085.821

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ
З ВИКОРИСТАННЯМ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ЗАСОБІВ,
СХІДНИЦЬКИХ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД І РЕФЛЕКСОТЕРАПІЇ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Сасик Г. М.

Науковий керівник: Бабінець Лілія Степанівна, доктор медичних наук,
професор

Ужгород – 2021

АНОТАЦІЯ

Сасик Г. М. Оптимізація комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з цукровим діабетом з використанням медикаментозних засобів, східницьких мінеральних вод і рефлексотерапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

Метою дослідження було підвищення ефективності комплексного лікування і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу шляхом додаткового використання у протокольній терапії сублінгвальної форми адеметіоніну, східницьких питних мінеральних вод і акупресури та їхнього наукового обґрунтування за динамікою показників клінічного перебігу, якості життя і параметрів функціональної спроможності підшлункової залози, запалення, ендотоксикозу, перекисного окиснення ліпідів, ферментних і неферментних систем антиоксидантного захисту, кінінового обміну і протеолізу, білкового і ліпідного статусу, мікробіоценозу товстої кишки.

У дослідженні прийняло участь 137 пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП) поза загостренням, який у 112 випадках перебігав у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), а 25 хворих мали ізольований ХП для вивчення ускладнювального впливу ЦД2 типу. Групи дослідження були співставними за віком, статтю, тривалістю і комплексом лікування основного захворювання на попередніх етапах. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, що були репрезентативні групам дослідження за віком, статтю і соціальним статусом. Середній вік пацієнтів - $(49,33 \pm 11,54)$ років. Переважали особи молодого і середнього віку за класифікацією ВООЗ (31,0 % і 33,0 %), що свідчить про медико-соціальну значимість дослідження. Середній вік хворих на ХП із супутнім ЦД2 типу – $(55,18 \pm 7,33)$ років. Середня тривалість ХП -

(10,05±0,83) років, а середня тривалість коморбідності ХП і ЦД2 типу - (8,93±0,60) років. Відмічалось переважання жінок над чоловіками (54,5 % і 45,5 %), найбільшу частину (72,4 %) складали пацієнти працездатного віку – до 65 років включно.

Пацієнти були досліджені шляхом виконання комплексу стандартизованих загальноклінічних, біохімічних, імуноферментних, антропометричних, медико-соціологічних, інструментальних методик. Верифікація діагнозу ХП – за клініко-статистичною класифікацією ДУ «НДІ гастроентерології НАМН України», 2003 р., і за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медикотехнологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті», а діагнозу ЦД2 типу - за Наказом МОЗ України від № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу». Структурний стан ПЗ оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД); екскреторну функцію – за визначенням фекальної α -еластази методом ІФА за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1- ELISA; інкреторну функцію - за рівнем глюкози в крові натще за глюкозооксидазним методом, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) методом іонообмінної хроматографії на біохімічному напіваавтоматі Humalyzer 2000, для оцінки інсулінорезистентності (ІР) - індекс ІР НОМА-ІР (мала модель гомеостазу) за формулою D.R. Matthews і співав.; біохімічні дослідження - на аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди) наборами фірми Coultronics (Франція) за загальноприйнятими методиками; клініко-анамнестичні – для оцінки клінічних проявів ХП із ЦД2 типу; антропометричні – для оцінки пулу білків та запасу жиру – індекс маси тіла (ІМТ), обвід м'язів плеча (ОМП), шкірно-жирова складка над трицепсом (ШЖСТ); біохімічні – для оцінки стану ККС та ЕІ у хворих на ХП із ЦД – протеолітична активність плазми (ПРА), калікреїн (КК), прекалікреїн (ПКК), α_1 -інгібітор протеїназ (α_1 -ІП), α_2 -макроглобулін (α_2 -МГ), активність кінінази, середні молекули при фотокolorиметруванні на довжині

хвилі 254 нм (MCM1) та 280 нм (MCM2), циркулюючі імунні комплекси (ЦК); медико-соціологічні – для визначення параметрів якості життя (ЯЖ) за міжнародними опитувальниками GSRS і SF-36. Отримані показники були опрацьовані статистично за допомогою програмного середовища «STATISTICA».

На підставі проведеного дослідження визначили особливості клінічної симптоматики при поєднаному перебігу ХП і ЦД2 типу: при коморбідності ХП і ЦД2 типу достовірно менша кількість пацієнтів мала больовий синдром стосовно таких з ізольованим ХП (79,5 % проти 92,0 %), частішими були закрепи (50,0 % проти 20,0 %), астено-невротичний синдром (98,2 % і 64,0 %), синдром вегетативних розладів (97,3 % і 72,5 %), різноспрямовані зміни апетиту (88,4 % і 20,0 %), констатували більшу схильність до надлишку маси (42,0 % пацієнтів із надлишком маси тіла проти 8,0 %; 23,2 % пацієнтів з ожирінням при відсутності таких при ХП), поглиблення екскреторної недостатності ПЗ від легкого до середнього ступеня тяжкості (за вмістом фекальної α -еластази – відповідно $(110,35 \pm 1,81)$ мкг/г проти $(159,56 \pm 4,15)$ мкг/г), більш високий вміст HbA1c при коморбідності проти ізольованого ХП $((7,71 \pm 0,16)\%$ проти $(5,66 \pm 0,10)\%$), глюкози - відповідно $((8,89 \pm 0,33)$ ммоль/л проти $(5,27 \pm 0,11)$ ммоль/л), рівня індексу НОМА - $3,29 \pm 0,07$ проти $1,63 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), поглиблення структурних змін за бальним УЗ-показником $(6,25 \pm 0,67)$ бала проти $(3,89 \pm 0,78)$ бала). Доведено зниження ЯЖ пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу стосовно таких з ізольованим ХП за міжнародним опитувальником GSRS сумарно на 20,8 %, за шкалами SF-36, окрім шкали інтенсивності болю, сумарно за фізичним компонентом і психічним компонентами - на 28,5 % і 24,6 % відповідно ($p < 0,0001$).

Констатовано ускладнювальний вплив ЦД2 типу на ЗСН ПЗ при ХП через посилення гіпоксії (збільшення сили кореляцій між гемоглобіном і фекальною α -еластазою хворих на ізольований ХП і ХП у поєднанні із ЦД2 типу відповідно $r=0,477$ і $r=0,501$, $p < 0,05$), глибини запалення за рівнем СРП (встановлені кореляції між СРП і фекальною α -еластазою відповідно $r=-0,423$ і

$r=-0,565$, $p<0,05$); змін стану печінки (встановлені кореляції між білірубіном і фекальною α -еластазою відповідно $r=-0,341$ і $r=-0,517$, $p<0,05$); зниження інкреторної функції ПЗ і зростання інсулінорезистентності (збільшення сили кореляцій між рівнями HbA1c і білірубіном відповідно $r=0,433$ і $r=0,612$, $p<0,05$); через посилення порушення білкового обміну при супутньому ЦД2 типу (зменшення альбуміну на 22,5 %, вищі рівні глобулінів (за вмістом γ -глобуліну - на 15,1 % ($p<0,05$)); через достовірну вищу активацію калікреїн-кінінової системи, загального та специфічного протеолізу, ендотоксикозу і перекисного окиснення ліпідів (сумарно на 23,8 %, $p<0,05$), ослаблення ферментної ланки АОЗ сумарно на 14,1 % і неферментної – сумарно на 27,6 %, $p<0,05$, глибше виснаження системи комплементу - на 13,7 %; поглиблення дисбіозу товстої кишки (ДБК I-II ст. у 72,0 % пацієнтів з ХП проти 84,8 % таких із ХП із ЦД2 типу при поглибленні ступеня ДБК в 1,83 рази, $p<0,0001$).

Наступним етапом було дослідження лікувальних програм. Група з 30 пацієнтів з ХП і ЦД2 типу отримувала протокольне лікування (ПЛ) протягом одного місяця - нормалізація способу життя, поради щодо харчування, фермент панкреатин в адекватній дозі (25-40 ОД ліпази) під час їжі при ЗСНПЗ, інгібітор протонної помпи (пантопразол по 40 мг), спазмолітик (мебеверин) та\або прокінетик (мотиліум) – у режимі «за вимогою», метформін по 1000 мг двічі на день. Базовими компонентами ПЛ були амбулаторний режим, режим харчування згідно із наказом МОЗ України від 29.10.2013р. № 931. Було запропоновано включити до протокольного лікування 27 коморбідних пацієнтів сублінгвального адеметіоніну по 400 мг 2 рази на добу за 30-60 хв до прийому їжі, утримуючи під язиком не менше 15-20 хв - до повного розчинення місячним курсом. Було доведено, що це призвело до посилення ефективності ПЛ за корекцією абдомінального болю - на 8,2 %, диспепсії - на 17,8 %, закрепу – на 7,4 %, проносу – на 12,9 %, астено-невротичного - на 21,5 %, алергічного – на 15,9 %, вегетативного – на 20,1 % ($p<0,05$); за зменшенням індексу маси тіла - на 9,5 % ($p<0,05$)), оптимізацією ліпідограми (сумарно на 15,5 %), за відновленням стану ПЗ (за підвищенням вмісту фекальної α -

еластази - на 14,5 %, зниженням глюкози – на 5,6 % і глікозильованого гемоглобіну – на 4,51 %, індексу НОМА - на 18,8 %, бального УЗ-показника структури ПЗ – на 40,8 % ($p < 0,05$); за зменшенням запалення за СРП – на 12,8 % ($p < 0,05$) і покращенням стану печінки (за вмістом білірубину – на 27,5 % та ін.), за нормалізацією протеїнограми ($p < 0,05$); за кращим ефектом щодо параметрів калікреїн-кінінової системи і протеолізу (сумарно на 13,4 %), корекції ендотоксикозу і ПОЛ (сумарно на 22,0 %, $p < 0,05$); більш значимого посилення системи ферментних (сумарно на 10,9 %) і неферментних антиоксидантів (сумарно на 26,3 %, $p < 0,05$); за кращою корекцією ДБК; за кращою динамікою параметрів опитувальників GSRS (сумарно на 13,7 %, $p < 0,01$) і SF-36 ($p < 0,001$). Таким чином, за рахунок метаболічної, антиоксидантної, протизапальної і детоксикаційної активності сублінгвального адеметіоніну були досягнуті позитивні ефекти при відновному комплексному лікуванні коморбідних хворих з ХП і ЦД2 типу, що довело не тільки гепатотропну, але й панкреатотропну дієвість даного лікарського засобу.

Однак відновлювальне лікування пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу повинно бути етапним, безперервним і з обов'язковим залученням немедикаментозних засобів для «відпочинку» ПЗ і печінки від надлишку медикаментів і для посилення ефективності лікування. Сформували групу з 30 пацієнтів, які, окрім ПЛ і адеметіоніну, приймали курс ПМВ східницького родовища на курорті Трускавець-Східниця за запропонованою методикою (ПМВ «Нафтуся» (1-2 дні) по 2,5-5,0 мл/кг маси тіла з переходом по мірі адаптації до оптимальної дози 9,0-10,0 мл/кг маси тіла, підігріта до 37-40°C, на три прийоми в день за 60 хв до їжі; через 60 хв після їжі - ПМВ джерела 2С (содова) з високим вмістом гідрокарбонатів, що гальмують секрецію ПЗ, по 2,5-5,0 мл/кг маси тіла з переходом по мірі адаптації до оптимальної дози 9,0-12,0 мл/кг маси тіла, підігріта до 37-40°C, на три прийоми в день. Курс лікування - 14 днів. За динамікою отриманих даних довели дієвість включення курсу ПМВ до ПЛ ХП і ЦД2 типу за достовірним посиленням ефекту щодо корекції проносів, закріпив і больового синдрому ($p < 0,05$); оптимізації жирового і

соматичного білкового обміну (за зменшенням ІМТ - на 6,1 %, тригліцеридів - на 44,3 %, коефіцієнту атерогенності - на 17,5 %, збільшенням ОМП - на 5,4 % ($p < 0,05$); функціонального і структурного стану ПЗ (за підвищенням вмісту фекальної α -еластази - на 6,8 %, зниженням вмісту глюкози - на 26,5 %, глікозильованого гемоглобіну - на 24,8 %, бального УЗ-показника структури ПЗ - на 48,6 % ($p < 0,05$); на зниження глибини запалення і функціонального стану печінки (за вмістом лейкоцитів - на 7,4 %, ШОЕ - на 42,4 %, СРП - на 37,9 % ($p < 0,05$), вмістом білірубину - на 15,9 % та ін.); зменшенням диспротеїнемії із збільшенням альбуміно-глобулінового коефіцієнта на 41,7 %; за впливом на систему протеолізу, особливо специфічного (за зниженням вмісту ПРА- на 12,5 %, КК - у 2,3 рази, вмісту α_1 -ІІ - на 10,7 %, також більш значимим збільшенням вмісту ПКК - 8,9 %, активності кінінази-ІІ - на 22,3 %, $p < 0,05$); за зниженням ендотоксикозу й оксидативного стресу (сумарно на 20,56 %), а також за посиленням АОЗ ферментних (сумарно на 5,8 %) і неферментних систем (сумарно на 6,4 %, $p < 0,01$) і компонентів системи комплементу (на 8,4 %). Довели, що ПМВ не порушують стан МФТК, а сприяють нормалізації її: збільшилась кількість біфідобактерій у рамках одного порядку, зменшилась кількість лактозонегативних штамів на один порядок, стафілококів і грибків - на два порядки, УПМ - на три порядки, гемолітичних кишечних паличок - на один порядок стосовно ПЛ+АМ ($p < 0,05$); довели, що включення ПМВ сприяло покращенню якості життя за опитувальниками GSRS (сумарно на 32,14 %) і SF-36 за фізичною (сумарно на 46,5 %) і психічною (сумарно на 18,5 %) компонентами ($p < 0,001$).

Для вивчення дієвості АП сформували група з 25 пацієнтів, які додатково до ПЛ+АМ+ПМВ отримали курс АП за розробленою авторами схемою і рецептурою на основі рекомендацій київської (Є.Л. Мачерет та ін.) і пекінської шкіл РТ (Конг Лін) із 11 сеансів. Було доведено, що включення до медикаментозної терапії із ПМВ курсу АП посилює ефективність щодо корекції клінічних синдромів сумарно на 12,3 %, ліпідограми (за коефіцієнтом атерогенності на 36,5 %, $p < 0,05$); функціональної спроможності ПЗ і

29,3 %, зниженням вмісту глюкози – на 11,7 %, глікозильованого гемоглобіну – на 33,7 %, індексу НОМА - на 65,6 %, бального УЗ-показника структури ПЗ – на 9,9 % ($p < 0,05$); щодо зниження глибини запалення (за ШОЕ – на 37,0 %, за СРП – на 12,8 % ($p < 0,05$)) і покращення стану печінки (за зниженням вмісту білірубину – на 19,4 %, підвищенням гемоглобіну – на 9,0 %, загального білка – на 17,8 %), щодо зменшення диспротеїнемії із збільшенням альбуміноглобулінового коефіцієнта на 34,4 %, $p < 0,05$; щодо оптимізації кінінового обміну і протеолізу (за більш значимим зниженням вмісту ПРА - на 9,7 %, КК – у 3,3 рази, вмісту α_1 -ІІ - на 7,1 %, збільшенням вмісту ПКК – на 16,3 %, активності кінінази-ІІ – на 7,8 %, $p < 0,05$); щодо зниження ендотоксикозу й оксидативного стресу (сумарно на 35,1 %) і посилення АОЗ ферментних (сумарно на 4,0 %) і неферментних (сумарно на 20,9 %) систем і комплементу (на 36,4 %); встановлено, що включення АП сприяло збільшенню лактобактерій на порядок, сприяло повній елімінації гемолітичних мікроорганізмів, а також покращенню всіх параметрів бактеріограми ($p < 0,05$); доведено, що включення акупресури посилило ефективність комбінованої програми медикаментів і курсу ПМВ за покращенням якості життя за GSRS - сумарно на 28,38 % ($p < 0,001$) і за фізичною (сумарно на 55,6 %) і психічною (сумарно на 21,8 %) компонентами SF-36 ($p < 0,001$). Таким чином, дослідження призвело до теоретичного узагальнення і вирішення науково-практичне завдання підвищення ефективності амбулаторного лікування і реабілітації пацієнтів з коморбідним перебігом ХП і ЦД2 типу шляхом додаткового включення до ПЛ сублінгвального адеметіоніну, курсу ПМВ східницького родовища і акупресури із науковим обґрунтуванням запропонованих лікувальних програм за динамікою комплексу клінічних і лабораторно-інструментальних патогенетичних параметрів.

Основні положення і висновки дисертаційної роботи висвітлено у 23 наукових публікаціях, серед яких 14 статей, 12 з яких у наукових фахових виданнях (3 статті в іноземних журналах, з них 2 - у виданнях, що містяться в SCOPUS WebSciens); 7 ; 2

Результати дисертації впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України (Центру первинної медичної допомоги м. Тернополя, ТЗОВ ГКК «Карпати» (м. Трускавець, Львівська обл.), ФОП Піляк М.Я., ГОК "ТуСтань" смт.Східниця, "Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака" Закарпатської обласної ради, КНП"Тернопільська комунальна міська лікарня № 2", викладацький процес у ТНМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, а також у ДВНЗ "Ужгородський національний університет" .

Ключові слова: хронічний панкреатит, цукровий діабет 2 типу, коморбідність хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу, питні мінеральні води східницького родовища, сублінгвальн таблетки адеметіоніну, акупресура, комплексне лікування і реабілітація.

ANNOTATION

Sasyk H. M. Optimization of patients with chronic pancreatitis in combination with diabetes mellitus complex treatment with the drugs using, skhidnytsia mineral waters and reflexotherapy. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a doctor of philosophy degree on a specialty 222 - Medicine (Internal diseases). - I. Ya. Gorbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

The aim of the study was to increase the effectiveness of comprehensive treatment and rehabilitation of patients with chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes mellitus by additional use in protocol therapy of sublingual form of ademethionine, skhidnytsia drinking mineral water and acupressure and their scientific substantiation on the dynamics of quality of life, functional capacity of the pancreas, inflammation, endotoxycosis, lipid peroxidation, enzymatic and non-enzymatic systems of antioxidant protection, kinin metabolism and proteolysis, protein and lipid status, microbiocenosis of the colon.

The study included 137 patients with chronic exacerbation of chronic pancreatitis (CP), which in 112 cases was combined with type 2 diabetes mellitus (DM2), and 25 patients had isolated CP to study the complicating effects of diabetes. The study groups were comparable in age, sex, duration and treatment of the underlying disease in the previous stages. The control group consisted of 30 healthy individuals who were representative of the study groups by age, sex and social status. The average age of patients was (49.33 ± 11.54) years. Young and middle-aged people according to the WHO classification prevailed (31.0% and 33.0%), which indicates the medical and social significance of the study. The average age of patients with CP with concomitant DM2 - (55.18 ± 7.33) years. The average duration of CP is (10.05 ± 0.83) years, and the average duration of comorbidity of CP and DM2 is (8.93 ± 0.60) years. The predominance of women over men (54.5% and 45.5%) was noted, the largest part (72.4%) were patients of working age - up to 65 years.

Patients were studied by performing a set of standardized general clinical, biochemical, enzyme-linked immunosorbent assays, anthropometric, medico-sociological, instrumental techniques. Verification of the diagnosis of CP - according to the clinic-statistical classification of the State Institution "Research Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 2003, and according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 10.09.2014 № 638 "On approval and implementation of medical and technological documents for the standardization of medical care for chronic pancreatitis", and the diagnosis of diabetes mellitus² - by the Order of the Ministry of Health of Ukraine from № 1118 from 21.12.2012 "On approval and implementation of medical and technological documents for the standardization of medical care for type 2 diabetes". The structural state of the software was assessed using ultrasound (ultrasound); excretory function - by determination of fecal α -elastase by ELISA using standard sets of BIOSERV ELASTASE 1-ELISA; incretory function - by the level of fasting glucose in the blood by glucose oxidase method, glycosylated hemoglobin (HbA1c) by ion exchange chromatography on a biochemical semiautomatic device Humalyzer 2000, to assess insulin resistance (small model) (IPOM model) IP-index D. Matthews and

oth.; biochemical studies - on the analyzer Vitalab Flexor-2000 (Netherlands) with kits from Coultronics (France) according to conventional methods; clinical and anamnestic - to assess the clinical manifestations of CP with diabetes mellitus²; anthropometric - to assess the protein pool and fat reserve - body mass index (BMI), shoulder muscle circumference (SMC), skin and fat fold over the triceps (SFT); biochemical - to assess the state of KKS and EI in patients with CP with diabetes - proteolytic activity of plasma (PRA), kallikrein (KK), prekallikrein (PAC), α 1-proteinase inhibitor (α 1-IP), α 2-macroglobulin (α 2-MG), kininase activity, medium molecules during photolorimetry at a wavelength of 254 nm (MSM1) and 280 nm (MSM2), circulating immune complexes (CIC); medico-sociological - to determine the parameters of quality of life (QOL) according to the international questionnaires GSRs and SF-36. The obtained indicators were statistically processed using the software environment "STATISTICA".

Based on the study, we determined the features of clinical symptoms in the combined course of CP and DM²: with comorbidity of CP and DM² significantly less patients had pain in relation to those with isolated CP (79.5% vs. 92.0%), constipation was more frequent (50.0% vs. 20.0%), astheno-neurotic syndrome (98.2% and 64.0%), autonomic syndrome (97.3% and 72.5%), multidirectional changes in appetite (88.4% and 20.0%), found a greater tendency to overweight (42.0% of overweight patients versus 8.0%; 23.2% of obese patients in the absence of such in CP), deepening of pancreas excretory insufficiency from mild to moderate severity (for the content of fecal α -elastase - respectively $(110.35 \pm 1.81) \mu\text{g} / \text{g}$ against $(159.56 \pm 4.15) \mu\text{g} / \text{g}$), a higher content of HbA_{1c} in comorbidity against isolated CP ($71 \pm 0.16\%$ against $(5.66 \pm 0.10)\%$), glucose - respectively $(8.89 \pm 0.33) \text{mmol} / \text{l}$ against $(5.27 \pm 0.11) \text{mmol} / \text{l}$), the level of the HOMA index is 3.29 ± 0.07 against 1.63 ± 0.09 ($p < 0.05$), deepening of structural changes on the ultrasound score (6.25 ± 0.67) points against (3.89 ± 0.78) points). The decrease in QOL of patients with comorbidity of CP and DM² compared to those with isolated CP on the international GSRs questionnaire by a total of 20.8%, on the SF-36 scales, except for the pain intensity scale, in total on the physical component and mental

components - by 28.5% and 24.6%, respectively ($p < 0.0001$).

Complicating effect of DM2 on excretory failure of pancreas at CP due to increased hypoxia (increased correlation between hemoglobin and fecal α -elastase in patients with isolated CP and CP in combination with DM2 ($r = 0.477$ and $r = 0.501$, $p < 0.05$, respectively) inflammation at the level of CRP (established correlations between CRP and fecal α -elastase, respectively, $r = -0,423$ and $r = -0,565$, $p < 0,05$); changes in the liver (established correlations between bilirubin and fecal α -elastase, respectively, $r = -0,341$ and $r = -0,517$, $p < 0,05$); decrease in incretory function of the pancreas and increase in insulin resistance (increase in the strength of correlations between HbA1c and bilirubin levels, respectively $r = 0.433$ and $r = 0.612$, $p < 0.05$); due to increased protein metabolism in concomitant diabetes mellitus (decrease in albumin by 22.5%, higher levels of globulins (in terms of γ -globulin content - by 15.1% ($p < 0.05$); due to significantly higher activation of the kallikrein-kinin system, total and specific proteolysis, endotoxicosis and lipid peroxidation (total by 23.8%, $p < 0.05$), weakening of the enzyme link of the AOP by a total of 14.1% and non-enzymatic - by a total of 27.6%, $p < 0.05$, deeper depletion of the complement system - by 13.7%; deepening of colonic dysbiosis (DBC I-II st. in 72.0% of patients with CP versus 84.8% of those with CP with diabetes mellitus with a deepening of the degree of DBC in 1.83 times, $p < 0.0001$).

The next step was to treatment programs study. A group of 30 patients with CP and DM2 received protocol treatment (PT) for one month - normalization of lifestyle, dietary advice, the enzyme pancreatin in an adequate dose (25-40 U of lipase) during a meal, proton pump inhibitor (pantoprazole 40 mg), antispasmodic (mebeverine) and / or prokinetic (motilium) - on demand, metformin 1000 mg twice daily. The basic components of the PT were the outpatient regime, the diet in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 29.10.2013. № 931. It was proposed to include in the protocol treatment of 27 comorbid patients sublingual ademethionine 400 mg 2 times a day for 30-60 minutes before meals, holding under the tongue for at least 15-20 minutes - until complete dissolution of the monthly course. It was proved that this led to an increase in the effectiveness of PL for the correction of abdominal

pain - by 8.2%, dyspepsia - by 17.8%, constipation - by 7.4%, diarrhea - by 12.9%, astheno-neurotic - by 21.5%, allergic - by 15.9%, vegetative - by 20.1% ($p < 0.05$); by reducing the body mass index - by 9.5% ($p < 0.05$), by optimizing the lipid profile (by a total of 15.5%), by restoring the state of the pancreas (by increasing the content of fecal α -elastase - by 14.5%, decrease in glucose - by 5.6% and glycosylated hemoglobin - by 4.51%, HOMA index - by 18.8%, ultrasound score of the structure of the pancreas - by 40.8% ($p < 0.05$), by reducing inflammation for CRP - by 12.8% ($p < 0.05$) and improvement of the liver (by bilirubin content - by 27.5%, etc.), by normalization of the proteinogram ($p < 0.05$), by the best effect on the parameters kallikrein-kinin system and proteolysis (total by 13.4%), correction of endotoxemia and LPO (total by 22.0%, $p < 0.05$), more significant strengthening of the system of enzymatic (total 10.9%) and non-enzymatic antioxidants (total by 26.3%, $p < 0.05$), according to the best correction of DBC, according to the best dynamics of the parameters of the questionnaires GSRS (total by 13.7%, $p < 0.01$) and SF-36 ($p < 0.001$).

Thus, due to the metabolic, antioxidant, anti-inflammatory and detoxifying activity of sublingual ademetionine, positive effects were achieved in the restorative complex treatment of comorbid patients with CP and DM2, which proved not only hepatotropic but also pancreatotropic efficacy of this drug.

However, rehabilitation treatment of patients with comorbidity of CP and DM2 should be staged, continuous and with the mandatory involvement of non-drugs to "rest" the pancreas and liver from excess medication and to enhance the effectiveness of treatment. Formed a group of 30 patients who, in addition to PL and ademetionine, took a course of DMW Skhidnytsia deposit in the resort of Truskavets-Skhidnytsia according to the proposed method (DMW "Naftusya" (1-2 days) 2.5-5.0 ml / kg body weight with the transition as it adapts to the optimal dose of 9.0-10.0 ml / kg body weight, heated to 37-40 ° C, for three receptions a day for 60 minutes before food; 60 min after a meal - DMW source 2C (soda) with a high content of hydrocarbons that inhibit the secretion of pancreas, 2.5-5.0 ml / kg body weight with the transition as it adapts to the optimal dose of 9.0-12.0 ml / kg body

weight, heated to 37-40 ° C, three times a day. Course of treatment - 14 days. According to the dynamics of the obtained data, the effectiveness of the inclusion of DMW in PL CP and DM2 was proved by a significant increase in the effect on the correction of diarrhea, constipation and pain ($p < 0.05$); optimization of fat and somatic protein metabolism (by reducing BMI - by 6.1%, triglycerides - by 44.3 %, the coefficient of atherogenicity - by 17.5%, an increase in SMC - by 5.4% ($p < 0,05$), the functional and structural state of the pancreas (by increasing the content of fecal α -elastase - by 6.8%, reducing the content of glucose - by 26.5%, glycosylated hemoglobin - by 24.8%, the score of the ultrasound index of the pancreas structure - by 48.6% ($p < 0.05$); to reduce the depth of inflammation and functional status of the liver (by leukocyte content - by 7.4%, SER - by 42.4%, CRP - by 37.9% ($p < 0.05$), bilirubin content - by 15.9% etc.); decrease in dysproteinemia with an increase in albumin-globulin ratio by 41.7%; by the effect on the proteolysis system, especially specific (by reducing the content of PRA - by 12.5%, KK - 2.3 times, the content of $\alpha 1$ -IP - by 10.7%, as well as a more significant increase in the content of PAC - 8.9% , kininase-II activity - by 22.3%, $p < 0,05$); by reducing endotoxemia and oxidative stress (total by 20.56%), as well as by strengthening the AOS of enzyme (total 5.8%) and non-enzyme systems (total 6.4%, $p < 0.01$) and components of the complement system (at 8.4%). It was proved that DMW does not disturb the state of MFC, but contributes to its normalization: the number of bifidobacteria within one order increased, the number of lactose-negative strains decreased by one order, staphylococci and fungi - by two orders, UPM - by three orders, hemolytic *Escherichia coli* - by one order. the order of PL + AM ($p < 0,05$); proved that the inclusion of DMW contributed to the improvement of quality of life according to the GSRQ questionnaires (32.14% in total) and SF-36 for physical (46.5% total) and mental (18.5% total) components ($p < 0.001$).

To study the effectiveness of AP, a group of 25 patients was formed, who in addition to PL + AM + DMW received a course of AP according to the scheme and recipe developed by the authors based on the recommendations of Kyiv (E. L. Macheret and others) and Beijing schools of RT (Kong Lin) 11 sessions. It was

proved that the inclusion in the drug therapy with DMW course of AP increased the effectiveness in the correction of clinical syndromes by a total of 12.3%, lipid profile (atherogenic factor by 36.5%, $p < 0.05$); functional capacity of the software and restoration of its structure (by increasing the content of fecal α -elastase - by 29.3%, reducing the content of glucose - by 11.7%, glycosylated hemoglobin - by 33.7%, HOMA index - by 65.6%, score of the ultrasound index of the structure of the software - by 9.9% ($p < 0.05$), to reduce the depth of inflammation (for ESR - by 37.0%, for PSA - by 12.8% ($p < 0.05$)) and improving the condition of the liver (by reducing the content of bilirubin - by 19.4%, increasing hemoglobin - by 9.0%, total protein - by 17.8%), to reduce dysproteinemia with an increase in albumin-globulin ratio by 34.4%, $p < 0.05$, on the optimization of kinin metabolism and proteolysis (with a more significant decrease in the content of ballast - by 9.7%, QC - 3.3 times, the content of α 1-IP - by 7.1%, an increase in the content of PAC - by 16.3%, kininase-II activity - by 7.8%, $p < 0.05$), to reduce endotoxemia and oxidative stress (a total of 35.1%) and increase enzyme AOP (a total of 4.0%) and non-enzymatic (20.9% in total) systems and complement tu (at 36.4%); it was found that the inclusion of AP contributed to an increase in lactobacilli by an order of magnitude, contributed to the complete elimination of hemolytic microorganisms, as well as the improvement of all parameters of the bacteriogram ($p < 0,05$); It is proved that the inclusion of acupressure increased the effectiveness of the combined medication program and DMW to improve the quality of life for GSRS - a total of 28.38% ($p < 0.001$) and physical (55.6%) and mental (21.8 %) components of SF-36 ($p < 0.001$). Thus, the study led to a theoretical generalization and solution of the scientific and practical problem of improving the effectiveness of outpatient treatment and rehabilitation of patients with comorbid CP and DM2 by additional inclusion in the sublingual ademetionine PL, the course of clinical and laboratory-instrumental pathogenetic parameters.

The main provisions and conclusions of the dissertation are covered in 23 scientific publications, including 14 articles, 12 of which are in scientific journals (3

articles in foreign journals, 2 of them - in publications contained in the SCOPUS database); 7 abstracts in the materials of scientific and practical conferences; 2 sections in scientific and educational manuals

The results of the dissertation are implemented in the practice of medical and preventive institutions of Ukraine (Primary medical care center of Ternopil, Karpaty Hotel- Rezort Complex Limited Liability Company (HRC LTD "Karpaty") (Truskavets, Lviv region), FOP Pilyak M.Y. GOK "TuStan" Skhidnytsia," Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andriy Novak" Transcarpathian Regional Hospital, KNP "Ternopil Municipal City Hospital №2", the teaching process in I. Ya. Gorbachevsky TNMU of Health Ministry of Ukraine, as well as in State University "Uzhhorod National University" .

Key words: chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, comorbidity of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus, drinking mineral waters of the Skhidnytsia deposit, ademethionine sublingual tablets, acupressure, complex treatment and rehabilitation.

Список власних публікацій здобувачки:

Статті у фахових виданнях:

1. Babinets LS, Shevchenko NA, Sasyk NM, Zemlyak OS. Research of lipid exchange diffusion of medium-age patients with chronic pancreatitis with diabetes mellitus. *J Educ Health Sport*. 2017;11:309-18.
2. Бабінець ЛС, Редьква ОВ, Сасик ГМ. Ефективність рефлексотерапії у комплексній реабілітації хворих на цукровий діабет. *Сімейна медицина*. 2017;6(74):33-7.
3. Бабінець ЛС, Захарчук УМ, Підручна СР, Шевченко НО, Сасик ГМ, Земляк ОС, Адамів ГВ. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту у коморбідності із цукровим діабетом (калікреїн-кініновий дисбаланс і ендотоксикоз). *Сімейна медицина*. 2018;1(75):91-4.
4. Бабінець ЛС, Шевченко НО, Сасик ГМ, Земляк СО. Дисліпідемія та чинники її прогресування при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету. *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2018;1(33):44-9.
5. Бабінець ЛС, Палихата МВ, Сасик ГМ. Можливості комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит на етапі первинної медичної допомоги (огляд літератури). *Вестник Клуба панкреатологов*. 2018;2(39):4-11.
6. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність Східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. *Вестник Клуба панкреатологов*. 2019;4:34-8.
7. Babinets LS, Halabitska IM, Borovyk IO, Redkva OV, Sasyk NM. The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis. *Wiad Lek. (Warsaw, Poland: 1960)*. 2020; 73(10):2238-40.
8. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Укр. терапевт. журн*. 2020;2:37-42.

9. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Аналіз функціональної спроможності підшлункової залози при коморбідності хронічного панкреатиту з цукровим діабетом 2-го типу. *Сімейна медицина*. 2020;5-6(91-92):47-50.

10. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Клінічні й патогенетичні аспекти застосування акупресури в комплексній реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Gastroenterologia*. 2020;54(3):140-5.

11. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність питних мінеральних вод і акупресури у комплексній корекції клінічного перебігу коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу. *Фітотерапія*. 2020;4:10-5.

12. Babinets LS, Sasyk HM, Halabitska IM, Mykuliak VR. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice. *Acta Balneologia*. 2021;1(163):33-7.

Статті у наукових періодичних виданнях:

13. Бабінець ЛС, Редьква ОВ, Сасик ГМ. Програма комплексної реабілітації хворих на цукровий діабет із застосуванням голкорексфлексотерапії. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2018;15-16(436-437):18-9.

14. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Застосування східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2019;4(449):69.

15. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. В: *Хронічний панкреатит і коморбідні стани: наук.-метод. посіб.* Бабінець ЛС, ред. Чугалі: Нат Агро; 2019, с. 249-54; 272.

16. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Антиоксидантний захист при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу в амбулаторній практиці. В: *Актуальні аспекти вищої медичної освіти за фахом*

«Загальна практика-сімейна медицина»: навч.-наук. посіб. Бабінець ЛС, ред. Тернопіль : Осадца Ю. В. 2021;652:385-6.

Тези:

17. Бабінець ЛС, Сасик ГМ, Земляк ОС. Оцінка ендотоксикозу при коморбідності хронічного панкреатиту та цукрового діабету. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю *«Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці»*; 2018 груд 5; Київ. Київ; 2018, с. 6-7.

18. Бабінець ЛС, Кицай КЮ, Сасик ГМ, Грималюк НВ. Стан соматичного пулу білка як маркер трофологічного статусу при хронічному панкреатиті, поєднаному з ожирінням. *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2018;2(34):235-7.

19. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність комплексної програми реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. В: Матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф. присвяченої 165-річчю від дня народження І. Я. Горбачевського *«Здобутки клінічної та експериментальної медицини»*; 2019 черв 13; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 7.

20. Бабінець ЛС, Земляк ОС, Сасик ГМ. Порухення калікреїн-кінінової системи у хворих з хронічним панкреатитом в коморбідності з цукровим діабетом. В: Papers of the 11th International Scientific Conference *“Science progress in European countries: new concepts and modern solutions”*; 2019 Dec 20; Stuttgart. Stuttgart, Germany; 2019, с. 328-32.

21. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Застосування Східницьких питних мінеральних вод для корекції дисбіозу при хронічному панкреатиті у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф. *«Здобутки клінічної та експериментальної медицини»*; 2020 черв 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 7.

22. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Реабілітаційні можливості оптимізації якості життя пацієнтів при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. *«Сучасні аспекти*

діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів»; 2020 жовт 8–9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 7-8.

23. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Стан ферментних і неферментних антиоксидантів при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу на етапі реабілітації. В: Зб. тез наук.-практ. конф. з міжнар. участю *«VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»*; 2020 лист 26–27; Київ. Київ: ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»; 2020, с. 96.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У КОМОРБІДНОСТІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ЗАСОБІВ, СХІДНИЦЬКИХ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД І РЕФЛЕКСОТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	40
1.1 Вибрані аспекти епідеміології, етіології, патогенезу, клініки і протокольного лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.....	40
1.2 Сучасні дані щодо використання адеметіоніну у гастроентерологічній і загальнолікарській практиці	52
1.3 Актуальні підходи до використання питних мінеральних вод і акупресури у комплексному лікуванні і реабілітації хворих з поєднанням ХП і ЦД2.....	55
 РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	 73
2.1 Клінічна характеристика пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.....	73
2.2 Характеристика використаних методів і методик дослідження.....	85
2.2.1 Критерії верифікації діагнозів та оцінки клінічного перебігу ХП і ЦД2 у пацієнтів дослідженого контингенту.....	85
2.2.2 Методики оцінки функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів.....	91
2.2.3 Методики лабораторних досліджень.....	93
2.2.4 Методики визначення антропометричних параметрів.....	95
2.2.5 Оцінка показників ендогенної інтоксикації, перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантного захисту.....	95
2.2.6 Методики визначення й оцінки показників загального і специфічного протеолізу.....	98

2.2.7	Методики дослідження й оцінки мікробіоценозу товстої кишки..	99
2.2.8	Методика оцінки якості життя пацієнтів з ХП і ЦД2.....	101
2.2.9	Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	102
2.3	Характеристика лікувальних програм.....	104

РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У КОМОРБІДНОСТІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ.107

3.1	Особливості клінічного перебігу ХП у хворих із супутнім ЦД2.....	107
3.2	Патогенетичні особливості коморбідного перебігу ХП із супутнім цукровим діабетом 2 типу.....	116
3.3	Порівняльний аналіз параметрів якості життя пацієнтів з ХП в залежності від наявності супутнього ЦД2 за міжнародними опитувальниками GSRS і SF-36.....	138

РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВКЛЮЧЕННЯ АДЕМЕТІОНІНУ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У КОМОРБІДНОСТІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ.148

4.1	Аналіз впливу додаткового включення курсу адеметіоніну до комплексної терапії ХП у поєднанні із ЦД2 на клінічний стан пацієнтів.....	148
4.2	Порівняння динаміки параметрів патогенетичних синдромів коморбідного перебігу ХП із супутнім цукровим діабетом 2 типу під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну.....	155
4.3	Порівняльний аналіз динаміки параметрів якості життя пацієнтів з коморбідним перебігом ХП із ЦД2 типу за міжнародними опитувальниками GSRS і SF-36 під впливом комплексів лікування ПЛ і ПЛ із включенням адеметіоніну.....	164

РОЗДІЛ 5 КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВКЛЮЧЕННЯ КУРСУ СХІДНИЦЬКИХ ПИТНИХ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД І АКУПРЕСУРИ ДО КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	172
5.1 Порівняльний аналіз впливу додаткового включення курсу питних мінеральних вод і акупресури до комплексної терапії ХП у поєднанні із ЦД2 на клінічний стан пацієнтів.....	172
5.2 Порівняльний аналіз ефективності включення немедикаментозних методик до протокольного лікування за впливом на параметри патогенетичних синдромів при коморбідному перебігу ХП із супутнім цукровим діабетом 2 типу.....	181
5.3 Порівняльний аналіз динаміки параметрів якості життя пацієнтів з коморбідним перебігом ХП із ЦД2 за міжнародними опитувальниками GSRS і SF-36 під впливом комплексів лікування з включенням питних мінеральних вод і акупресури.....	193
ВИСНОВКИ	201
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	206
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	208
Додатки.....	235

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

α_1 -ІП	-	α_1 -інгібітор протеїназ;
α_2 -МГ	-	α_2 -макроглобулін;
АлАТ	-	аланінамінотрансфераза;
АМ	-	адеметіонін;
АОЗ	-	антиоксидантний захист;
АП	-	акупресура;
АсАТ	-	аспартатамінотрансфераза;
ВНС	-	вегетативна нервова система;
ГВ	-	глутатіон вільний;
ГГТ	-	гама-гмутамілтранспептидаза;
ДБК	-	дисбіоз товстої кишки;
ЕІ	-	ендогенна інтоксикація;
ЖКХ	-	жовчнокам'яна хвороба;
ЗСН	-	зовнішньосекреторна недостатність;
ЗХС	-	загальний холестерин;
ІЕІ	-	індекс ендогенної ієтоксикації;
ІМТ	-	індекс маси тіла;
ІР	-	інсулінорезистентність;
КА	-	коефіцієнт атерогенності;
КК	-	калікреїн;
ККС	-	калікреїн-кінінова система;
ЛПВГ	-	ліпопротеїди високої густини;
ЛПДНГ	-	ліпопротеїди дуже низької густини;
ЛПНГ	-	ліпопротеїдинизької густини;
ЛФ	-	лужна фосфатаза;
МА	-	малоновий альдегід;
МСМ1	-	молекули середньої маси при довжині хвилі 254 нм;
МСМ2	-	молекули середньої маси при довжині хвилі 280 нм;
МФТК	-	мікрофлора товстої кишки;

ОМП	-	окружність м'язів плеча;
ОП	-	окружність плеча;
ОТ	-	окружність талії;
ПЗ	-	підшлункова залоза;
ПКК	-	прекалікреїн;
ПЛ	-	протокольне лікування;
ПМВ	-	питна мінеральна вода;
ПРА	-	протеолітична активність плазми;
СОД	-	супероксиддисмутаза;
СРП	-	С-реактивний протеїн;
ТН	-	трофологічна недостатність;
ТС	-	трофологічний статус;
УЗД	-	ультразвукове дослідження;
УПМ	-	умовнопатогенні мікроорганізми ;
ХП	-	хронічний панкреатид;
ЦД2	-	цукровий діабет 2 типу;
ЦК	-	циркулюючі імунні комплекси;
ЦП	-	церулоплазмін;
ШЖСТ	-	шкірно-жирова складка над тріцепсом;
ШОЕ	-	швидкість осідання еритроцитів;
ШКТ	-	шлунково-кишковий тракт ;
ЯЖ	-	якість життя;
АР	-	шкала абдомінального болю опитувальника GSRS;
ВР	-	шкала інтенсивності болю;
CS	-	шкала закрепу опитувальника GSRS;

ШКТ	- шлунково-кишковий тракт;
ЯЖ	- якість життя;
AP	- шкала абдомінального болю опитувальника GSRS;
BP	- шкала інтенсивності болю;
CS	- шкала закрєпу опитувальника GSRS;
C _{H50}	- система комплементу;
DS	- шкала діареї опитувальника GSRS;
GH	- шкала загального стану здоров'я;
GSRS	- спеціалізований опитувальник гастроентерологічного хворого;
HbA1c	- глікозильований гемоглобін;
IS	- шкала диспепсії опитувальника GSRS;
RP	- шкала фізичного функціонування;
RE	- шкала емоційного здоров'я;
PF	- шкала рольового функціонування;
RS	- шкала гастрального рефлюксу опитувальника GSRS;
SF	- шкала соціального функціонування;
SF-36	- загальний опитувальник якості життя;
VT	- шкала життєвої активності.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Станом на сьогодні дослідження коморбідних станів є одним з актуальних напрямків розвитку медичної науки і практики. Це пов'язано із значним переважанням пацієнтів із поєднаним перебігом найбільш розповсюджених і соціально значимих хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів [4, 36, 47, 54, 252]. Причиною є також і те, що коморбідність потребує вивчення взаємопов'язаних і часто ускладнювальних патогенетичних ланок обох патологій, можливості сумісного призначення медикаментозних і немедикаментозних засобів, а також урахування вірогідного взаємовпливу на прогноз життя та якості життя таких пацієнтів [54, 59, 106, 249].

Серед захворювань, які часто поєднуються, призводячи та сприяючи виникненню одне одного, потребують розробки плану діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів, а також мають негативний вплив на формування ускладнень є хронічний панкреатит (ХП) і цукровий діабет 2 типу (ЦД2) [41, 48, 49, 54, 101, 128].

Не зважаючи на достатню кількість досліджень вітчизняних і зарубіжних вчених, дотепер залишаються нез'ясованими питання діагностики, лікування та реабілітації хворих на ХП із супутнім цукровим діабетом (ЦД), що являє глобальну проблему людства [56, 65, 70]. В Україні за останні тридцять років захворюваність на ХП зросла більш ніж удвічі, причому захворюваність на ХП у нашій країні в 3-4 рази вища, ніж в Європі, а кількість хворих досягла відмітки 880 тис. [88, 254]. В Європі середній рівень захворюваності ХП складає 4-8 випадків на 100 тис. населення на рік, а поширеність – 20-200 випадків. В Україні рівень захворюваності патологією ПЗ станом на 2012 р. склав 226 випадків на 100 тис. населення, а поширеність – 2471 на 100 тис. [52, 173]. За останні 20 років показники захворюваності і розповсюдженості ХП зросли на 49,9 % і 71,3 % відповідно [255]. Хворі на ХП складають 25 % серед усіх осіб, які звертаються до гастроентерологів амбулаторної ланки в Україні; в спеціалізованих стаціонарах ці пацієнти займають 9-12 % ліжок [89, 99]. Таку

ультразвукового або комп'ютерного дослідження, зловживанням алкоголем, що є однією з основних причин розвитку ХП, розповсюдженістю вірусної інфекції (цитомегаловірус, вірус Епштейн-Барр, вітряної віспи тощо) і нераціональним харчуванням [174, 183].

Є доведеним, що майже у 40 % пацієнтів на ХП виникає екзокринна недостатність органу, а в 50 % - цукровий діабет [6, 130, 136]. Серед хворих на ХП у 30 % випадків розвиваються ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної зони, тромбоз у системі портальної вени, стеноз холедоха або дванадцятипалої кишки тощо) із летальністю до 5,1 % [42, 49, 139, 142, 220].

В Україні також стрімко відбувається зростання кількості хворих на ЦД, яка перевищує відмітку у два млн осіб, а з урахуванням латентного ЦД і наявної прихованої інсулінорезистентності (ІР) - становить, за даними деяких авторів, до п'яти млн. осіб. За оцінкою експертів ВООЗ, у світі прогнозується приріст числа хворих, що страждають на ЦД, до 300 млн [138, 147]. Актуальність оцінки функціональної спроможності підшлункової залози (ПЗ) при коморбідності ХП і ЦД2 типу є беззаперечною. Зокрема, не до кінця вивчений взаємозв'язок між екзокринною та ендокринною функціями ПЗ у таких пацієнтів [42]. Хоча відомо, що основою ендокринних порушень при ХП є морфологічні особливості розташування островців серед ацинарної тканини, а не ізольовано від неї, що сприяє забезпеченню взаємодії між екзо- і ендокринними клітинами ПЗ [160, 190]. У зв'язку з особливостями кровопостачання ПЗ виділяють інсулоацинарну судинну систему. У ПЗ кровотік спрямований від островців до екзокринної тканини, що є однією з основ функціональної взаємодії між ендо- та екзокринною тканинами, тобто гормони ПЗ впливають на її зовнішню секрецію і навпаки [177, 248]. Крім того, зміни у ПЗ хворих на ХП з ЦД2 типу часто відбуваються на тлі

2 [164, 212].

рецидивування та прогресування, характеризується поступовим заміщенням ацинарної та острівкової тканини, що призводить у подальшому до розвитку екзокринної та ендокринної недостатності органу різного ступеня вираженості [49, 167, 198]. ХП часто має первинно-хронічний перебіг з частими рецидивами [71, 211]. У той же час клініцисти відзначають виникнення значних труднощів на первинному етапі діагностики, що обумовлено атипичним перебігом патологічного процесу з раннім розвитком ускладнень (до 30 %), низькою ефективністю лікувальних заходів і високою частотою поєднання з іншими захворюваннями, особливо часто із ЦД, що виходить клінічно на перший план [199, 218]. Тому вважали за доцільне дослідити вплив наявності ЦД2 типу на екскреторну складову функціональної недостатності ПЗ, на клінічний перебіг ХП. Існує багато напрацювань щодо патогенетичних чинників формування багаточисленних трофологічних порушень при ХП, однак при коморбідності його з ЦД їх недостатньо [205, 216, 250, 257, 258]. Потребує поглибленого вивчення вплив торпідного запалення, ендотоксикозу та недостатності антиоксидантних систем при ХП на функціональний і структурний стан ПЗ печінки як органу метаболічної детоксикації на тлі наявного ЦД2 типу [2].

Важливим недоліком лікувального підходу до пацієнтів з ХП є відсутність чіткої протокольної стандартизованої терапії хворих, особливо на етапі амбулаторного відновного лікування. У разі поєднаного перебігу ХП і ЦД2 типу це часто стає причиною формування гіповітамінозів, мінеральної, ліпідної і білкової недостатності із імунодефіцитами, дисбіозом товстої кишки, що ще більше ускладнює ситуацію [61, 245]. Це значимо знижує якість життя таких хворих, робить їх залежними від постійної замісної ферментної і цукрознижувальної терапії, а також призводить до формування ускладнень як ХП, так і ЦД2 типу.

Перед науковцями і практиками постає питання, яким чином можна знизити медикаментозне навантаження, і чи будуть дієвими немедикаментозні [35, 44, 66].

препаратів, зокрема препарату амінокислотного ряду - адеметіоніну, на функціонування печінки, зниження інтоксикації, покращання її структури і метаболізму [73, 238, 245]. Однак чи доцільно застосовувати адеметіонін із панкреатотрофною метою залишається нез'ясованим, особливо при поєднанні із ЦД2 типу. Тому таке дослідження вважали актуальним, тим більше, що у поле зору клініцистів все частіше попадає сублінгвальна форма адеметіоніну, що внаслідок неінвазивності і потенційно вищої біодоступності її могла би бути доцільною при застосуванні в амбулаторній і санаторно-курортній практиці.

В Україні та світі здавна застосовували питні мінеральні води (ПМВ), які вважаються дієвим інструментом лікування і реабілітації пацієнтів із різними захворюваннями, у тому числі із хворобами ПЗ, при яких застосування багатьох немедикаментозних методик є проблематичним в силу непередбачуваності впливу на клінічний перебіг і прогноз [51, 63]. Слід зауважити, що аналіз даних літератури та результати гігієнічної оцінки слабко- та маломінералізованих ПМВ східницького родовища дозволяє зробити висновок щодо їх відповідності діючому нормативу як мінеральних лікувально-столових вод і гігієнічним вимогам як природних столових вод [92]. Середня густина органічних речовин унікальної ПМВ нафтового походження типу «Нафтуса», що є головним складником лікувального комплексу на курорті Східниця - 23,1 г/л, що перевищує середні густини органічних речовин у мінеральних водах Баден-Бадена - 0,6 г/л, Вісбадена - 1,2 г/л, Бад-Кісінгена - 3,1 г/л, Ціхоцінека - 5,7 г/л [95]. Біологічно активні речовини «Нафтусі» належать до адаптогенів, здатні суттєво підвищувати імунний статус організму. Ненасичені жирні кислоти, присутні в «Нафтусі», забезпечують антиоксидантний, антисклеротичний ефект. «Нафтуса» сприяє ліквідації запальних процесів в органах та тканинах, стимулює виведення дрібних камінців, піску з нирок, жовчного міхура, сечо- та жовчовивідних шляхів, нормалізує обмін речовин, діяльність ШКТ, ПЗ, захищає і відновлює печінкові клітини, а також виводить з організму радіонукліди і шлаки. ПМВ східницького родовища також мають сечогінну, жовчогінну, знеболюючу дію, протизапальну активність щодо органів ШКТ та ін. [94, 104].

позитивних мікро- та мікроелементів, які можуть мати негативні наслідки для пацієнтів. Результати наукових розробок свідчать, що при вживанні ПМВ, які містять підвищені рівні макро- та мікроелементів, вони можуть активно впливати на клінічний перебіг захворювань ендокринної системи (F, Na, B), органів травлення (B, Ca), системи кровообігу (Ca, Fe, Mn), що потребує адекватного формування раціональної рецептури і тривалості курсу ПМВ, у даному випадку при такій складній коморбідності, як ХП і ЦД2 типу, а також наукового обґрунтування такого комплексу [104].

У комплексному лікуванні і реабілітації пацієнтів з найбільш поширеними захворюваннями з успіхом використовують різноманітні методи рефлексотерапії (РТ). Серед них достойне місце займає акупресура (АП) - масаж, що виконується методом надавлювання подушечками пальців у зонах біологічно активних точок (БАТ) за допомогою загальноприйнятих прийомів [105]. За даними ВООЗ, майже 70 хвороб успішно лікуються за допомогою РТ і ще приблизно 200 – поєднанням її з іншими альтернативними методами [100]. Серед багатьох ефектів АП особливо важливими є знеболювання, ліквідація спазму м'язів, покращення тканинного кровообігу, зниження високої концентрації ліпідів у крові, послаблення впливу надмірних емоцій і психічної депресії, посилення імунних реакцій та опірності організму до інфекції [66]. Всі ці ефекти необхідні і доцільні при лікуванні ХП і ЦД2 типу, а також їх коморбідності.

Серед незначної кількості повідомлень стосовно ефективної дії АП в комплексному лікуванні гастроентерологічних захворювань, ми не знайшли таких при поєднаному перебігу ХП і ЦД2 типу [100]. Це мотивувало на подальше дослідження нових аспектів РТ взагалі і АП зокрема при веденні таких пацієнтів. Важливою місією вважали необхідність пошуків доказовості щодо застосування методів біологічної медицини – лікування ПМВ Східниці, що є справжнім багатством України, а також неінвазивної рефлексотерапевтичної методики – точкового масажу або акупресури. Означені

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Оцінка клінічного перебігу, метаболічних та імунних порушень, змін функції органів та систем при внутрішніх захворюваннях за умови коморбідних станів» (номер держреєстрації 0118U000361).

Матеріали клінічного дослідження були розглянуті на засіданні комісії з біоетики «Тернопільського національного медичного університету» (протокол № 62 від 11.01.2021 р.). Члени комісії дійшли узгодженої думки, що протокол дослідження, процедура залучення та інформування учасників дослідження відповідають біоетичним нормам і правилам, прийнятим міжнародним співтовариством та українським законодавством; проведене дослідження відповідає сучасним етичним нормам і принципам проведення клінічних досліджень.

Мета дослідження: підвищення ефективності комплексного лікування і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу шляхом додаткового використання у протокольній терапії сублінгвальної форми адеметіоніну, східницьких питних мінеральних вод і акупресури та їхнього наукового обґрунтування за динамікою показників клінічного перебігу, якості життя і параметрів функціональної спроможності підшлункової залози, запалення, ендотоксикозу, перекисного окиснення ліпідів, ферментних і неферментних систем антиоксидантного захисту, кінінового обміну і протеолізу, білкового і ліпідного статусу, мікробіоценозу товстої кишки.

Для досягнення мети дослідження були поставлені наступні завдання.

Завдання дослідження:

1. Дослідити клінічний перебіг, трофологічний статус і стан функціональної спроможності ПЗ пацієнтів із поєднанням хронічного

панкреатиту поза загостренням і цукрового діабету 2 типу у стадії суб- або компенсації на амбулаторному етапі їх ведення.

2. Встановити особливості клінічного перебігу, функціональної спроможності підшлункової залози і якості життя пацієнтів за міжнародними шкалами SF-36 і GSRС при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу на основі порівняльного аналізу із такими при ізольованому хронічному панкреатиті.
3. Дослідити патогенетичні чинники ускладнення клінічного перебігу і функціональної недостатності підшлункової залози шляхом порівняльного вивчення стану загальноклінічних параметрів, показників калікреїн-кінінової системи і системи протеолізу, ендотоксикозу і перекисного окиснення ліпідів, ферментних і неферментних систем антиоксидантного захисту, білкового обміну і протеїнограми, бактеріограми товстої кишки у пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу та ізольованим ХП.
4. Запропонувати і науково обґрунтувати ефективність додаткового включення до протокольного лікування курсу сублінгвального адеметіоніну за порівняльною динамікою параметрів клінічного перебігу і функціональної недостатності підшлункової залози, станом показників калікреїн-кінінової системи і системи протеолізу, ендотоксикозу і перекисного окиснення ліпідів, ферментних і неферментних систем антиоксидантного захисту, білкового обміну і протеїнограми, бактеріограми товстої кишки та параметрів якості життя пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу.
5. Вивчити ефективність застосування у комплексній програмі відновної терапії із включенням адеметіоніну додаткового курсу лікування питними мінеральними водами східницького родовища за запропонованою схемою за динамікою клініко-патогенетичних параметрів пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ЦД2 типу, використаних у даній науково-дослідній роботі в амбулаторних (у т.ч. санаторно-курортних) умовах.

6. Розробити і науково обґрунтувати доцільність використання курсу акупресури для підсилення дієвості комплексного лікування із включенням адеметіоніну і питних мінеральних вод східницького родовища за порівняльною динамікою параметрів клінічного перебігу і функціональної недостатності підшлункової залози, станом показників калікреїн-кінінової системи і системи протеолізу, ендотоксикозу і перекисного окиснення ліпідів, ферментного і неферментного антиоксидантного захисту, білкового обміну і протеїнограми, бактеріограми товстої кишки і якості життя пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу в амбулаторних умовах.

Об'єкт дослідження: комплекс клініко-патогенетичних і трофологічних параметрів пацієнтів з коморбідним перебігом хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу ХП із коморбідним ЦД2 типу, параметри якості життя за міжнародними опитувальниками GSRS і SF-36, вплив ЦД2 типу на функціональний стан підшлункової залози і печінки і структуру ПЗ при ХП, показники калікреїн-кінінової системи і протеолізу, ендогенної інтоксикації, перекисного окиснення ліпідів, ферментного і неферментного антиоксидантного захисту, білкового обміну і протеїнограми, бактеріограми товстої кишки при коморбідності ХП і ЦД2 типу, а також оцінка за динамікою даних показників ефективності запропонованих комплексних програм лікування і реабілітації пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу.

Методи дослідження: стандартизовані загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, антропометричні, медико-соціологічні, інструментальні та статистичні. Верифікацію діагнозу ХП проводили клініко-статистичною класифікацією, запропонованою ДУ «НДІ гастроентерології НАМН України» 2003 р., а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» а діагнозу ЦД2 типу - за Наказом МОЗ України від № 1118 від 21.12.2012 р.

«Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу». Структурний стан ПЗ оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД); екскреторну функцію – за визначенням фекальної α -еластазу-1 методом ІФА за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1- ELISA; інкреторну функцію - за рівнем глюкози в крові натще за глюкозооксидазним методом, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) методом іонообмінної хроматографії на біохімічному напівавтоматі Humalyzer 2000, для оцінки інсулінорезистентності (ІР) - індекс ІР НОМА-ІР (мала модель гомеостазу) за формулою D.R. Matthews і співав.; біохімічні дослідження виконували на аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди), причому для визначення АЛТ, АСТ, загального і прямого білірубіну, загального білку, а також показників ліпідного обміну застосовували набори фірми Coultronics (Франція) і проводили за загальноприйнятими методиками; клініко-анамнестичні – для оцінки клінічних проявів ХП із ЦД2 типу; антропометричні – для оцінки пулу білків та запасу жиру – індекс маси тіла (ІМТ), обвід м'язів плеча (ОМП), шкірно-жирова складка над трицепсом (ШЖСТ); біохімічні – для оцінки стану ККС та ЕІ у хворих на ХП із ЦД – протеолітична активність плазми (ПРА), калікреїн (КК), прекалікреїн (ПКК), α_1 -інгібітор протеїназ (α_1 -ІП), α_2 -макроглобулін (α_2 -МГ), активність кінінази, середні молекули при фотоколориметруванні на довжині хвилі 254 нм (МСМ1) та 280 нм (МСМ2), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК); бактеріологічні - дослідження фекальних мас із кількісним визначенням колоній біфідо- і лактобактерій, кишкової палички, умовнопатогенної мікрофлори (УПМ), гемолітичних та інших патологічних мікроорганізмів (дріжджові грибки, стафілококи та ін.) за Р.В. Епштейн-Литвак та Ф.Л. Вільшанською; медико-соціологічні – для визначення параметрів якості життя (ЯЖ) за міжнародними опитувальниками GSRS і SF-36; статистичні – з метою математичної обробки отриманих результатів допомогою програмного середовища «STATISTICA».

Наукова новизна отриманих результатів. За результатами комплексного обстеження хворих, встановлено особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту за коморбідності із цукровим діабетом 2 типу. Уточнено та доповнено наукові дані щодо обтяжувального впливу ЦД2 типу на функціональну спроможність ПЗ у хворих на ХП через посилення гіпоксії, активності запального процесу, функціональних змін печінки. Розширено уяву про патогенетичні зв'язки між зростанням інсулінорезистентності та активацією калікреїн-кінінової системи, загального та специфічного протеолізу, ендотоксикозу і перекисного окиснення ліпідів (сумарно на 23,8 %, $p < 0,05$), ослаблення ферментної і неферментної ланок антиоксидантного захисту та збільшення ступеня дисбіозу товстої кишки у хворих на ХП поєднаний з ЦД2 типу.

Вперше запропоновано та обгрунтовано доцільність включення адеметіоніну до протокольного лікування ХП за коморбідності із ЦД2 типу, що підтверджено зменшенням клінічних синдромів, нормалізацією ліпідограми, підвищенням вмісту фекальної α -еластази - на 14,5 %, зниженням рівня глюкози – на 5,6 %, індексу НОМА - на 18,8 % та бального УЗ-показника структури ПЗ – на 40,8% ($p < 0,05$). У роботі вперше показано, що застосування адеметіоніну у поєднанні зі протокольною терапією ХП у хворих на ЦД2 типу веде до нормалізації трофологічних параметрів та показників психоемоційного реагування і ЯЖ за шкалами опитувальника GSRS (сумарно на 13,7%, $p < 0,01$) та SF-36 ($p < 0,001$).

Вперше доведено достовірний позитивний вплив питних мінеральних вод (ПМВ) східницького родовища у складі комплексної медикаментозної терапії хворих на ХП і ЦД2 типу на клінічний перебіг, жировий і соматичний білковий обмін та функціональну спроможність ПЗ, що підтверджується достовірним підвищенням вмісту фекальної α -еластази (на 6,8%), зниженням вмісту

(26,5%), (24,8%) -
 (48,6% (p<0,05)).
 ()
 (20,56%), (5,8% 6,4%, <0,01)
 .
 2 ,
 12,3%,
 (36,5%, p<0,05);
 (- -
 29,3%, - 11,7%, -
 33,7%, - 65,6%, -
 9,9% (p<0,05)); ,
 (- 19,4%),
 ,
 (35,1%)
 (4,0% 20,9%; <0,001).
 ,
 GSRS (28,4%; <0,001) SF-36
 (55,6% 21,8%; <0,001).

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано, розроблено та верифіковано методику включення до протокольної комплексної терапії пацієнтів із ХП і ЦД2 типу поза загостренням курсу амінокислотного препарату адеметіоніну у формі сублінгвальних таблеток з метою метаболічного, антиоксидантного, протизапального і детоксикаційного відновлення функціонального стану підшлункової залози і печінки.

Запроваджено додатково до протокольного комплексу амбулаторного лікування із адеметіоніном включати курс прийому питних мінеральних вод східницького родовища за розробленою методикою з метою покращення більш глибоко порушеної функціональної спроможності підшлункової залози і печінки, детоксикації і метаболічної активації за розробленим курсом.

При наявності виражених астено-невротичного, больового, алергічного синдромів і вегетативної дисфункції пацієнтам з ХП у коморбідності з ЦД2 типу розроблено методику додаткового включення до попередньої програми з адеметіоніном і курсом питних мінеральних вод східницького родовища курсу процедур акупресури за розробленою рецептурою і схемою.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України (Центру первинної медичної допомоги м. Тернополя, ТзОВ ГКК «Карпати» (м. Трускавець, Львівська обл.), ФОП Піляк М.Я., ГОК "ТуСтань" смт. Східниця, "Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака" Закарпатської обласної ради, КНП"Тернопільська комунальна міська лікарня № 2", викладацький процес у ТНМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, а також у ДВНЗ "Ужгородський національний університет".

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

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були оприлюднені в матеріалах наступних конференцій: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці», 5 грудня 2018 р.; Підсумкова LXII науково-

практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» присвячена 165-річчю від дня народження І.Я. Горбачевського» 13 червня 2019 р.; 11th International Scientific Conference “Science progress in European countries: new concepts and modern solutions”: December 20, 2019, Stuttgart, Germany; підсумкової LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» 12 червня 2020 р.; Всеукр. науково-практ. конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів», 8-9.10.2020 р.; Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «VII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоритичній та клінічній гастроентерології» 26-27 листопада 2020 р.; Всеукр. науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики - сімейного лікаря» 25-26 лютого 2021 р.; науково-практична онлайн-конференція «Шості Трускавецькі читання: ADVANCED SCIENCE 2021. COVID-19, LONG-COVID, постковідний синдром та реабілітація в практиці лікаря-інтерніста. Виклики сьогодення. Актуальні проблеми світової панкреатології. Дієтичні та курортні фактори лікування захворювань підшлункової залози», 11-13 березня 2021 р., м. Трускавець.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 23 наукових праці, серед яких 14 статей, 12 з яких у наукових фахових виданнях (3 статті в іноземних журналах, з них 2 - у виданнях, що містяться в базі даних SCOPUS і WebSciens); 7 тез в матеріалах науково-практичних конференцій; 2 розділи у науково- і навчально-методичних посібниках.

Об’єм та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 246 сторінках (234 сторінок

); складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень із аналізом і узагальненням результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 260 наукових праць (106 – кирилицею, 154 – латиницею), додатків. Роботу ілюстровано 42 таблицями, 26 рисунками.

РОЗДІЛ І

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У
КОМОРБІДНОСТІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, ОПТИМІЗАЦІЯ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ
МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ЗАСОБІВ, СХІДНИЦЬКИХ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД І
РЕФЛЕКСОТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Вибрані аспекти епідеміології, етіології, патогенезу, клініки і протокольного лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

Станом на сьогодні відмічається зростання захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) в усьому світі. У загальній структурі захворювань органів травлення ХП становить від 5,1-9,0 % на 100 тис. населення, а в загальній клінічній практиці - 0,2-0,6 % [10, 49, 255]. Хвороби ж підшлункової залози (ПЗ) взагалі займають 3-тє місце серед всієї патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [181, 183]. Поширеність ХП в різних регіонах нашої планети неоднакова. Наприклад, якщо в більшості країн Європи і США ще 5-10 років тому вона була на рівні 26 випадків на 100 тис. населення, то на півдні Індії вона вже тоді сягала значних величин – 114-200 випадків на 100 тис. населення [170, 182]. За даними розтинів, поширеність ХП становить від 0,04 до 5,00 %. Клінічні дослідження дають дещо інші цифри: так, захворюваність ХП коливається від 4 випадків на 100 тис. населення у Великобританії до 13,4 - у Фінляндії, а в сусідній з нашою країною Польщі - 5 випадків на 100 тис. населення [174, 190, 216]. Приблизно 70% випадків ХП у дорослих є наслідком хронічного споживання алкоголю, при цьому щоденна доза алкоголю становить понад 150 г протягом 6-12 років [228]. Поєднання алкогольного чинника з тютюнопалінням відмічалися в анамнезі трьох із кожних чотирьох пацієнтів з

ХП [196]. Використання E-Health дозволило уточнити статистику і констатувати, що ураження ПЗ зустрічається у все більш молодому віці: середній вік на момент встановлення діагнозу знизився з 50 до 39 років; на 30% зросла частка жінок; ХП почали виявляти навіть у дітей і підлітків. Рівень захворюваності на ХП у популяції молодих людей зріс за останні 10 років майже в 4 рази [193, 229].

Останніми роками (J. E. Dominguez-Munoz і співавт., 2014) панкреатологи Європи засвідчують зростання загальної поширеності ХП до 49,3 випадків, а захворюваності - до 5,5% на 100 тис. населення [141, 142]. За даними P. Levy та співавт., 2014, у Франції щорічна захворюваність на ХП становить 7,8 %, а щорічна поширеність - 120-143 на 100 тис. населення [181]. Автори вважають сучасну епідеміологію ХП значно гіршою у порівнянні з іншими хворобами: і поширеність, і захворюваність на ХП станом на сьогодні у світі недооцінюються [50, 136, 210]. У 15-20 % випадків хворі на ХП помирають від ускладнень, що виникають під час загострень панкреатиту, інші - внаслідок вторинних порушень травлення та інфекційних ускладнень, що робить ХП соціально і медично значимою проблемою в сучасній гастроентерології [54, 212, 220].

В Україні за останні три десятиліття захворюваність на панкреатит зросла більш ніж удвічі. При цьому епідеміологічні показники захворюваності на ХП у нашій країні в 3-4 рази гірші, ніж в Європі, причому розповсюдженість продовжує зростати (Ю.М. Степанов 2018, Ю.О. Філіппов 2016) [88, 99]. За даними НДІ гастроентерології НАМН України, в Україні налічується близько одного млн хворих на ХП [99]. Цю загальносвітову тенденцію можна пояснити не тільки покращенням способів діагностики, а й посиленням впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища, зростанням медикаментозного навантаження, зниженням якості харчування та загального рівня життя [128, 136, 218].

Не зважаючи на достатню кількість досліджень вітчизняних і зарубіжних

вчених, дотепер залишаються невиясненими питання діагностики, лікування та реабілітації хворих на ХП із супутнім цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), що являє глобальну проблему людства [4, 11, 70, 153, 249, 259]. В Україні відбувається зростання кількості хворих на ЦД2 типу, яка перевищує відмітку двох млн осіб. У світі ЦД набуває стану пандемії [34, 43, 130, 165]. За оцінкою експертів ВООЗ, не дивлячись на велику кількість технологій ранньої діагностики ЦД2 типу і популяризація програм навчання населення, у світі прогнозується приріст числа хворих, що страждають на ЦД, до 300 млн чоловік [108, 215, 201, 223, 241]. Зокрема, не до кінця вивчений взаємозв'язок між екзокринною та ендокринною функцією ПЗ у хворих на ХП, поєднаний з ЦД2 типу [65, 117]. Хоча відомо, що основою ендокринних порушень при ХП є морфологічні особливості розташування острівців серед ацинарної тканини, а не ізольовано від неї, що сприяє забезпеченню взаємодії між екзо- і ендокринними клітинами підшлункової залози (ПЗ) [129, 198]. У зв'язку з особливостями кровопостачання ПЗ виділяють інсулоацинарну судинну систему. У ПЗ кровотік спрямований від острівців до екзокринної тканини. Таке специфічне кровопостачання ПЗ (її інсулоацинарна система) є однією з основ функціональної взаємодії між ендо- та екзокринною тканинами, тобто гормони ПЗ впливають на її зовнішню секрецію і навпаки [42, 129, 188]. Крім того, зміни у ПЗ хворих на ХП з ЦД2 типу часто відбуваються на тлі стеатогепатозу або навіть стеатогепатиту, що є етапами прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [8, 191, 205, 207].

Хронічний панкреатит (ХП), на думку експертів, являє собою синдромокомплекс, який характеризується хронічним прогресуючим запаленням, фіброзом і рубцюванням підшлункової залози (ПЗ), що призводить до пошкодження та втрати екзокринних, ендокринних і протокових клітин ПЗ [209]. Клінічними проявами ХП є біль у животі, екзокринна й ендокринна недостатність ПЗ, а з часом ускладнення, у тому числі й ЦД та інші, аж до розвитку вторинного раку ПЗ [33, 72, 97, 248].

Наявні дані свідчать, що гострий панкреатит (ГП), рецидивний ГП і ХП являють собою єдиний патологічний континуум [52, 226]. За етіологією ХП традиційно класифікували на алкогольний, спадковий, обструктивний, гіперліпідемічний та ідіопатичний [1, 33, 71, 149, 199]. Проте останні докази свідчать, що в більшості пацієнтів із ХП мають місце декілька етіологічних факторів, тобто має місце поліетіологічність, що визначає складність підходів до лікування і профілактики [98, 244].

Згідно з рекомендаціями EBM, 2017, загальними доказово встановленими засадами щодо ХП є наступні: вживання алкоголю перед виникненням захворювання; ХП позиціонується як причина повторних болів у животі, схуднення та діареї; виявлення ЦД на ранній стадії у пацієнтів з ХП; необхідність бути обережними, щоб не викликати гіпоглікемію у пацієнтів, які отримують інсулін; ХП пов'язаний із підвищеним ризиком раку ПЗ [213, 232].

Останні європейські рекомендації щодо етіологічних підходів констатують декілька науково доведених положень, що необхідно враховувати у клінічній практиці [139, 193].

Встановлено, що повторні напади ГП можуть призвести до ХП. Сучасна класифікаційна система TIGAR-O визначає не етіологію, а модифікатори ризику ХП, які можуть взаємодіяти і спричиняти ураження ПЗ [126]. На підставі цієї системи була сформульована гіпотеза двох ударів, що пояснює патогенез ХП [140]. «Перший удар» - це перший епізод ГП, який розвивається внаслідок надмірного вживання алкоголю, дії метаболічних факторів, гіперліпідемії та/або обструкції. Він зазвичай завершується клінічним одужанням [96]. У пацієнтів з генетичною схильністю (поліморфізмом SPINK1, PRSS1, CTFR та інших генів) або в разі хронічної дії стресорів (алкоголю, тютюнопаління, окиснювального стресу, високого артеріального тиску та ін.) може розвиватися рецидивуючий ГП («другий удар») з прогресуванням у ХП унаслідок хронічного запалення та фіброзу [75, 206, 208, 260]. Приблизно 20% пацієнтів із ГП матимуть рецидив, у 36% пацієнтів з рецидивуючим ГП сформується ХП. ХП також може маніфестувати без «другого удару»,

безпосередньо в результаті обструкції проксимальних проток і поширеного некрозу ПЗ при тяжкому ГП.

Найпоширенішими етіологічними факторами ХП є алкоголь, тютюнопаління, аутоімунні захворювання й обструкція проток ПЗ (анатомічні особливості, стриктури, пухлини, конкременти) [154]. Алкоголь є причинним фактором у 90% випадків ХП. За рідкісним винятком пацієнт з ХП є постійним споживачем алкоголю у дозі 150-175 г чистого алкоголю щодня протягом 10-15 років перед початком захворювання [131, 246]. Хоча алкоголь підвищує ризик виникнення ХП дозозалежно, була визначена межа вживання, понад яку ризик особливо зростає - 50 г етанолу на день. У пацієнтів, які перенесли епізод ГП, продовження вживання алкоголю підвищує імовірність прогресування ураження ПЗ до ХП. З курінням загалом пов'язані 46% випадків ХП. Нещодавній метааналіз показав, що ризик ХП у пальників у 2,5 рази вищий порівняно з таким в осіб, які ніколи не палили. Особливо небезпечним є поєднання тютюнопаління із вживанням алкоголю, які чинять синергічний пошкоджувальний вплив на ПЗ [239, 245].

Європейський стандарт щодо ХП констатує важливість таких етіологічних чинників, як жовчнокам'яна хвороба, метаболічні розлади (гіпертригліцеридемія, гіперпаратиреоз), спадковий ХП (спадкова кальцифікація ПЗ) [3, 57, 81, 258, 233]. Аутоімунна форма ХП пов'язана з первинним склерозуючим холангітом, первинним біліарним цирозом і синдромом Шогрена. Крім того, ХП розвивається практично в усіх пацієнтів із муковісцидозом. Целіакія підвищує ризик розвитку ХП приблизно втричі. Ризик також зростає в пацієнтів із запальними захворюваннями ШКТ, зокрема, кишечника, системним червоним вовчаком та іншими аутоімунними захворюваннями [5, 68, 79, 83, 251].

Клініка ХП є поліморбідною - від класичних больових форм до легкої диспепсії, що часто стає причиною гіподіагностики ХП і призводить до недооцінки глибинних морфологічних і функціональних змін ПЗ на ґрунті

торпідного перебігу запалення, формування функціональної як травної, так і ендокринної неспроможності органу [240, 254].

У класичних випадках ХП відмічається біль у животі, що іррадіює в спину і може призвести до нудоти та блювання, втрата ваги, жовтяниця [214]. Абдомінальний біль присутній у 50-85% пацієнтів із ХП [211]. Біль є багатофакторним і має запальний і нейропатичний компоненти. Раніше вважалося, що біль виникає переважно внаслідок обструкції панкреатичної протоки стриктурою або конкрементом, що підвищує тиск і створює ішемію вище обструкції. Проте в багатьох дослідженнях було продемонстровано, що обструкція або дилатація не завжди корелюють із болем. Крім обструкції панкреатичних проток, причиною болю можуть бути ускладнення ХП, зокрема псевдокісти й обструкція жовчних проток. Нейропатичний компонент виникає внаслідок структурних змін інтрапанкреатичних нервів і функціональних порушень панкреатичних ноцицептивних і центральних нейронів, залучених до обробки та сприйняття больових сигналів. При ХП в умовах прогресуючих запалення і фіброзу підвищується щільність і розвивається гіпертрофія нервів ПЗ. Трипсин зумовлює подальшу активацію ноцицепторів, виступаючи унікальним тригером болю. Порушення функції первинних ноцицептивних нейронів і нейронів спинного мозку призводить до гіпералгезії (посиленої відповіді на звичайні больові стимули) й алодинії (болу внаслідок фізіологічних стимулів) (Pham A., Forsmark C., 2018) [212].

За доведеними доказово даними, у межах приблизно 8 років у 50% пацієнтів розвивається ендокринна і екзокринна недостатність, яка виявляється як стеаторея, втрата ваги і ЦД [143, 236, 253]. Екскреторна недостатність ПЗ (ЕНПЗ), яка наявна у більшій частині пацієнтів із ХП, характеризується неадекватною секрецією травних ферментів і бікарбонату, що порушує перетравлення, всмоктування і метаболізм основних харчових нутрієнтів [219]. ЕНПЗ зазвичай розвивається через 5-10 років після встановлення діагнозу ХП, найчастіше в пацієнтів, у яких ХП асоційований із палінням і вживанням алкоголю. Клінічно ЕНПЗ проявляється стеатореєю (часто без діареї), втратою

маси тіла і порушенням живлення [14]. Тривала мальабсорбція жирів може призводити до дефіциту жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К), кальцію, магнію, цинку, селену, тіаміну і фолієвої кислоти [192, 222]. Ризик остеопорозу в пацієнтів із ХП втричі вищий порівняно з таким у загальній популяції, тому дві третини пацієнтів із ХП мають остеопенію і навіть остеопороз. Отже, визначення мінеральної щільності кісток є обов'язковим в усіх хворих на ХП, що стало результатом наукових досліджень багатьох вчених [87, 152, , 195, 202, 204, 217, 250].

За даними клініцистів-панкреатологів, у пацієнтів із ЕНПЗ спостерігаються низькі рівні фекальної α -еластази (<200 мкг/г) і сироваткового трипсину (<20 нг/мл) [133, 135, 256]. Сироватковий трипсиноген для діагностики ЕНПЗ застосовувати не рекомендується через низьку чутливість [160, 203].

Європейські рекомендації для лікарів первинної ланки щодо діагностичного алгоритму включають наступні положення, розроблені на засадах доказовості [80, 159, 166, 167]. Під час нападів болю можуть збільшуватися кількість амілази в плазмі / сечі, трипсиногену-2 у сечі, кількість лейкоцитів в крові та С-реактивного протеїну (СРП) [158]. Концентрації у плазмі лужної фосфатази та білірубіну збільшуються при біліарній обструкції в генезі ХП. Також доведено необхідність визначити рівень глюкози в крові на випадок ЦД, який часто довго може залишатись латентним. Визнано обґрунтованою рекомендація визначення СА 19-9 антигену в якості диференціального діагностичного тесту при підозрі на малігнізацію у зоні ПЗ.

«Золотим стандартом» верифікації та глибини ЕНПЗ є визначення фекальної α -еластази-1, що також визнано найлегшим достовірним дослідженням, якщо підозрюється ХП [135, 137]. Інші тести на екзокринну недостатність ПЗ застосовуються значно рідше [6]. Структурний стан ПЗ рекомендовано визначати шляхом ультразвукового дослідження для виявлення кальцифікації в ПЗ, а також для оцінки структури ПЗ і стану її протоки. При наявності проблемних питань верифікації діагнозу ХП та його ускладнень

пропонується спрямовувати пацієнтів для виконання комп'ютерної і/або магнітно-резонансної томографії.

Діабет унаслідок хвороби ПЗ називають панкреатогенним, або цукровим діабетом (ЦД) 3с типу. У популяції хворих на ЦД частка пацієнтів із ЦД 3с типу становить до 10%. У цілому ж ЦД розвивається більш ніж у половини пацієнтів з ХП через повну втрату островців (не тільки β -клітин, як при ЦД 1 типу) і без вираженої резистентності до інсуліну (як при ЦД2). Діагноз ЦД в пацієнтів із ХП встановлюють за тими ж критеріями, що й інші типи діабету: глюкоза плазми натще ≥ 126 мг/дл, результати 2-годинного тесту на толерантність глюкози > 200 мг/дл, $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Тестування рекомендовано проводити раз на рік [62, 77, 134, 156].

Унікальними характеристиками пацієнтів із ЦД 3с типу є втрата контррегуляторних гормонів, як-от глюкагон і панкреатичний поліпептид, а також підвищена чутливість до гіпоглікемії. Діабет 3с типу також значно підвищує ризик розвитку вторинного раку ПЗ. Асоційована мальабсорбція, зумовлена ЕНПЗ, призводить до підвищеного вивільнення кишечних гормонів, зокрема глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1); отже, ефективність інсулінових секретогів (похідні сульфонілсечовини) й інкретинів є дуже низькою. Тіазолідиндіони застосовувати не рекомендовано через значні побічні ефекти (переломи, затримка рідини, застійна серцева недостатність). Препаратом першої лінії в пацієнтів із ЦД при ХП є метформін, який використовують не тільки і не стільки для покращення контролю глікемії, а передусім для профілактики аденокарциноми ПЗ. Якщо після 6 міс. лікування метформіном з титрацією дози контроль глікемії залишається недостатнім, пацієнта рекомендовано направити до ендокринолога [147, 151, 213].

Сучасне протокольне лікування (ПЛ) ХП проводять згідно із протоколами МОЗ України та мають на меті: усунення, по можливості, агресивних провокуючих факторів (алкоголю та тютюну); дотримання дієти з урахуванням супутніх патологій, зокрема НАЖХП, зменшення больового синдрому; корекцію секреторної та інкреторної недостатності ПЗ; лікування супутніх

захворювань; професійну і соціальну реабілітацію; спазмолітики та прокінетики; при необхідності нейролептики, анальгетики, наркотичні в тому числі; адекватну замісну терапію [124, 145, , 227, 235].

Основними положеннями протокольного підходу до пацієнтів із ХП є наступні: пацієнт повинен відмовитися від вживання алкоголю негайно і повністю; адекватне лікування ЦД, причому дози інсуліну часто повинні бути невеликими, оскільки, як правило, легко розвивається гіпоглікемія; порції їжі мають бути невеликими у разі болю та стеатореї; харчування повинно бути з низьким вмістом жиру без клітковини із рекомендацією до надання переваги ненасиченим жирним кислотам у раціоні; замісна терапія ферментами показана, якщо 24-годинний фекальний жир становить > 15 г; адекватне призначення відповідних анальгетиків [94, 118, 148, 161].

Європейські протоколи рекомендують ведення загострення ХП як легкого ГП. Навіть нетяжкий ГП слід вести в лікарні через ризик ускладнень. Важливим положенням є достатня рання швидка регідратація як основа консервативного лікування. Навіть легкий ХП викликає зневоднення, а мінімальна потреба у рідині протягом перших 4 год становить 4-5 л. Реабілітацію рідини продовжують відповідно до клінічного стану та виходу сечі. Необхідною є адекватна аналгезія та спостереження за пацієнтом. При загостренні ХП, за доказовими стандартами, протимікробні препарати, інші ліки та назогастральне відсмоктування не впливають на видужання. Назогастральна трубка може бути використана, якщо пацієнт мав сильну блювоту внаслідок кишечного паралічу.

У ситуації загострення ХП слід щодня визначати реакція на плазмовий С-реактивний протеїн і глюкозу, основний аналіз крові з тромбоцитами, кальцій, натрій і калій у плазмі крові. Достатня регідратація забезпечується внутрішньовенними вливаннями при одночасному моніторингу діурезу. Важливою є рекомендація щодо якнайшвидшого початку перорального харчування (рівень доказовості В). Лікують таких пацієнтів із ХП переважно консервативно із достатньою кількістю регідратації з детоксикацією і

раціональним знеболенням. Показаннями для ендоскопічного або хірургічного лікування при ХП є повторні сильні болі і такі ускладнення, як псевдо кісти [128].

Для лікування болю при ХП, окрім відмови від вживання алкоголю і куріння, призначення панкреатичних ферментів та аналгетиків, рекомендують антиоксиданти і допоміжні препарати [9, 118, 119, 120, 238].

З одного боку, протоколи останніх років стверджують про те, що ефективність використання ферментів для впливу на біль не доведено (рівень доказовості D). З іншого боку, є погляд про те, що полегшення болю після призначення пероральних панкреатичних ферментів забезпечується інгібуванням ПЗ за механізмом негативного зворотного зв'язку [164]. Нутрієнти стимулюють вивільнення холецистокінін-релізинг-фактора (ХРФ) у дванадцятипалій кишці. ХРФ вивільняє холецистокінін, який стимулює панкреатичну секрецію і може підвищувати внутрішньопотоковий тиск у пацієнтів з обструкцією. У нормі панкреатичний трипсин забезпечує денатурацію ХРФ, що обмежує вивільнення холецистокініну з подальшим зменшенням секреції ПЗ. У разі ХП через пошкодження ацинарних клітин зменшується секреція панкреатичного трипсину, що призводить до недостатньої денатурації ХРФ. Пероральне застосування панкреатичних ферментів сприяє більш повній денатурації ХРФ, що зменшує вивільнення холецистокініну [46, 122, 123]. Ефективність панкреатичних ферментів (панкреатину) для полегшення болю в пацієнтів із ХП вивчали в б рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях. В огляді цих досліджень зазначено, що біль полегшували тільки ферментні препарати у формі таблеток, натомість препарати у формі кишковорозчинних капсул виявилися неефективними (Warshaw A.L. et al, 2017). Відповідно до Міжнародних консенсусних рекомендацій з ведення болю при ХП (IAP-APA-JPS-EPC, 2017), призначення панкреатичних ферментів може бути першою лінією терапії для полегшення болю в пацієнтів із цією патологією. Ферментні препарати слід застосовувати у високих дозах 4 рази на добу [38].

Пероральна ензимотерапія показана пацієнтам із ЕНПЗ або з іншими клінічними та лабораторними ознаками недостатності поживних речовин [73, 74]. Слід надавати перевагу мінімікросферам або мікросферам з ентеророзчинним покриттям, які продемонстрували вищу ефективність при лікуванні пацієнтів із ЕНПЗ [85]. Початковою дозою є 40-50 тис. МО ліпази з кожним прийомом їжі і половина цієї дози під час перекусів. Якщо симптоми ЕНПЗ зберігаються, можна підвищити дозу до 90 тис. МО з кожним прийомом їжі, а також додати інгібітор протонної помпи з огляду на порушення секреції бікарбонатів при ХП. Дієта з низьким вмістом жирів для зменшення стеатореї не рекомендується через ризик погіршення асоційованих із ЕНПЗ втрати ваги й дефіциту жиророзчинних вітамінів [125].

Досліджено, що окиснювальний стрес є одним із механізмів запалення при ХП, що обґрунтовує використання антиоксидантів [7, 155]. Позитивний ефект антиоксидантів (β -каротину, вітамінів С та Е, метіоніну) в пацієнтів із ХП було продемонстровано в трьох метааналізах рандомізованих контрольованих досліджень (Ahmed U. et al., 2014; Zhou D. et al., 2015; Talukdar R. et al., 2015) [121, 127, 224, 243]. Застосування аналгетиків при ХП має відповідати принципам «сходинок полегшення болю» ВООЗ. Цей підхід передбачає послідовне призначення препаратів з більш потужною знеболювальною активністю до досягнення полегшення болю з одночасним моніторингом і коригуванням побічних ефектів. Лікування зазвичай розпочинають із парацетамолу з огляду на його відносну безпеку. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів загалом слід уникати через їхню шлунково-кишкову токсичність, тим більше що пацієнти із ХП вже мають схильність до утворення пептичних виразок.

У якості допоміжних аналгетиків можуть бути широко представлені препарати, які розроблялися для лікування невольових станів; це антидепресанти, антиконвульсанти (габапентиноїди), анксиолітики та кишечні спазмолітики (наприклад, отилонію бромід). Пероральний трамадол у пацієнтів із ХП забезпечує такий же рівень аналгезії, як і морфін, але є більш

безпечним щодо шлунково-кишечних побічних ефектів (Wilder-Smith C.H. et al., 1999) [127].

Аналоги соматостатину пригнічують панкреатичну секрецію і теоретично можуть полегшувати біль завдяки зменшенню тиску в протоках ПЗ, проте дані щодо їх ефективності не є переконливими. У дуже тяжких випадках можливе застосування кетаміну, клонідину, бензодіазепіну, антипсихотиків і канабіноїдів (IAP-APA-JPS-EPС, 2017).

Кандидатами на ендоскопічну терапію як першу лінію лікування больового синдрому є пацієнти з дистальною обструкцією головної панкреатичної протоки (одиничний конкремент та/або одинична стриктура в головці ПЗ) і ранньою стадією захворювання. Ендоскопічну терапію можна поєднувати із екстракорпоральною ударно-хвильовою літотрипсією (за наявності великих, понад 4 мм, обструктивних конкрементів), а також із стентуванням панкреатичної протоки у разі її стриктури, що спричинила значну дилатацію проксимального відділу протоки.

Залежно від морфологічних змін ПЗ і тяжкості больового синдрому можуть здійснюватися часткова резекція ПЗ, декомпресія панкреатичної протоки або комбіновані втручання. Ефективність тотальної панкреатектомії як первинного хірургічного підходу поки вивчається.

Як методи резерву можуть застосовуватися інвазивні процедури: торакоскопічна спланхнічна денервація, блокада черевного сплетення, стимуляція спинного мозку і транскраніальна магнітна стимуляція.

Таким чином, при збереженні больового синдрому перераховані вище методи є складовими ступеневої терапії болю, рекомендованою ВООЗ для його лікування при раку і адаптованою для ХП: 1) неопіоїдні анальгетики (Acetaminophen, Metamizol, NSAIDs, selective COX-2 inhibitors); 2) легкі опіоїди (Tramadol, Tildin/naloxone, Dihydrocodeine, Dextropropoxyphene); 3) сильні опіоїди (Morphine, Buprenorphine); 4) євролізис; 5) операції й інші інтервенційні процедури [157, 182].

Стандартна базисна терапія коморбідності ХП із ЦД не є достатньо ефективною для корекції ЕНПЗ, а також корекції дисліпідних порушень, недостатності антиоксидантних систем захисту, стану печінки як органу метаболічної детоксикації та інших життєво важливих функцій, що страждають при ХП і ЦД2 типу [221, 230]. Тому у такій ситуації ПЛ рекомендовано підсилити призначенням препарату адеметіоніну для відновлення функції печінки при порушенні харчування, вживанні алкоголю або внаслідок шкідливого впливу чинників ендогенних і екзогенних факторів [224, 225]. Причому було запропоновано прийом адеметіоніну у найбільш біодоступній неінвазивній формі - пероральній сублінгвальній, яка є вигідною при продовженні лікування в умовах первинної медичної допомоги. Сублінгвальна форма, при якій таблетка розчиняється під язиком, забезпечує основній речовині можливість легше потрапити в кровотік, минаючи стравохід і шлунок [73].

1.2 Сучасні дані щодо використання адеметіоніну у гастроентерологічній і загальнолікарській практиці

S-аденозил-L-Метіонин (SAME) - природна речовина, яка є основним донором метильних груп у реакціях трансметилування в центральній нервовій системі. Використовувалась з антидепресантною метою з першої половини 1973 р. Багатоцентрові рандомізовані клінічні дослідження, проведені останнім часом, підтвердили, що антидепресивна активність SAME є порівнюваною з дієвістю двох важливих «золотих стандартів» (кломіпрамін та іміпрамін), але яка асоціюється з набагато вищим профілем безпеки та переносимості. Ці дані дозволяють вважати гепатотропний препарат SAME продуктом, який викликає значний інтерес для лікування пацієнтів з проявами вегетативної дисфункції з елементами депресії, яка часто супроводжує соматичні супутні захворювання, у тому числі ХП і ЦД, тим більше, що гепатобіліарна система при ХП часто компроментована [76, 82]. Однак через тенденцію печінки затримувати приблизно 60% прийнятої дози адеметіоніну, на сьогоднішній день ймовірність використовувати з користю препарат SAME, приймаючи його перорально у

формі гастрорезистентних таблеток, ускладнена через його недостатню біодоступність, яка викликає необхідність приймати перорально дуже значні дози (1600 мг/добу) або застосовувати шляхом внутрішньом'язового введення, що не завжди зручно через інвазивність, болючість і незручність в амбулаторних умовах.

Поява можливості приймати препарат SAME у формі таблеток для розсмоктування дозволяє досягти значних рівнів біодоступності також шляхом перорального прийому. Використання поглинання SAME сублінгвальним шляхом гарантує подолання першого проходу через печінку. З моменту, коли венозна кров проходить від сублінгвального сплетення, вона відтікає безпосередньо в верхню порожнисту вену. У дослідженні, проведеному на 6 здорових добровольцях, було проведено порівняння фармакокінетичних параметрів поглинання препарату SAME, який приймався перорально у формі гастрорезистентних таблеток (200 мг діючої речовини SAME) або у формі таблеток для розсмоктування (119,76 мг діючої речовини). Результати показали, що рівні біодоступності, отримані при прийомі таблеток для розсмоктування, були приблизно вдвічі вищими, ніж визначені при використанні гастрорезистентних таблеток. Таким чином, результати довели, що використання таблеток для розсмоктування дозволило при пероральному прийомі SAME може забезпечувати ті ж самі рівні біодоступності, що і при внутрішньом'язовому введенні. Це привернуло нашу увагу з точки зору можливого застосування з метою позитивного впливу на печінку як орган метаболічної дезінтоксикації та інших плейотропних ефектів, однак потребує наукового обґрунтування при використанні в хворих з ХП у коморбідності з ЦД, оскільки подібних досліджень знайдено нами не було.

Доказова база щодо застосування адеметіоніну при захворюваннях печінки є достатньо великою – понад 8000 публікацій і понад 200 клінічних досліджень. Зокрема, було проведено мета-аналіз (Guo, Tao et al., 2016) на основі 12 рандомізованих клінічних досліджень за участі 705 пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки (холестаза вагітних, токсичний гепатит,

вірусний гепатит з внутрішньопечінковим холестаазом, алкогольна хвороба печінки, НАЖХП), де вивчали безпеку адеметіоніну (частота побічних ефектів, віддалений прогноз, рівень смертності, кількість трансплантацій печінки, а також рівень загального білірубіну, АЛТ, АСТ та ін.) [191, 199]. Результати, отримані після аналізу даних і незалежних порівнянь, показують достовірне зниження рівнів загального білірубіну і АСТ при лікуванні адеметіоніном. Мета-аналіз підтвердив, що доведений рівень безпеки і вплив на функцію печінки є основою для використання препарату адеметіоніну як базового препарату в терапії хронічних захворювань печінки. Рівень побічних ефектів препарату відповідав рівню плацебо. Висновки іншого мета-аналізу 48 РСІ (Domenico De Berardis, et al., 2016) дозволяють стверджувати, що ефективність адеметіоніну порівнювана з найбільш часто використовуваними антидепресантами, при цьому відзначалася краща переносимість. Препарат показав кращі довгострокові результати в порівнянні з традиційними антидепресантами, також покращував когнітивну активність, а значний клінічний результат відзначався вже через тиждень терапії.

Важливе місце у терапевтичній практиці займають явища гепатотоксичності (Снеговой А. В., Громова Е. Г., Ларионова В. Б., 2015), яка потребує ефективного лікування. Визначальну коригувальну роль при гепатотоксичності встановлено щодо адеметіоніну (Perlamutrov Y., 2014). Зокрема, адеметіонін ефективний у попередженні FOLFOX-індукованої гепатотоксичності згідно із даними ретроспективного аналізу 105 пацієнтів після резекції колоректального раку (Vincenzi B., 2011).

Науковцями було встановлено, що 75-100 % пацієнтів відзначали астеничний синдром під час хіміотерапії, 45-65 % пацієнтів страждали депресивним синдромом, збільшення АЛТ і АСТ перевищувало 2,5 норми. До кінця хіміотерапії (FOLFOX) рівень біохімічних показників функції печінки в крові був достовірно нижче при супровідній терапії адеметіоніном у порівнянні з групою контролю [172, 255].

Таким чином, накопичено достатньо доказових даних щодо позитивної ролі адеметіоніну при лікуванні уражень печінки при різних нозологіях, у той час як вплив на функціональний стан ПЗ, її екскреторну та інкреторну роль, при ХП, а особливо при поєднанні ХП з ЦД2 типу практично не вивчено. Це й стало обґрунтуванням актуальності дослідження з вивчення дії адеметіоніну у комплексному лікуванні ХП у коморбідності з ЦД2 типу.

1.3 Актуальні підходи до використання питних мінеральних вод і акупресури у комплексному лікуванні і реабілітації хворих з поєднанням ХП і ЦД2 типу.

Реабілітація хворих на ХП у поєднанні з ЦД потребує комплексного системного і персоніфікованого підходу, оскільки така коморбідність характеризується ускладнюючим взаємовпливом даних нозологій, більш глибоким ураженням ПЗ як основного органу, що задіяний у формуванні і глибині патологічних проявів у кожного пацієнта, а також стражданням суміжних органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та інших органів і систем [59]. Процес комплексної реабілітації, метою якого є максимально можливе відновлення втрачених функцій вищеназваних органів, особливо ПЗ, повинен включати, окрім стандартних протокольних підходів, розвитку системи самонавчання і самоконтролю пацієнтів [39, 41, 84], включення ад'ювантних дієвих методів, які показали на практиці свою ефективність, але потребують поглибленого вивчення і наукового обґрунтування [16, 100, 105]. До таких методик відноситься застосування лікувальних можливостей питних мінеральних вод (ПМВ) як в умовах санаторно-курортних закладів, так і в умовах амбулаторної практики за місцем проживання пацієнтів [252].

Лікувальні властивості природної води відомі людству з давніх давен. Перші критерії оцінки лікувальних МВ розроблені хіміком Грюнхутом і прийняті Наугеймською радою у 1911 р. За цими критеріями оцінювали 14 різних параметрів складу МВ, за перевищення яких вода, як вважали, змінювала якість питної на якість мінеральної, тобто лікувальної. Відповідно до стану науки перші класифікації МВ були досить примітивними. Їх розподіляли

на не послаблюючі; з незначною послаблюючою дією; енергійно послаблюючі (класифікація Леманна) [63]. У класифікації Іванова-Невраєва, яка актуальна за деякими параметрами МВ і зараз, більшість критеріїв аналізувалися на основі фармакотерапевтичної практики застосування лікарських засобів, які містять у своєму складі компонент (наприклад, йод, бром, залізо). Деякі критерії визначили за результатами різних дослідів (наприклад, вуглекислий газ, сульфід), у той час як перші критерії були отримані шляхом статистичного аналізу даних щодо питних і МВ, які були в користуванні. Позиції класифікації Іванова-Невраєва закріпилися і, в принципі, лишаються одним з основних підходів до визначення критеріїв розподілу мінеральних вод до теперішнього часу [92]. Для деяких критеріїв (наприклад, мінералізації, концентрації кремнієвої кислоти) в цій класифікації підхід залишився старим – тобто порівняння та аналіз практично застосовуваних питних і МВ. Деякі критерії (літій, стронцій) були виключені з списку біологічно активних речовин, так само, на основі порівняння лікувальних доз і вмісту цих речовин у відомих МВ. Класифікація Іванова-Невраєва була прийнята і протягом деякого часу була базою для розробки інших документів. Нова «Класифікація мінеральних вод України» (Шестопапов В.М., Овчиннікова Н.Б., Інститут геологічних наук НАН України, м. Київ, 2018) складена на основі аналізу минулого досвіду вивчення МВ, доступних документів і джерел літератури, останніх досягнень вітчизняної та зарубіжної науки [63]. Класифікація починається з чіткого визначення предмету: МВ – це природні підземні води, які справляють на організм людини лікувальну дію, зумовлену підвищеним вмістом основних компонентів (гідрокарбонатів, сульфатів, хлоридів, кальцію, магнію, натрію, калію), специфічних компонентів (газового складу, мікрокомпонентного тощо), або специфічними фізичними властивостями (радіоактивність, температура, структура води, реакція води – рН, Eh, тощо), що тією чи іншою мірою відрізняються від дії питної води [95]. Основною відмінністю предмета від критеріїв Грюнхута є чітке виділення МВ не тільки за власне критеріями (кількістю), а й за ефектом впливу (відрізняється від дії питної води). Таке формулювання прийняте на основі вивчення документів, що діють у сфері

водного законодавства країн Європейського союзу. На основі накопиченого до XXI століття досвіду і знань, лікувальну дію природних вод визначають три причини: 1) підвищений вміст її основних компонентів; 2) підвищений вміст специфічних компонентів; 3) специфічні фізичні властивості природних вод.

Специфіка медичного призначення великою мірою залежить від того, чи є у воді, наприклад, бром, або його немає. Поряд з цим, кальцій-, магній-, натрій (калій)-, хлор-, сульфат-, гідрокарбонат-іони називають «основними компонентами», оскільки вони мають високі кларки (належать до I, II і III декад таблиці кларків В.І.Вернадського), і присутні в природних водах завжди. За даними бальнеологічних досліджень, існує достатньо типів вод, лікувальних тільки через кількісний та якісний склад основних іонів, тобто, вод, в яких вміст специфічних компонентів не підвищений. Цей приклад свідчить, що наведене визначення мінеральних вод не є набором випадкових ознак, а основане на знаннях про природні води, особливості їх складу і властивості, що справляє вплив на особливості їх лікувальної дії.

Сьогодні в усьому світі збільшується інтерес до проблем нормування мінерального складу ПМВ і прогнозування їх впливу на здоров'я населення. Великий внесок у розвиток проблеми вивчення впливу сольового складу ПМВ на здоров'я людини зроблено Рахманіним Ю.А., Donato F., Monarca S., Gelatti U., Kousa A. із співав., які узагальнили науковий досвід попередників та запропонували нові наукові та методологічні підходи до оцінки ролі водного фактора у формуванні індивідуального та громадського здоров'я [87].

Інтегральним критерієм, що відображає присутність у воді основних компонентів, є мінералізація (сума основних компонентів). В поняття мінералізації входять також специфічні компоненти, проте їх підсумкова кількість не перевищує 1% мінералізації. Цей інтегральний критерій – мінералізацію в 1 г/дм³ (1 г/л) – застосовують у світовій практиці для дещо формального розподілу питних і МВ. Конкретно МВ мають тільки одне властиве їм значення – води, дія яких на організм різниться від дії питної води,

що може бути застосоване з метою лікування. Цей критерій застосовують тільки з метою відокремлення вод, за відсутності чогось кращого на сьогодні. Існування такої межі між питною і МВ не означає, що не можна пити воду з мінералізацією понад 1 г/дм³ (це не рекомендується). Також це не означає, що не можуть бути лікувальними води з мінералізацією менше 1 г/дм³ (за наявності специфічних компонентів або властивостей вони можуть бути лікувальними за низької мінералізації). Такий розподіл входить в різні нормативні документи, є основою для складання програм, розрахунків та ін. Не зважати на світовий емпіричний досвід немає підстав.

Види вод можуть бути монокомпонентні, бікомпонентні, полікомпонентні. На існування такої проблеми, тобто присутність у відомих МВ (наприклад, у вуглекислих) також і інших специфічних компонентів в бальнеологічних нормах, звернуто увагу і в новій українській класифікації. МВ, які містять два або кілька специфічних компонентів в нормах, що відповідають критеріям розподілу МВ, класифіковані відповідно до загального логічного підходу. Деякі типи розподілені на підтипи, відповідно до найновіших даних медицини, за якими води одного типу (наприклад, типу «Нафтуся») розподіляють за біологічною відповіддю (розробки Одеського НДІ курортології). Така таксономічна одиниця в «Класифікації мінеральних вод України» є новою, вона не має аналогів у жодній з існуючих класифікацій.

Важливо, щоб у ПМВ не було перевищення вмісту корисних позитивних мікро- та мікроелементів, які можуть мати негативні наслідки для пацієнтів. Результати наукових розробок свідчать, що при постійному вживанні ПМВ, яка містить підвищені рівні макро- та мікроелементів, вони можуть не тільки накопичуватися у біосубстраті (волосі) пацієнтів, але й впливати на захворюваність за окремими класами хвороб в такому порядку за частотою: хвороби органів сечовиділення (Mn, K, As), ротової порожнини (F, I, B, Sr), ендокринної системи (F, Na, B), органів травлення (B, Ca), системи кровообігу (Ca, Fe, Mn). Тому актуальним є формування адекватного за рецептурою і

тривалістю курсу комплексу ПМВ при кожному виді захворювання або коморбідності, а також наукове обґрунтування такого комплексу.

Проведемо аналіз ПМВ східницького родовища, які запропоновано використати у комплексній методиці лікування пацієнтів з ХП у коморбідності з ЦД [104]. Слід зауважити, що аналіз даних літератури та результати гігієнічної оцінки слабо- та маломінералізованих ПМВ східницького родовища дозволяє зробити висновок щодо їх відповідності діючому нормативу як мінеральних лікувально-столових вод і гігієнічним вимогам як природних столових вод.

ПМВ джерела №18с, за результатами дослідників, являє собою слабомінералізовану слаболужну гідрокарбонатно-сульфато-натрієву із слабким запахом сірководню воду. Вода дуже холодна (з глибини 100 м), слаболужна з вираженою жовчогінною дією, слабо мінералізована (0,25 г / л), гідрокарбонатно-сульфатно-натрієва із слабким запахом сірководню. Відрізняється підвищеним вмістом мікроелементів: кремнієвої кислоти - 39 мг / л, двовалентного заліза - 1 мг / л, кобальту - 0,002 мг / л, а також біологічно активних лікувальних органічних речовин і мікроорганізмів, характерних для «Нафтусі». Науковцями і практиками встановлено, що систематичне вживання цієї ПМВ збільшує продукцію жовчі, зменшує концентрацію холестерину в жовчі, стимулює регенерацію тканини печінки, посилює водовидільну функцію нирок.

Мінеральна вода «Марія» - це мінеральна хлоридно-сульфатно-натрієва вода, до якої входять кальцій, магній, натрій, калій, гідрокарбонат, сульфат, хлор. Вміст різних солей в 1 літрі цієї води становить від 2,68 до 8,62 г. «Мирослава» не містить шкідливих фенольних сполук, пестицидів або нітритів.

За клінічними спостереженнями, вода «Марія» близька до ізотонічних вод, не затримується довго в шлунку, не викликає різких осмотичних коливань, не подразнює слизової оболонки шлунка, розріджує слиз в шлунку і сприяє її

видаленню. У теплому вигляді вода зменшує запальний процес слизової шлунка, майже не підвищує секрецію і кислотність шлункового соку, розслаблює спазм воротаря і тим самим усуває одну з найважливіших причин шлункових болів. Швидко надходячи в дванадцятипалу кишку і всмоктуючись, вона рефлекторно гальмує секрецію шлунку і одночасно знижує кислотність шлункового соку.

ПМВ 2с середньої мінералізації, содова, лужна і гідрокарбонатно-натрієва, с підвищеним вмістом мікроелементів (кремнієвої кислоти - 35 мг / л, бром - 0,5 мг / л, органічних речовин - 13 мг / л. Цю лікувальну ПМВ називають східницькою «Боржомі». Дослідження щодо лікувальних властивостей даної ПМВ дозволяють її рекомендувати при захворюваннях шлунка, кишечника, ПЗ (хронічний панкреатит, хронічний коліт, хронічні гастрити з нормальною та підвищеною кислотністю, виразкова хвороба). Гідрокарбонати і води є природними антацидами і забезпечують зниження кислотності шлункового соку. Внаслідок нейтралізації соляної кислоти зменшується безпосередня подразнююча дія вмісту на слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки, а це своєю чергою дозволяє зайвий раз не стимулювати ПЗ. Встановлено, що при вираженому больовому синдромі рекомендується пити підігрітою до температури 35-45°. Режим лікування (час прийому, температура, кількість) призначається індивідуально і залежить від тяжкості захворювання.

ПМВ №1 слабомінералізована, гідрокарбонатно-натрієво-кальцієва, в якій є органічні речовини спиртових смол, гумусових речовин, карбонових кислот і специфічні групи мікроорганізмів, які підсилюють лікувальну дію. Ця вода досліджувалась однією з перших, має сечогінну дію, сприяє механічному вимиванню і видаленню дрібних каменів, ниркового піску і продуктів запальних процесів (лейкоцитів, слизу, гною). Лікарі радять вживати цю воду при сечокам'яній хворобі, хронічних пієлонефритах нетуберкульозного

походження, літогенних діатезах (сечокислий, оксалатурія, фосфатурія, ксантинурія), недугах жовчовивідної системи.

ПМВ №1с слабомінералізована, з підвищеним вмістом органічних речовин, подібна до трускавецької «Нафтусі» №1, але має яскраво виражену біологічну лікувальну дію. Цю воду лікарі рекомендують при захворюваннях печінки і сечовивідних шляхів, панкреатитах і ЦД. При захворюванні на ЦД вода зі свердловини №1с допомагає зменшити окислення організму і накопичити лужні резерви, сприяє таким пацієнтам отримати виражений антикетогенний ефект завдяки підвищеному вмісту марганцю.

ПМВ типу «Нафтуса» (східницьке джерело №18) - гідрокарбонатна магнієво-кальцієвоа слабмінералізована ПМВ з високим вмістом органічних речовин нафтового походження. Має специфічний присмак і легкий запах нафти, особливо відчутний для тих, хто вживає воду вперше (саме звідси пішла назва лікувальної води). Середня густина органічних речовин нафтового походження «Нафтусі» (джерело №18) - 23,1 г/л. Для порівняння — середня густина органічних речовин у мінеральних водах Баден-Бадена - 0,6 г/л, Вісбадена - 1,2 г/л, Бад-Кісінгена - 3,1 г/л, Ціхоцінека - 5,7 г/л.

Біологічно активні речовини «Нафтусі» (східницьке джерело №18) належать до адаптогенів, здатні суттєво підвищувати імунний статус організму. Ненасичені жирні кислоти, присутні в «Нафтусі», забезпечують антиоксидантний, антисклеротичний ефект. «Нафтуса» сприяє ліквідації запальних процесів в органах та тканинах, стимулює виведення дрібних камінців, піску з нирок, жовчного міхура, сечо- та жовчовивідних шляхів, нормалізує обмін речовин, діяльність ШКТ, підшлункової залози, захищає і відновлює печінкові клітини, а також виводить з організму радіонуклідів і шлаків. Мінеральна вода також має сечогінну, жовчогінну, знеболюючу дію, знімає запальний процес в нирках, сечових і жовчних шляхах, печінці, кишечнику. Особливість «Нафтусі» (джерело №18) — її лікувальні властивості втрачаються при контакті з повітрям, тому пити її потрібно тільки біля бювету.

ПМВ №10 слаболужна (рН 7,1), гідрокарбонатно-кальцієва, з підвищеним вмістом кремнієвої кислоти, заліза, марганцю і слідами срібла. Вода багата на алюмінієві сполуки, в ній є ефіри і специфічні фізіологічні сполуки мікроорганізмів; сприяє збільшенню утворення жовчі і виведенню її кислот і, як наслідок, зниження рівня холестерину. Під дією цих вод посилюється сечовидільна і фільтраційна функція нирок, підвищується діурез (виділення сечі). Лікарі рекомендують ПМВ №10 при захворюваннях печінки і жовчних шляхів (хронічні холецистити, жовчнокам'яна хвороба, хронічні гепатити), а також патологія сечовивідних шляхів, нирок (сечокам'яна хвороба, хронічний пієлонефрит).

Лікувальні питні мінеральні води (ПМВ) - це природні води, які містять в підвищених концентраціях мінеральні (рідше органічні) компоненти, різні гази або мають специфічні фізичні властивості: радіоактивність, температуру, активну реакцією середовища, завдяки чому вони виявляють на організм людини дію, що відрізняється від дії прісної води. Базисну основу ПМВ складають чотири взаємопов'язані компоненти: неорганічні мінеральні речовини, гази, органічні речовини і аутохтонна мікрофлора. Їх складний комплекс утворює слабодиссоційовані суперкластери, властивості яких обумовлені хімічною природою ПМВ. Науковцями доведено, що чим більше ступінь впорядкованості структури води, тим краще вона засвоюється живим організмом, причому це найбільше притаманне для ПМВ слабкої мінералізації, до яких відносяться східницькі ПМВ. Комплексний лікувальний вплив ПМВ на пацієнтів визначають механічний, термічний і хімічний компоненти. Механічний фактор ПМВ діє при прийомі води, викликаючи розтягнення стінок шлунка і подразнюючи там барорецептори, рефлекторно змінює діяльність шлунка та інших суміжних органів ШКТ [93]. Термічний фактор ПМВ модулює моторну і секреторну діяльність ШКТ, а також швидкість всмоктування в ньому хімічних речовин. Тепла вода зменшує надлишкову моторику шлунку, знімає спазм ворота, знижує секреторну активність шлунка і ПЗ. На відміну від неї, холодна вода стимулює рухову і секреторну активність шлунка, активує перистальтику кишечника і посилює дію хімічних

речовин. Температура води впливає на швидкість переходу води з шлунка в кишечник, що запобігає дуоденостазу, який є часто ініціатором виникнення загострення ХП. Для питного лікування використовують прохолодну (25-30 °С), теплу (35-37 °С) і гарячу (40-45 °С) воду. Оскільки східницькі джерела є холодними (глибина 100 м), тому найчастіше воду доводиться підігрівати до потрібної температури.

Провідним же в дії природних ПМВ на організм є хімічний фактор - іонний склад прийнятих вод. Потрапляючи до ШКТ, іони ПМВ рефлекторно стимулюють виділення слини, змінюють секреторну діяльність шлункових залоз, склад і властивості шлункового соку. Накопичуючись в крові, вони подразнюють хеморецептори судин і надають різноманітну рефлекторну дію на різні органи і тканини. У ПМВ виявлено близько 50 різних хімічних елементів, проте найчастіше зустрічаються і в основному визначають лікувальні властивості вод 6 іонів. У складі східницьких ПМВ найбільше значення мають катіони кальцію, натрію, калію і магнію.

Іони кальцію (Ca^{2+}) є вторинними посередниками регуляції метаболізму клітин і регуляторами синаптичної передачі. Під дією кальцієвих ПМВ зменшується спазм гладких м'язів шлунково-кишкового тракту, гальмується моторна функція кишечника, відновлюється збудливість нейронів головного мозку, підвищується згортання крові. За рахунок протективної дії на клітинні мембрани і капілярне русло іони кальцію мають протизапальний вплив на СО шлунка. Взаємодія катіонів кальцію і аніонів хлору формує сполуку, яка легко всмоктується, а це підсилює ефект питного лікування. Іони натрію (Na^+) активують калій-натрієву АТФ-азу базолатеральних мембран парієтальних клітин шлунка і індукує накопичення в цитоплазмі іонів калію, які за допомогою K^+/H^+ імпорту підсилюють транспорт протонів до просвіту шлунка. Іони натрію, потрапляючи в інтерстицій і кров, відновлюють осмолярність, що грає кардинальну роль в транскапілярному транспорті поживних речовин і рідини, а також забезпечує виражену дезінтоксикаційну дію.

Іони калію (K^+) активують виділення соляної кислоти і беруть участь в окисному фосфорилуванні і реполяризації нейронів і гладких міоцитів. У крові

іони калію відновлюють ємність гемоглобінової буферної системи крові. Іони калію беруть участь в синтезі білка на рибосомах, стимулюють дефосфорилування вуглеводів на внутрішньоклітинних мембранах, а також посилюють гліколіз і гліконеогенез, що надзвичайно актуально при захворюваннях ПЗ, особливо при ЦД. Іони магнію (Mg^{2+}) підсилюють ентероінсулярну вісь і стимулюють утворення гістогормонів шлунка, які сприяють відновленню дефіциту іонів магнію, що притаманний для хронічних атрофічних гастритів. Такі іони, будучи коферментами низки ключових ензимів гліколізу і протеолізу, беруть участь в обміні білків і вуглеводів, у реакціях фосфорилування АТФ і активації протеїнкіназ.

Серед аніонів, що входять до складу східницьких ПМВ, вираженою активністю володіють, перш за все, іони гідрокарбонату, хлору і сульфату.

За даними досліджень останніх років, встановлено, що гідрокарбонатні іони (HCO_3^-) пригнічують цАМФ-залежне фосфорилування ферментів гліколізу і ліполізу. Вони суттєво обмежують надходження відновних еквівалентів обміну жирів і вуглеводів до циклу трикарбонових кислот (Кребса), а також і до дихального ланцюга мітохондрій. У результаті лікування ПМВ типу «Нафтуса» гальмується утворення і перенесення протонів через апікальні мембрани парієтальних клітин до просвіту шлунка, а також секреція соляної кислоти. Нейтралізація вмісту шлунка гідрокарбонатом викликає рефлекторне підвищення секреції тонкої кишки і ПЗ, що сприяє гармонізації травних процесів.

Аніони хлору (Cl^-) з'єднуються з іонами водню (H^+) в шлунку і утворюють соляну кислоту (HCl). Вони також стимулюють утворення кишкового соку, жовчогінну функцію печінки, підвищують інтенсивність гліколізу і ліполізу в паренхіматозних органах, особливо у ПЗ, що покращує метаболізм глюкози і ліпідів.

Іони сульфату (SO_4^{2-}) за рахунок пригнічення активності рецепторів антрального відділу шлунка гальмують секрецію і прискорюють евакуацію їжі. Вони практично не всмоктуються в кишечнику і підсилюють його моторну функцію, надаючи послаблюючу дію. У поєднанні з іонами калію сульфати

активують мікросомальну ензимну систему печінки, ущільнюють судинну стінку, зменшують вміст внутрішньоклітинної води і слизу при запальних процесах слизової ШКТ.

Дослідниками і практикаками встановлено, що з метою профілактики і відновлювального лікування пацієнтів є ефективним використання ПМВ, які, завдяки наявності вищеназваних та інших макро- і мікрокомпонентних складових, здатні втягувати в дію різні центральні та місцеві рецепторні системи, впливати на структуру і проникність гістогематичних бар'єрів, підвищувати адаптаційні можливості організму.

Важливим дієвим складником ПМВ є також кремній. Встановлено, що кремнійвмісні ПМВ мають радіозахисну дію, сприяють виживанню тварин, зниженню хромосомних аберацій, виявляють цитопротекторну дію на клітини печінки, тонкої кишки, червоного кісткового мозку. Відповідно до класифікації В.В. Іванова та Г.О. Невраєва та основних критеріїв оцінки хімічного складу ПМВ кремнієвими вважаються МВ із вмістом метакремнієвої кислоти не менш 50 мг/ дм³. Згідно із європейським стандартом норматив вмісту кремнію в питній воді становить 10 мг/дм³. Разом з тим, існує думка, що при використанні води із жорсткістю понад 2,5 мг-екв/дм³ вміст кремнію може бути збільшений до 25 мг/дм³. Це обумовлене тим, що солі кальцію гальмують біологічну дію кремнію. Результати досліджень 5-ти кремнієвих слабкомінералізованих вод України показали їх безпечність для організму із суттєвим підвищенням добового діурезу в результаті збільшення швидкості фільтрації первинної сечі, що притаманно східницьким ПМВ. Дослідження щодо впливу кремнієвої слабкомінералізованої гідрокарбонатної води на стан водноелектролітного обміну при експериментальному предіабеті дозволило встановити, що найбільш виражений ефект нормалізації цих змін досягається під впливом дії курсових навантажень ПМВ в профілактичному режимі. При цьому запобігається зниження маси тіла, стабілізуються порушені процеси в нирках, що обумовлено стабілізацією величини добового діурезу. У тканинах нирок не розвивається гіпогідратація, збільшується вміст натрію, зменшується

вміст калію. Разом з тим, незважаючи на існуючі дані щодо біогенної ролі даних ПМВ, необхідно продовжити дослідження специфіки біологічної дії цих ПМВ в залежності від запропонованого комплексу і тривалості його призначення при ХП у коморбідності із ЦД2 типу.

Механізм дії МВ при питному лікуванні залежить не тільки від хімічного складу, але й від мінералізації. МВ малої мінералізації більшою мірою, ніж води високої мінералізації, полегшують надходження до загального кровотоку активних хімічних речовин, що коригують передачу нервового збудження. Встановлено, що маломінералізовані ПМВ підвищують активність реакцій з рецепторів внутрішніх органів, тоді як високомінералізовані МВ гальмують їх або спотворюють, тому їх не використовують для внутрішнього прийому. МВ реалізує свою дію: 1) за рахунок компонентів, які містяться в ній (іони, гази, органічні речовини) і температурного чинника; 2) за рахунок інформаційного сигналу, який несе в собі МВ, і реакції органів травлення на її прийом.

Деякі дослідники (Джиоев И.Г., Скупневский С.В. та ін., 2018) на експериментальній моделі триразового введення протягом одного тижня щурам тетрахлорметану і оливкової олії викликали порушення кровообігу в печінці і гіаліново-крапельну дистрофію гепатоцитів, що призвело до посилення ПОЛ і ослаблення АОЗ, підвищення в крові вмісту білірубіну, активності лужної фосфатази і АлАТ, а також ознак анемії і коефіцієнта де Рітиса. Прийом гідрокарбонатної вуглекисло-хлоридно-натрієвої ПМВ із загальною мінералізацією 2,1-2,3 г/л і підвищеним вмістом заліза, бору і кремнію нормалізував вплив на морфофункціональний стан печінки і досліджувані показники крові, що є підтвердженням перспективності використання таких вод з лікувальною метою при порушеннях гепатобіліарної системи, а також при ураженнях ПЗ [51].

Для розуміння механізму дії ПМВ важливими є встановлені дослідниками ефекти, які викликають ПМВ. Умовно можна виділити: 1) специфічні ефекти МВ через хімічну дію елементів води, які всмоктуються; 2) неспецифічні системні ефекти МВ через її взаємодію із вмістом органів ШКТ і

вплив на органи-мішені, перш за все, на секреторні клітини слизової оболонки, вплив на регуляторні системи - нервові і гормональні. Вплив може бути прямим (впливу на рецептори нервових і ендокринних клітин), дистанційним, рефлекторним. У механізмі загальної дії ПМВ виділяють 4 фази: 1) фаза випереджальної готовності, обумовлена попередньою сприятливою настройкою до питного лікування і подальше виникнення обстановочного рефлексу; 2) контактна фаза - пряма контактна дія, що реалізується двома шляхами. Перший - нервово-рефлекторний, який здійснюється внаслідок впливу імпульсів з рецепторних шляхів порожнини рота, шлункового відділу ШКТ, внаслідок збудження смакових, термічних, хімічних та осмотичних рецепторів. Збудження передається кортикальним, субкортикальним регуляторним структурам, де формується відповідна реакція, спрямованість і інтенсивність якої визначаються складом води, її температурою та реактивністю рецепторів шлунка, кишок, печінки і жовчовивідних шляхів, а також самих кортикальних і субкортикальних структур мозку. Другий - нейрогуморальний: всмоктуючись у ШКТ, хімічні елементи та гази, що містяться в ПМВ, надходять у внутрішнє середовище організму і залежно від складу впливають на процеси в клітинах, є пусковим механізмом різних ферментативних і гормональних реакцій; 3) компенсаторно-відновлювальна фаза - відбувається трансмінералізація хімічних речовин, їхнього вибіркового депонування, включення в структуру деяких ферментів, вітамінів і гормонів і виведення надлишків. Як наслідок, усувається порушена рівновага на клітинному, системному, органному рівнях, а також на рівні цілого організму людини; 4) результативна фаза, або фаза післядії, характеризується відновленням динамічної рівноваги і стабільності внутрішніх середовищ організму на новому рівні, на новій функціональній основі. Специфічні реакції у відповідь на курсове застосування ПМВ зберігаються у вигляді стійких змін обмінних процесів, підвищення активності захисних та адаптаційно-приспосувальних реакцій організму.

Принципи застосування ПМВ з позицій рецептор-опосередкованої концепції базуються на засадах «окупаційної» теорії Кларка, згідно з якою ефективність лікування залежить, з одного боку, від спорідненості компонентів

ПМВ до клітинних рецепторів, а з іншого - від кількості активних рецепторів, вільних від ксенобіотиків, метаболітів тощо. ПМВ, подразнюючи рецептори слизової оболонки ротової порожнини, виявляє рефлекторну дію на слиновиділення, шлунково-кишковий тракт, нирки, серцево-судинну систему. Подразнення МВ рецепторів ротової порожнини і його переднього відділу чинить рефлекторний вплив головним чином на секреторну і моторну функції шлунка, а подразнення рецепторів слизової оболонки задніх відділів ротової порожнини і кореня язика переважно впливає на функції кишечника. Чим довше контактує вода з рецепторами, тим сильніше проявляється її «ротова» фаза дії. Збуджуючи численні рецептори слизової оболонки шлунка і кишечника, ПМВ рефлекторно діє на функції печінки, ПЗ, нирок і інших органів. Необхідно відзначити ще один важливий аспект впливу ПМВ на травну систему - їх здатність за рахунок модифікації діяльності травної системи ініціювати процеси формування адаптивно-компенсаторних процесів через активацію гіпофізарно-надниркової системи (АКТГ і кортизолу) і фізіологічного антагоніста інсуліну - панкреатичного глюкагону (Н.Д. Полушина з співавт., 1997).

У цілому механізм неспецифічного впливу ПМВ на гормональну регуляцію обміну речовин і розвиток процесів адаптації відбувається наступним чином. Широкий спектр гормональних реакцій, ініційованих внутрішнім прийомом МВ, пояснює доцільність її застосування при лікуванні ХП і ЦД. Важливо підкреслити, що, активуючи окремі ланки ендокринної системи, ПМВ може використовуватися для спрямованої корекції функціональної активності залоз внутрішньої секреції (кора надниркових залоз, щитоподібна залоза, ПЗ, гіпофіз та ін.). Проте основний свій неспецифічний біологічний потенціал вона реалізує через зміну метаболічних процесів, оптимізацію процесів енергетичного гомеостазу, вдосконалення механізмів адаптації [51].

Науковцями доведено, що в умовах здорового організму прийом ПМВ також сприяє підвищенню гормональної секреції, збільшує «потужність» і

адаптаційні резерви різних функціональних систем, що може бути використано для первинної профілактики соматичних захворювань.

Вплив ПМВ східницьких родовищ за впливом на функціональну здатність ПЗ при ХП, особливо у поєднанні з ЦД, є недостатньо вивченим. Викликає науковий інтерес вплив цих ПМВ на стан МФК при ХП і ЦД, адже серед окремих науковців-клініцистів бутує думка про те, що лікування ПМВ може викликати ДБК. Все це робить актуальним проведення дослідження з метою вивчення вищеназваних проблем.

Органічні речовини, що входять до складу ПМВ, на думку науковців, підсилюють мінеральний обмін, всмоктування води з кишечника, а також сприяють продукції антибактеріальних і біологічно активних компонентів. Вони є похідними нафти або торфу і на 80-90% представлені гумінами і бітумами, рідше зустрічаються нафтеніві кислоти і феноли. Органічні речовини, як правило, містяться в поверхневих, холодних, маломінералізованих водах типу «Нафтуса» (східницьке джерело №18). Вони сприяють розвитку у воді мікроорганізмів, що виробляють антибактеріальні, гормоноподібні і біологічно активні речовини. Проте при сумарному вмісті у воді понад 40 мг/л органічних речовин проявляється їх токсична дія.

Детоксикаційна і пре/пробіотична дія ПМВ, а також взагалі обґрунтування запропонованого комплексу лікування ПМВ при ХП у коморбідності з ЦД потребують поглибленого вивчення, що й стало мотивом для проведення дослідження.

У комплексному лікуванні і реабілітації пацієнтів з найбільш поширеними захворюваннями з успіхом використовують різноманітні методи рефлексотерапії (РТ) [44, 66]. Серед них достойне місце займає акупресура (АП) - масаж, що виконується методом надавлювання подушечками пальців у зонах біологічно активних точок (БАТ) за допомогою загальноприйнятих прийомів. За даними ВООЗ, майже 70 хвороб успішно лікуються за допомогою РТ і ще приблизно 200 – поєднанням її з іншими альтернативними методами [35, 100]. Серед багатьох ефектів АП особливо важливими є знеболювання, ліквідація спазму м'язів, покращення тканинного кровообігу, зниження високої

концентрації ліпідів у крові, послаблення впливу надмірних емоцій і психічної депресії, посилення імунних реакцій та опірності організму до інфекції [44]. Однак багато фізіологічних впливів РТ взагалі і АП зокрема на людський організм на клінічному і біохімічному рівні залишаються невивченими і потребують дослідження [105].

Встановлено, що вплив на БАТ є прицільним і дуже дієвим. Одним із пояснень лікувальних ефектів АП є принципи міжнейронної взаємодії: величина активності імпульсу, який проходить по еферентному волокну і утворився внаслідок подразнення всіх рецепторів даного рецептивного поля, не перевищує величини імпульсу-відповіді на подразнення від певного центру чи БАТ [100]. Крім того, збудження БАТ призводить до зниження активності рецепторів на сусідніх полях, якщо вони мають зони перекриття із тим полем, яке піддається впливу подразника. Така властивість рецептивних полів дає змогу отримувати більш виражену та диференційовану відповідь при впливі на БАТ порівняно із фізіотерапевтичними процедурами. Виражена стреслімітуюча дія АП дозволяє активувати системи гама-аміномасляної кислоти мозку, β -ендорфіну, ацетилхоліну, антиоксидантні системи захисту (АОЗ) та ін., призводить до поступового гальмування симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем, внаслідок чого знижуються енергозатрати організму [35]. Можливість досягнення зниження больової чутливості за допомогою АП обґрунтовує застосування даного методу для обмеження стресових впливів на організм та покращення якості життя пацієнтів із больовим синдромом, що притаманно й при ХП. Можливим механізмом дієвості АП розглядають зменшення концентрації стресових гормонів у крові (адренкортикотропного, соматотропного, кортизолу та альдостерону) під дією РТ, що призводить до вазодилатації, а також зниження рівня нейротензину та збільшення рівня β -ендорфіну [16].

Вивчення використання методів РТ при захворюваннях серцево-судинної системи, нирок та ін., в умовах лікувального голодування і при ЦД показали, що дані методики є стреслімітуючими і можуть позиціонуватись як засоби

активно-конструктивної профілактики негативних і деструктивних наслідків дії стресу [1]. АП викликає зниження больової чутливості, викликає стан гіпоальгезії, що допомагає людині активно боротися зі стресом, а любе захворювання, у тому числі ХП і ЦД2 типу можна розглядати як стресову ситуацію [16]. Усунення больового синдрому під дією РТ пояснюється також впливом методу на продукцію ендогенних опіоїдних пептидів [100]. Дослідження Є.І. Шац та співавторів показали, що якщо до лікування АП вміст β -ендорфінів складав 5,15 пмоль/л, то після нього - збільшився до 8,45 пмоль/л. Ці дані цілком узгоджуються з результатами досліджень, які показали, що стимуляція БАТ може викликати в структурах мозку утворення опіоїдних пептидів, серотоніну, ГАМК, інших гальмівних метаболітів.

Таким чином, аналіз патофізіологічних аспектів дії АП викликає оптимізм в потенційних можливостях методу в лікуванні ХП для зняття больового синдрому, покращання функціональної здатності ПЗ, що могло б позитивно вплинути на ендокринну й екзокринну складову, прояви трофологічних порушень, алергічного синдрому, особливо враховуючи відсутність побічних дій, усунення ятрогенії та поліпрагмазії, що притаманно для лікування хворих із коморбідним перебігом ХП і ЦД2 типу [35]. Серед незначної кількості повідомлень стосовно ефективної дії АП в комплексному лікуванні гастроентерологічних захворювань, ми не знайшли таких при поєднаному перебігу ХП і ЦД. Це мотивувало на подальше дослідження нових аспектів РТ взагалі і АП зокрема при веденні таких пацієнтів. Важливою місією вважали необхідність пошуків доказовості щодо застосування методів біологічної медицини – лікування ПМВ Східниці, що є справжнім багатством України, а також неінвазивної рефлексотерапевтичної методики – точкового масажу або акупресури.

Результати даного розділу висвітлено у наступних власних друкованих працях [15, 18]:

1. Бабінець ЛС, Палихата МВ, Сасик ГМ. Можливості комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит на етапі первинної медичної допомоги (огляд літератури). *Вестник Клуба панкреатологов*. 2018;2(39):4-11.
2. Бабінець ЛС, Редьква ОВ, Сасик ГМ. Програма комплексної реабілітації хворих на цукровий діабет із застосуванням голкорексотерапії. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2018;15-16(436-437):18-9.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

Протягом 2017-2020 рр. було досліджено і проліковано 137 пацієнтів з ХП із супутнім ЦД2 типу та без нього, які перебували на обліку у Центрі первинної медико-санітарної допомоги м. Трускавця Львівської області, а також проходили санаторно-курортне лікування на курорті «Східниця» (лікувально-оздоровчий комплекс «ТуСтань» і «Карпати». Джерелом інформації для клініко-анамнестичного аналізу слугували «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о) і «Санаторно-курортні карти» пацієнтів.

Основну групу склали 112 хворих на ХП у фазі стійкої або нестійкої ремісії у поєднанні із ЦД2 типу у фазі стійкої або нестійкої ремісії. Щоб оцінити вплив коморбідного ЦД 2 типу на клінічний стан пацієнтів з ХП до дослідження включили групу порівняння, яку склали 25 хворих на ХП у фазі стійкої або нестійкої ремісії. Групи дослідження були співставними між собою за віком, статтю, тривалістю і комплексом лікування основного захворювання на попередніх етапах. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, що були репрезентативні групам дослідження за віком, статтю і соціальним статусом.

Критеріями включення пацієнтів до проведення дослідження були: пацієнти чоловічої та жіночої статі віком понад 18 років, наявність верифікованого за протокольними стандартами діагнозу ХП та ЦД2 типу, можливість хворого виконувати всі інструкції та рекомендації щодо дизайну дослідження. Всі пацієнти були ознайомлені із дизайном дослідження і підписали інформовану згоду для участі в дослідженні згідно із протоколом,

затвердженим Етичним комітетом Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: наявність гострих і загострення хронічних соматичних захворювань, а також суб- і декомпенсація життєво важливих органів, у т.ч. гострий інфаркт міокарда та нестабільна ішемічна хвороба серця, порушення ритму, гострі хірургічні стани та оперативне втручання протягом останнього місяця, аневризми черевного відділу аорти, вірусні гепатити в активній фазі, хронічна ниркова недостатність III-IV стадій, патологія щитоподібної залози, вагітність, онкологічні і гематологічні захворювання, психічні розлади, ЦД у стадії декомпенсації, а також ЦД, що вимагає прийому інсуліну, артеріальна гіпертензія 3 ступеня; наявність протипоказань до санаторно-курортного лікування і рефлексотерапії (всі вищеназвані, а також гострі інфекційні захворювання, гострі тромбофлебіти, дерматологічні захворювання, а також рани, опіки, обмороження), а також відмова брати участь у проведенні наукового дослідження.

Вік пацієнтів коливався від 24 до 76 років. Середній вік становив $(49,33 \pm 11,54)$ років.

Розподіл усіх пацієнтів з ХП за віком представлений на рис. 2.1.



Рисунок 2.1 - Розподіл досліджених пацієнтів за віком (роки, %)

У цілому в контингенті хворих на ХП переважали особи молодого і середнього віку за класифікацією ВООЗ (31,0 % і 33,0 %), що свідчить про медико-соціальну значимість дослідження, оскільки це особи працездатного віку. Середній вік хворих на ХП із супутнім ЦД2 типу – $(55,18 \pm 7,33)$ років. Переважна частка хворих, як чоловіків, так і жінок (81 пацієнт – 59,12 %) знаходились у віковій категорії 46 років і старших (табл. 2.1, 2.2).

Таблиця 2.1 - Структура контингенту дослідження за віком і статтю

Вікова група	чоловіки		жінки		всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 45 років	14	10,2	11	8,1	25	18,3
46-65 років	31	22,6	34	24,9	65	47,5
66 років і старші	21	15,3	26	18,9	47	34,2
всього	66	48,1	71	51,9	137	100,0

Таблиця 2.2 - Статтєво-вікова характеристика групи коморбідного перебігу ХП і ЦД2 типу

Вікова група	чоловіки		жінки		всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 45 років	18	16,1	19	16,9	37	33,0
46-65 років	23	20,5	21	18,8	44	39,3
66 років і старші 60	10	8,9	21	18,8	31	27,7
всього	51	45,5	61	54,5	112	100,0

За даними табл. 2.2, можна констатувати, що в основній групі відмічалось переважання жінок над чоловіками (54,5 % і 45,5 %), а також стверджувати, що найбільшу частину (72,4 %) складають пацієнти працездатного віку – до 65 років включно. Таким чином, коморбідність ХП і ЦД2 – проблема активної

частини населення з деяким переважанням жінок (9,0 %), що становить значиму медико-соціальну проблему.

Тривалість ХП в усій когорті пацієнтів коливалась у межах 1-30 років, середня тривалість становила $(10,05 \pm 0,83)$ роки. У більшості пацієнтів (70 осіб – 51,1 %) захворювання тривало понад 10 років, у 25 пацієнтів тривалість ХП становила до 5 років (18,3 %), у 42 – від 5 до 10 років (рис 2.2).



Рисунок 2.2 - Розподіл пацієнтів дослідженого контингенту за тривалістю ХП

Тривалість коморбідності ХП і ЦД2 типу в обстежуваних пацієнтів коливалась від 0 до 25 років, середня тривалість становила $(8,93 \pm 0,60)$ років, у 85 осіб (75,9 %) захворювання тривало до 10 років, у решти 27 осіб (24,1 %) тривалість ХП становила понад 10 років, у 27 осіб (24,1 %) – до 5 років (рис 2.3).



Рисунок 2.3 - Розподіл пацієнтів дослідженого контингенту за тривалістю коморбідного перебігу ХП і ЦД2 типу.

Методом клініко-статистичного ретроспективного аналізу оцінили значимість етіологічних чинників у розвитку ХП серед пацієнтів, переважна більшість з яких мали коморбідність ХП і ЦД2 типу (112 з 137). Одним з найбільш впливових чинників були захворювання гепато-біліарної системи в анамнезі - у 68 хворих (49,6 %), причому у 22 (16,1 %) – дискінезії жовчовивідних шляхів, у 27 (19,7 %) - був наявний некаменевий холецистит, у 31 (22,6 %) – калькульозний холецистит, 14 (10,2 %) – були прооперовані з приводу жовчнокам'яної хвороби (11 з них (78,6 %) – шляхом малоінвазивної холецистектомії, 3 (21,4 %) – лапаротомічним способом). 19 пацієнтів мали в анамнезі ГП, що склало 13,9 %.

Алкогольний чинник, за даними літературних джерел, вважається найбільш важливим фактором виникнення ХП, однак серед наших пацієнтів на обліку в наркологічному диспансері стояло лише 7 (5,1 %). Це пов'язано з тим, що пацієнти приховують факт зловживання алкоголем. Для виявлення прихованого потягу до алкоголю використовували анкету CAGE. У контингенті досліджених пацієнтів результат становив $(1,12 \pm 0,05)$ бала, що свідчило про відсутність явного потягу до алкоголю, однак серед чоловіків цей результат був вищим і становив $(2,01 \pm 0,10)$ бала.

Таблиця 2.3 – Аналіз розподілу пацієнтів контингенту хворих на ХП-активних курців за стажем тютюнопаління

Нозологія	10-20 пачко/років		понад 20 пачко/років		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ХП	6	15,4	6	15,4	12	35,9
ХП із ЦД2	10	25,6	17	43,6	27	64,1
Всього	16	41,0	23	59,0	39	100

Серед етіологічних чинників виникнення ХП все більшого значення набуває тютюнопаління, що мотивувало оцінити його в нашому контингенті хворих (табл. 2.3). Серед обстежених пацієнтів було 39 (28,5 %) активних курців, усі курці - чоловіки. 15 осіб (10,9 %) вказали на факт активного тютюнопаління в минулому. Тривалість паління коливалась в межах 10-30 років, середня тривалість склала $(22,75 \pm 1,20)$ років. У 16 пацієнтів (41,0 % від курців) стаж паління склав 10-20 пачко/років, у 23 (59,0 %) – більше 20 пачко/років. Більшість активних курців (25 осіб – 64,1 %) належали до групи коморбідних хворих на ХП із супутнім ЦД2 типу.

Інфекційний чинник можна запідозрити у 19 (13,9 %) пацієнтів, які мали в анамнезі захворювання на гепатит, в тому числі вірусний; у 10 (7,3 %), що мали паразитарні хвороби (8 випадки аскаридозу і 2 - лямбліозу); у 17 (12,4 %), які мали супутні захворювання органів дихання. Про часті випадки ГРЗ, перенесених дитячих інфекцій, герпетичних висипань свідчили 23 (16,8 %) пацієнти. Гастроудоденогенний фактор виявили у 39 хворих нашого контингенту, що склало 28,5 %. Рідше пацієнти свідчили про наявність хронічного ентероколіту – 5 (3,7 %).

Ішемічний чинник вважали наявним у 49 (35,8 %) хворих контингенту: 41 (29,9 %) пацієнт мав супутню артеріальну гіпертензію, 27 (19,7 %) – хронічну ішемічну хворобу серця. Слід зауважити, що більшість хворих контингенту анамнестично відмічали декілька етіологічних чинників формування ХП: 2 чинники – 41 (29,9 %), 3 чинники – 35 (25,6 %), понад 3 чинники – 28 (20,4 %).

Таким чином, отримані дані засвідчили поліетіологічний характер ХП, що є встановленим фактом, однак це набуває особливої значимості, враховуючи фактор ураження ендокринної частини ПЗ у пацієнтів із супутнім ЦД2 типу.

Таблиця 2.4 – Оцінка тяжкості клінічного перебігу пацієнтів з ХП і ЦД2

Клінічний перебіг ХП	Кількість хворих (абсолютний показник)	% від загальної кількості хворих на ХП і ЦД2
Легкий	25	22,3
Середньої тяжкості	71	63,4
Тяжкий	16	14,3

Тяжкість клінічного перебігу ХП визначали за кількістю загострень хвороби у 112 коморбідних пацієнтів з ХП і ЦД2 типу (табл. 2.4). Слід констатувати, що переважна частина контингенту 87 (77,7 %) мала середньотяжкий і тяжкий перебіг ХП, що визначає значну медико-соціальну значимість дослідження щодо ведення хворих із поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу.

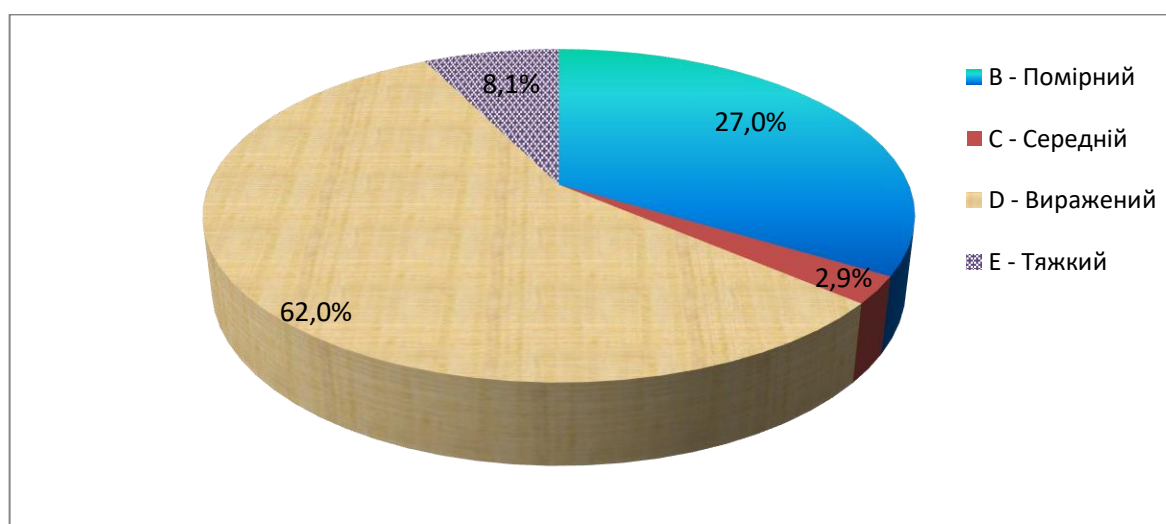


Рисунок 2.4 – Розподіл пацієнтів з ХП (n=137) за індексом і ступенем тяжкості за класифікацією M-ANNHEIM

Відомо, що для ХП ще й досі немає чіткої усталеної класифікації, однак використання етіологічної класифікації M-ANNHEIM з визначенням клінічної стадії, ступеня та індексу тяжкості у балах дозволило віднести усіх досліджуваних хворих до діагностичної форми «визначений» ХП. Серед 137 пацієнтів з ХП і коморбідністю ХП і ЦД2 типу 37 (27,0 %) мали II b, 4 (2,9 %) хворих – II c, 85 (62,0 %) хворих – III a та 11 (8,1 %) хворих – III b клінічну стадію. Розподіл за індексом та ступенем тяжкості хворих за M-ANNHEIM у балах подано на рис. 2.4.

Було оцінено найбільш часті клінічні симптоми у пацієнтів контингенту дослідження з ХП і ЦД2 типу (табл. 2.5). Типовими для ХП є больовий абдомінальний, диспепсичний, анемічний, алергічний, астено-невротичний синдроми, а також синдроми ЗСН ПЗ та ендокринних порушень.

Таблиця 2.5 – Аналіз клінічної симптоматики пацієнтів з ХП і ЦД2

Клінічний симптом/синдром	Кількість пацієнтів з клінічним симптомом/синдромом (n=137)	
	абс.	%
Больовий абдомінальний синдром:		
Періодичний біль	117	85,4
Постійний біль	63	45,0
Еквіваленти болю	23	16,8
	31	23,6
Диспепсичний синдром:	137	100,0
Нудота	83	60,6
Метеоризм і бурчання	72	52,6
Відчуття важкості	51	37,2
Прони	41	29,9

Закрепи	46	33,6
Чергування проносів і закрепів	39	28,5
Відрижка	28	20,4
Печія	23	16,8
Астено-невротичний синдром	131	95,6
Анемічний	85	62,0
Алергічний	79	57,7
Гіповітамінози	95	69,3
Зміни апетиту	129	94,2
Посилення	94	68,6
Зменшення	35	25,6
Полідипсія	76	55,5
Вегетативні ознаки (пітливість, субфебрильна гіпертермія, зміни дермографізму та ін..)	124	90,5
Примітка. % – кількість хворих з певним синдромом від загального числа.		

Функціональну екзокринну спроможність ПЗ визначали за вмістом фекальної α -еластази-1. У цілому по когорті хворих він становив $(165,39 \pm 5,71)$ мкг/г, що свідчить про наявність ЗСН ПЗ легкого ступеня, а також про статистично значиме зниження цього показника стосовно такого у групі контролю $(242,58 \pm 6,24)$ мкг/г ($p < 0,05$). Також визначали стан параметрів копрограми, виражений в балах при оцінюванні як один бал кожної патологічної ознаки: він склав $(4,38 \pm 0,09)$ бала, що було статистично значимо вище такого показника у групі контролю ($p < 0,05$).

Структурний стан ПЗ оцінювали середнім УЗ-бальним показником, який становив $(4,79 \pm 0,23)$ бала у когорті обстежених. За Марсельсько-

Кембріджськими критеріями оцінки середнього УЗ-бального показника легкий ступінь тяжкості порушення структури ПЗ виявили у 15 хворих (10,9 %), середній – у 110 хворих (80,3 %), тяжкий ступінь – у 12 (8,8 %).

Проаналізували також основні лабораторні параметри наших пацієнтів і встановили статистично достовірне зниження рівня загального білка та альбуміну, підвищення рівня глюкози в крові та HbA1c, зниження рівня діастази і підвищення рівня амілази крові, значиме підвищення вмісту С-реактивного протеїну і незначне зниження вмісту гемоглобіну крові у контингенті хворих на ХП (табл. 2.6). Виявлені зміни доводять наявність хронічного запалення у паренхімі ПЗ, гіперглікемії, порушення обміну глюкози і недостатність вісцерального пулу білка, що є ознакою і підґрунтям низки патологічних обмінних процесів [40, 58]. Особливо значимими є ці зміни, враховуючи той факт, що пацієнти перебували у фазі ремісії і перебували в амбулаторних умовах, однак в організмі постійно відбуваються патологічні запальні і трофологічні порушення, які потребують корекції і профілактики прогресування.

Таблиця 2.6 - Основні лабораторні (загальноклінічні і біохімічні) параметри у контингенті пацієнтів з ХП і ЦД2

Лабораторний параметр	Група контролю (n=30)	Пацієнти з ХП і ЦД2 (n=137)
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,29±0,12	3,43±0,09*
Гемоглобін, г/л	131,25±1,81	108,29±0,58*
Лейкоцити, $10^6/л$	5,73±0,22	6,38±0,16*
ШОЕ, мм/год	7,32±0,26	11,26±0,64*
Загальний білок, г/л	84,33±0,58	62,80±0,67*
Альбуміни, %	58,43±0,44	45,41±0,33*
Глюкоза, ммоль/л	4,32±0,15	7,52±0,18
АЛТ, ммоль/л	0,32±0,05	0,53±0,04*
АСТ, ммоль/л	0,32±0,05	0,65±0,14*
Амілаза крові, мг/(год×мл)	18,68±2,13	35,81±1,76*
Діастаза сечі, мг/(год×мл)	89,35±5,34	187,21±5,32*
HbA1C, %	4,29±0,08	7,12±0,17*

С-реактивний протеїн, мг/л	3,56±0,75	11,22±0,27*
Примітка: * - вірогідна відмінність стосовно показника групи контролю (p<0,05).		

Було проведено оцінку деяких антропометричних параметрів, за станом яких можна судити про соматичний пул білків і стан жирової тканини (дані у табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Антропометричні параметри пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 у групах за станом маси тіла

Група пацієнтів за станом маси тіла	Антропометричний параметр			
	ІМТ, кг/м ²	ШЖСТ, мм	ОМП, см	ОТ, см
Контрольна група (n=30)	22,68±0,22	15,70±0,23	24,54±0,50	74,75±1,95
Весь контингент пацієнтів (n=137)	25,66±0,37° p<0,01	16,03±0,48°	25,93±0,36°	84,67±1,73 p<0,05
Зі збереженою масою тіла (n=47)	23,44±0,18* p<0,05	12,77±0,21* p<0,001	23,12±0,17* p<0,01	78,37±2,28 p<0,05*
З дефіцитом маси тіла (n=15)	17,75±0,16*° p<0,001	7,75±0,23*° p<0,0001	19,41±0,34*° p<0,001	69,29±1,41 p<0,05*°
З надлишковою масою (n=49)	27,41±0,18*° p<0,001	18,23±0,31*° p<0,001	28,75±0,34*° p<0,001	93,43±1,78*°
З ожирінням (n=26)	33,13±1,25*° p<0,0001	26,23±1,40*° p<0,001	30,18±0,77*° p<0,0001	96,23±1,16*°
Примітки: 1.р – статистично значима відмінність даних стосовно такої групи контролю; 2.* – статистично значима відмінність даних стосовно такої у контингенті пацієнтів з ХП і ЦД2 (p<0,01); 3.° – статистично значима відмінність даних стосовно такої у групі зі збереженою масою тіла (p<0,01)				

У цілому контингенті пацієнтів з ХП і ЦД2 типу було відмічено статистично значиме збільшення ІМТ, ШЖСТ та ОТ з групою контролю ($p < 0,05$). Це свідчить про схильність до надлишкової маси тіла і збільшення кількості жиру в організмі у хворих на ХП у коморбідності з ЦД2 типу. Дефіцит маси тіла мали лише 15 пацієнтів (10,9 %), причому 13 (86,7 %) від групи пацієнтів із зниженою масою тіла) з них мали ХП без супутнього ЦД2 типу. Поряд із цим показник ОМП був статистично значимо меншим у групі хворих на ХП із ЦД2 типу, що вказує на білковий дефіцит за соматичним пулом, не зважаючи на те, що пацієнти були з достатнім або навіть підвищеним рівнем живлення.

Результати та їх обговорення: Отже, оцінка когорти пацієнтів з ХП, переважна більшість яких мала супутній ЦД2 типу - 112 з 137 (81,8 %), показала, що навіть перебуваючи у стані поза загостренням (фазах нестійкої та стійкої ремісії) ХП і суб- або компенсації ЦД2 типу, проходячи курс амбулаторного лікування, включаючи санаторно-курортне, з метою профілактики прогресування основних нозологій і виникнення ускладнень, більшість пацієнтів відмічали патологічні ознаки:

- скарги і наявність декількох клінічних синдромів (100,0 % - диспепсичний; 95,6 %, - астено-невротичний; 94,2 % - зміни апетиту; 90,5 % - вегетативні порушення; 84,5 % - больовий абдомінальний різного ступеня глибини; 69,3 % - ознаки гіповітамінозів; 62,0 % - анемію легкого ступеня; 57,7 % - алергічні прояви в анамнезі; 55,5 % - полідипсію та ін.);

- зниження екскреторної функції ПЗ (вміст фекальної α -еластази ($165,39 \pm 5,71$) мкг/г свідчив про наявність ЗСН ПЗ легкого ступеня, достовірне зниження стосовно групи контролю ($242,58 \pm 6,24$) мкг/г ($p < 0,05$); сумарний показник копрограми в балах склав ($4,38 \pm 0,09$) бала, що було статистично значимо вище такого показника у групі контролю ($p < 0,05$);

- структурний стан ПЗ за середнім УЗ-бальним показником був порушений на рівні легкого ступеня тяжкості у 15 хворих (10,9 %), середнього – у 110 хворих (80,3 %), тяжкого ступеня – у 12 (8,8 %);

- трофологічні розлади (порушення обміну глюкози у формі ЦД2 типу з підвищенням рівня глюкози до $(7,52 \pm 0,18)$ ммоль/л і глікованого гемоглобіну - до $(7,12 \pm 0,17)\%$ на тлі цукрознижувальної терапії; зниження соматичного пулу білка (за показником ОМП); зниження вісцерального пулу білка (загального білка до $(62,80 \pm 0,67)$ г/л, альбуміну - до $(45,41 \pm 0,33)$ %, гемоглобіну – до $(108,29 \pm 0,58)$ г/л) ($p < 0,05$ щодо параметрів групи контролю).

- наявність запального синдрому за збільшеним вмістом С-реактивного протеїну у крові до $(11,22 \pm 0,27)$ мг/л ($p < 0,05$ стосовно групи контролю);

Все наведене вище мотивує до поглибленого вивчення клініко-патогенетичних змін у пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу для їх корекції шляхом оптимізації лікування і реабілітації таких хворих.

2.2 Характеристика використаних методів і методик дослідження

2.2.1 Критерії верифікації діагнозів та оцінки клінічного перебігу ХП і ЦД2 у пацієнтів дослідженого контингенту

Діагноз ХП встановлювали за клініко-статистичною класифікацією, запропонованою ДУ «НДІ гастроентерології НАМН України» 2003 р., а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Діагноз ЦД2 типу верифікували за Наказом МОЗ України від № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» [89, 90].

Наявність і глибину клінічних симптомів і синдромів оцінювали кількісно в абсолютних цифрах (кількість хворих з наявними значимими проявами

даного синдрому), а також у відсотках стосовно усіх хворих на ХП у поєднанні з ЦД2 типу [91].

Для статистично значимого виявлення впливу алкогольного фактора на формування ХП виявляли прихований потяг до алкоголю, використовуючи анкету CAGE: а) Чи відчували Ви коли-небудь необхідність скоротити вживання спиртних напоїв? б) Чи дратуєте Вас, коли інші критикують Ваше зловживання спиртними напоями? в) Чи маєте Ви почуття провини після прийому алкоголю? г) Чи важко Вам прокинутися наступного дня після прийому алкоголю? Кожна позитивна відповідь оцінюється 1 балом. 2 і більше набрані бали вказували на приховуваний потяг до алкоголю [49]. Зловживання алкоголем виявляли за наявності однієї з описаних далі ознак: вживання алкоголю попри знання пацієнта про те, що його постійні чи повторювані соціальні, побутові, фізичні, психологічні, професійні проблеми спричинені чи посилені через це; повторне використання алкоголю в ситуації, коли він може бути небезпечним для життя.

Ступінь ніотинової залежності визначали за тестом Фагерстрема в балах: 0-3 бали – низький рівень залежності; 4-5 балів – середній рівень залежності; 6-10 балів – високий рівень залежності. Про ступінь ніотинової залежності судили також за індексом курця: при перевищенні індексу 200 констатували високу залежність від ніотину:

$$\text{Індекс курця} = \text{кількість випалених сигарет/добу} \times 12, \quad (2.1)$$

Анамнез паління розраховували в одиницях «пачки-роки». При цьому одна пачка складає 20 цигарок.

$$\text{Загальна кількість пачко/рік} = \text{кількість випалених цигарок за день} \times \text{число років} / 20, \quad (2.2);$$

Якщо даний показник перевищував 25 пачко/рік, то хворого відносили до «злісних» курців. Якщо показник досягав значення 10 пачко/рік, то пацієнта відносили до категорії «безумовних» курців [167].

Клінічний перебіг ХП оцінили за загальноприйнятими в гастроентерології критеріями [89]: легкий перебіг – рецидиви не більше 2 разів протягом року,

легко усуваються впродовж 3-14 діб, можливі ремісії тривалістю 1 рік і більше; перебіг середньої тяжкості – рецидиви 2-3 рази на рік з мінімальною дисфункцією ПЗ (відновлення функціонального стану протягом 48-72 годин), ускладнень немає, тривалих ремісій немає; тяжкий перебіг – рецидиви більше 3 разів на рік, для їх усунення необхідно більше місяця, розвиток ускладнень, іноді рецидиви повністю не усуваються, відбувається лише періодичне послаблення і посилення постійного больового синдрому.

Однак враховуючи наявність у більшості пацієнтів з ХП коморбідного ЦД2 типу, використовували також бальну систему M-ANNHEIM [231], яка виділяє клінічні стадії ХП з безсимптомною і симптомною фазами. Остання фаза поділяється на стадії (I, II, III, IV). У кожній стадії виділяють підстадії.

Безсимптомна фаза ХП (перша фаза) виділяє стадію 0 – субклінічний ХП:
 а) період без симптомів (діагностується випадково, наприклад, під час аутопсії);
 б) ГП – перший епізод (можливо, є початком ХП); с) ГП з тяжкими наслідками.

Стадію «0» і стадію «а» безсимптомної (ранньої) фази ХП можна оцінити тільки ретроспективно, оскільки в цей період відсутні клінічні прояви. Діагноз ХП в цій стадії ставлять вкрай рідко, наприклад, за змінами ПЗ при хірургічному втручанні або на аутопсії. Стадія «б» безсимптомної фази – це перший епізод ГП, оскільки будь-який епізод ГП у осіб з груп ризику в подальшому може призвести до розвитку ХП.

ХП з клінічною маніфестацією (друга фаза - фаза клінічної маніфестації ХП, коли у пацієнтів обов'язково присутній симптом або симптоми ХП).

I стадія – без недостатності ПЗ (характеризується абдомінальним болем за відсутності клінічних проявів панкреатичної недостатності): а) рецидив ГП (між епізодами ГП біль відсутній); б) рецидивуючий або постійний абдомінальний біль (в тому числі, біль між епізодами ГП); с) Ia/b з тяжкими ускладненнями.

II стадія – екзо- або ендокринна недостатність ПЗ у поєднанні з болем: а) ізольована екзокринна (або ендокринна) недостатність (без болю); б) ізольована екзокринна (або ендокринна) недостатність (з болем); с) IIa/b з тяжкими ускладненнями^b. Зазвичай, спочатку розвиваються симптоми ЗСН ПЗ. Маніфестація функціональної недостатності симптомами ЦД зустрічається вкрай рідко.

III стадія – екзо- й ендокринна недостатність ПЗ у поєднанні з болем: а) екзокринна й ендокринна недостатність ПЗ (з болем, в тому числі з таким, що потребує лікування анальгетиками); б) IIIa з тяжкими ускладненнями^b.

IV стадія – зменшення інтенсивності болю (стадія «перегорання» ПЗ): а) екзокринна й ендокринна недостатність ПЗ при відсутності болю, без тяжких ускладнень^b; б) екзокринна й ендокринна недостатність ПЗ при відсутності болю, з тяжкими ускладненнями^b.

Пацієнтів з першим епізодом ГП (при відсутності симптомів ХП), але з факторами ризику розвитку ХП слід віднести до стадії «0b» при відсутності морфологічних і функціональних змін з боку ПЗ. Якщо є прояви ХП (наприклад, кальцифікація ПЗ), то таких хворих відносять до стадії «Ia».

^b Тяжкі ускладнення є зворотні і незворотні: зворотні (зокрема, стеноз сусідніх органів (стеноз дванадцятипалої кишки, товстої кишки, загальної жовчної протоки); шлунково-кишечна кровотеча; асцит; нориця ПЗ); незворотні (тромбоз ворітної або селезінкової вени з або без портальної гіпертензії; рак ПЗ).

На основі класифікації M-ANNHEIM виділяли три форми ХП (визначений, ймовірний і пограничний) і бальну систему для визначення індексу та відповідного ступеня тяжкості захворювання. Бальну оцінку болю визначали наступним чином: при відсутності лікування - болю немає, необхідності в призначенні медикаментів для зменшення болю немає – 0 балів; при рецидивному ГП, коли між епізодами ГП болю немає – 1 бал; коли біль

зникає при призначенні медикаментів анальгетиків і/або проведенні ендоскопічного лікування - 2 бали; коли при періодичному болю є періоди відсутності його незалежно від наявності або відсутності медикаментозного лікування або можливі епізоди ГП – 3 бали; коли при періодичному болю пацієнти постійно скаржаться на біль незалежно від того, яке лікування проводиться і можливі епізоди ГП – 4 бали.

Градація панкреатичного болю проводилася за сумою особливостей перебігу больового синдрому і необхідності призначення різних анальгетиків. Наприклад, якщо пацієнту необхідно призначати потужні наркотичні анальгетики (2 бали), і у нього зустрічаються періодичні панкреатичні атаки ГП (3 бали), то тяжкість болю оцінювалася в 5 балів.

За системою класифікації M-ANNHEIM проводили оцінку в балах інших клінічних ознак, характеру лікування та ускладнень ХП. Контроль болю оцінювали так: необхідності в медикаментах не було – 0; необхідні ненаркотичні або слабкі наркотичні анальгетики – 1 бал; необхідні потужні опіодні анальгетики або ендоскопічне втручання – 2 бали. Наявність хірургічного втручання на ПЗ оцінювали як 4 бали.

Функціональну здатність ПЗ оцінювали наступним чином. Екзокринна недостатність ПЗ відсутня – 0 балів; наявність легкої або помірної екзокринної недостатності, яка не вимагає ферментної замісної терапії (в цю категорію включають і пацієнтів, які скаржаться на періодичну діарею) – 1 бал; доведена екзокринна недостатність ПЗ (за даними функціональних тестів) або тяжка панкреатична недостатність, яка підтверджена кількісним дослідженням жиру в калі (>7 г жиру/24 год), причому прояви цієї недостатності зникають або значно зменшуються при прийомі ферментних препаратів – 2 бали. При відсутності ЦД – 0 балів, при наявності його – 4 бала [187].

Структурні зміни ПЗ за результатами візуалізації (оцінка проводилася за Кембріджською класифікацією: норма – 0; сумнівний ХП – 1 бал; легкі зміни – 2 бали; помірні – 3 бали; тяжкі – 4 бали.

Тяжкі ускладнення з боку внутрішніх органів (не включені до Кембріджської класифікації) оцінювали так: відсутність – 0 балів; зворотні ускладнення – 2 бали; незворотні – 4 бали [102].

У пацієнтів контингенту дослідження розраховували індекс тяжкості ХП, включаючи всі оперативні втручання на ПЗ, а також тяжкі ускладнення панкреатиту, починаючи з перших проявів захворювання і далі протягом усього анамнезу. Якщо у пацієнта мали місце два і більше тяжких ускладнення, то кожне з них окремо включалося в розрахунок індексу тяжкості ХП [49].

Оскільки функціональні тести для оцінки екскреторної функції ПЗ недостатньо чутливі для виявлення легкої або помірної екзокринної недостатності та є дороговартісними для використання в амбулаторних умовах, то наявність порушень випорожнення у вигляді збільшення частоти та неоформленої консистенції («панкреатичний стілець» - світлий, рясний, залишки неперетравленої їжі), навіть при нормальних результатах функціональних тестів, трактували як ЗСН ПЗ і оцінювали як один бал. У кінцевому рахунку підсумовували всі отримані бали. Кожній сумі балів відповідав ступінь тяжкості та індекс тяжкості за M-ANNHEIM: індексу тяжкості А відповідає мінімальний ступінь тяжкості – 0-5 балів; індексу тяжкості В – помірний ступінь тяжкості 6-10 балів; С – середній ступінь тяжкості 11-15 балів; тяжкому – тяжкий ступінь > 20 балів.

З огляду на доступність такої оцінки при анамнестичному і клінічному дослідженні наших пацієнтів вважали доцільним провести її для визначення тяжкості ХП при коморбідності з ЦД2 типу.

2.2.2 Методики оцінки функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів

Оцінку наявності і глибини ЗСН ПЗ проводили за «золотим стандартом» - визначенням вмісту фекальної α -еластази-1, протеолітичного ферменту ПЗ [176, 177, 178, 186]. Метод має ряд суттєвих переваг над іншими: він є неінвазивним; еластаза не розпадається при транзиті через ШКТ; визначає рівень тільки людської еластази, тому застосування замісної терапії не впливає на результат; перед проведенням не потребує спеціальної дієти; відповідає міжнародним стандартам. Метод має високу специфічність і чутливість (при середньотяжкій і тяжкій ЗСН ПЗ – відповідно 90,0 і 97,0 %, при легкій – 85,0 %) [180, 187]. Характеризується відносною дешевизною і простотою: для аналізу досить одного зразка фекальних мас, який можна пересилати в діагностичний центр. Фекальну α -еластазу-1 визначали методом ІФА за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1- ELISA. Набір є солідно-фазним імуносорбентом, який базується на подвійному принципі «сендвіча» з використанням поліклональних антитіл, що спрямовані проти специфічної послідовності пептиду людської еластази. Поліклональні антитіла, що помічені біотином, зв'язуються з еластазою фекалій у досліджуваних лунках. Для візуалізації біотин зв'язується із стрептавідин-поміченою пероксидазою хрому. Пероксидаза, окислюючись, дає зміну кольору, який вимірюється фотометрично при довжині хвилі 450 нм [185]. Оцінку параметрів проводили за загальноприйнятими міжнародними стандартами: виражена ЗСН ПЗ - <100 мкг/г; ЗСН ПЗ середнього ступеня - 100-200 мкг/г; нормальна функція ПЗ без явищ ЗСН - >200 мкг/г [86, 186, 234].

Показники α -амілази в крові та α -амілази (діастази) в сечі визначали за загальноприйнятими в клініці методами. За норму вважали: рівень α -амілази в крові (за методом Каравея) – 12,0-32,0 мг/(год×мл) і α -амілази (діастази) в сечі - 20,0-160,0 мг/(год×мл).

Аналіз копрограми проводили для визначення наявності ЗСН ПЗ і супутнього ентероколіту. Оцінку проводили за бальною шкалою, де за 1 бал враховували наступні патологічні ознаки: наявність у фекаліях неперетравлених залишків м'ясної їжі (креаторея) у вигляді м'язових волокон у великій кількості; наявність неперетравлених жирів (стеаторея) у вигляді нейтральних жирів; наявність перетравленої клітковини та крохмалю у випорожненнях (амілорея); багато слизу і лейкоцитів свідчило на користь запального процесу в кишечнику; наявність грибків, найпростіших і гельмінтів та їх продуктів [78].

Внутрішньосекреторну недостатність ПЗ у формі ЦД визначали за рівнем глюкози в крові натще за глюкозооксидазним методом, вважаючи за норму показник 4,44-5,55 ммоль/л . Для діагностики порушень вуглеводного обміну використовували визначення рівня глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та індексу IPHOMA-IR [84].

В якості основного критерію діагностики та моніторингу ЦД використовували вимірювання HbA1c [189]. За норму вважали 4-6% від всієї кількості гемоглобіну. Цей біохімічний параметр дозволяє оцінити вміст глюкози в крові протягом тривалого часу (до 3 місяців), а не на момент здачі аналізів. Цей тип гемоглобіну утворюється внаслідок повільної реакції між гемоглобіном і глюкозою сироватки крові, причому ця реакція відбувається без участі ферментів [197]. Рівень HbA1c визначали методом іонообмінної хроматографії на біохімічному напівавтоматі Humalyzer 2000 з проточною водою, використовуючи набір для швидкого визначення HbA1c способом іонообмінної хроматографії. Принцип визначення полягає у тому, що цільна кров змішується з лізуючим реагентом, який містить детергент та солі борної кислоти. Склад реагента забезпечує елімінацію лабільних шифових основ під час гемолізу. Гемолізат інкубують 5 хв. Під час інкубації HbA0 зв'язується з іонообмінником. Рівень HbA1 в надосадовій рідині визначають у відсотках від загальної кількості гемоглобіна, вимірюючи поглинання фракції HbA1 і

загального гемоглобіну при 415 нм. Отримані дані порівнюють з результатами визначення стандарту НbA1 [213].

Для оцінки ІР розроблено велику кількість різноманітних індексів, в основу яких покладено розрахунок співвідношення концентрацій інсуліну натще та глікемії у сироватці крові натще [63, 147]. Найвідоміший із них — індекс ІР НОМА-ІР (мала модель гомеостазу), запропонований D.R. Matthews і співавторами у 1985 році. Індекс НОМА розраховується за формулою:

$$\text{НОМА} = (\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/л)}) / 22,5 \quad (2.3)$$

Чим вищий індекс НОМА-ІР, тим нижча чутливість до інсуліну та вища ІР. Про наявність ІР свідчив індекс більше 2,7 [84, 200].

Оцінку стану ПЗ проводили за даними УЗД ПЗ, які підсумовували для визначення ступеня тяжкості процесу за параметрами Марсельсько-Кембриджської класифікації ХП: 1-2 патологічні ознаки свідчили про легкий ступінь, 3-5 ознак – про середній ступінь, понад 5 ознак – тяжкий. Враховували наступні ознаки: розширення вірсунгової протоки понад 3 мм, внутрішньопротокові ехогенні утворення (камені, кальцинати); зони пониженної ехогенності з дрібними (1-3 мм) включеннями (запальний тканинний набряк); гіперехогенні включення (кальцифікація залози); лінійні тяжисті включення (фіброз); нерівний контур залози (фіброз та атрофія залози); анехогенні порожнини (розмірами понад 5мм) – наявність псевдокіст [102].

2.2.3 Методики лабораторних досліджень

Біохімічні дослідження виконували на аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди). Для визначення АлАТ, АсАТ, загального і прямого білірубіну, загального білку, а також показників ліпідного обміну застосовували набори фірми Coultronics (Франція). Для визначення параметрів білкового, ліпідного та інших ланок обміну в сироватці крові застосували наступні методики: загальний білок - за біуретовим методом, альбумін - за реакцією з бромкрезол-

зеленим, загальний білірубін - за реакцією сульфанилової кислоти з нітрітом натрію, тригліцериди (ТГ) - за реакцією з метилацетоном і амонієвими іонами після омилення гідроксидом калію, загальний холестерин (ЗХС) – за реакцією ефірів холестерину після окислення до перекису водню з фенолом і 4-міноантипірином, загальні ліпіди - за реакцією з фосфованіліновим реактивом після гідролізу сірчаної кислоти [2]. Розрахунок ЛПНГ проводився за формулою Фрідволда:

$$\text{ХС ЛПНГ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВГ} - \text{ЛПДНГ} \quad (2.4),$$

$$\text{ЛПДНГ} = \text{ТГ}/2,2 \quad (2.5),$$

$$\text{Коефіцієнт атерогенності (КА)} = \text{ЗХС} - \text{ЛПВГ} / \text{ЛПВГ} \quad (2.6).$$

Для виявлення порушення ліпідного обміну визначали вміст ЗХС, ТГ, ЛПНГ, ЛПВГ, ЛПДНГ згідно із критеріями III доповіді експертів Національної Освітньої Програми по холестерину (2001) [2, 162, 163, 179].

Загальний аналіз крові проводили на гематологічному аналізаторі. Концентрацію гемоглобіну в крові визначали гемоглобінціанідним методом з реєстрацією оптичної густини на спектрофотометрі СФ-44 при довжині хвилі 560 нм в кюветі з довжиною шляху 1 см.

Для визначення білків сироватки крові застосовували метод електрофорезу. Принцип електрофоретичного розділення білків сироватки крові полягає в різниці руху молекул у постійному електричному полі у залежності від заряду і молекулярної маси. Напрямок руху білкових молекул при електрофорезі залежить від значення рН буферного розчину та іонної сили середовища. При рН=8,6 або 8,9 та іонній силі 0,08-0,15 моль/л усі білки сироватки крові мають негативний заряд та рухаються від катода до анода. За допомогою електрофорезу на папері в сироватці крові здорової людини можна виявити 5 фракцій: альбуміни, глобуліни, класів α_1 , α_2 , β , γ .

С-реактивний протеїн визначали методом імунотурбідометрії шляхом фотометричного вимірювання реакції антиген-антитіло до антитіл людського

СРП, імобілізованих на полістиролових частинках. Референтні значення СРП у сироватці крові – до 3 мг/л.

2.2.4 Методики визначення антропометричних параметрів

Для оцінки трофологічного статусу (ТС) хворих на ХП у поєднанні із ЦД2 типу визначали низку антропометричних параметрів. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою:

$$\text{ІМТ} = M / P^2 \quad (2.7),$$

де M – маса тіла, кг; P – ріст, м. За норму вважали ІМТ від 18,5 до 24,9.

Про запаси жиру в організмі судили за шкірно-жировою складкою над триголовим м'язом (ШЖСТ). Значення ШЖСТ, менші 9,5 мм у чоловіків і 13,0 мм у жінок, оцінювали як зменшення запасів жиру в організмі.

Про соматичний пул білка судили за окружністю м'язів плеча (ОМП), що визначали за формулою:

$$\text{ОМП} = \text{ОП} - 0,314 \times \text{ШЖСТ} \quad (2.8),$$

де ОМП – окружність м'язів плеча, см; ОП – обвід плеча, см; ШЖСТ – шкірно-жирова складка над триголовим м'язом, мм. За норму вважали ОМП не менше 23,0 см у чоловіків і 21,0 см - у жінок [165].

2.2.5 Оцінка показників ендогенної інтоксикації, перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантного захисту

Стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) як маркера оксидативного стресу оцінювали за вмістом МА, визначення якого ґрунтується на тому, що

при високій температурі в кислому середовищі МА реагує з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс [37, 67].

Про активність супероксиддисмутази (СОД) свідчить його здатність інгібувати відновлення нітротетразолію синього при наявності НАДН₂ і фенозинметасульфату.

Систему вільного глутатіону (ГВ) вивчали, ґрунтуючись на тому, що при взаємодії 5,5-дитіотіс-2-нітробензойної кислоти із вільними SH-групами утворюється тіонітрофенільний аніон, кількість якого прямо пропорційна рівню SH-груп [7]. Визначення вмісту церулоплазміну (ЦП) ґрунтується на його виключній здатності окислювати п-фенілендіаміндігідрохлорид з утворенням сполуки фіолетового кольору.

Активність каталази визначали за методикою, яка ґрунтується на здатності перекису водню утворювати із молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс. При порівнянні концентрації даного розчину зі стандартним шляхом фотометрування визначали вміст каталази [2].

За допомогою гемолітичного тесту (С_{Н50} за 50,0 % гемолізом) визначали активність системи комплементу, яку позиціонують як парламент антиоксидантного та імунологічного захисту. Комплемент, який міститься в досліджуваній сироватці, викликає гемоліз сенсibilізованих еритроцитів барана в сироватці кролика, імунізованого еритроцитами барана (гемолітична сироватка). За 1 гем. од. комплементу С_{Н50} приймали таку його кількість, яка викликала гемоліз 50,0 % 0,5 мл суспензії сенсibilізованих еритроцитів за 45 хв.

Визначали також вміст деяких вітамінів, які є неферментними антиоксидантами [61]. Вміст вітаміну С в плазмі крові визначали за методом Фармера. Метод ґрунтується на редукційній здатності цього вітаміну, при його визначенні використовують окислювально-відновну реакцію між аскорбіновою кислотою і 2,6-дихлорфеноліндофенолом в кислому середовищі. При цьому інтенсивно забарвлений реагент переходить в безбарвну лейкоформу.

Принцип методу визначення ретинолу в плазмі крові ґрунтується на лужному гідролізі й екстракції ретинолу з плазми крові за допомогою органічних розчинників і наступним спектрофотометричним вимірюванням поглинання світла розчином при довжині хвилі 328 нм. 2 мл плазми крові центрифугували з 0,2 мл 1Н спиртового розчину калію гідроокису, гідролізували на водяній бані при 60 °С протягом 20 хв. Після охолодження, додаючи 4 мл ксилоло-октанової суміші, центрифугували 5 хв, а надосадову рідину фотометрували при довжині хвилі 328 нм до і після опромінення зразків ультрафіолетовими променями з використанням світлофільтра УФС-2. Вираховували різницю оптичної щільності за формулою:

$$\text{Ретинол}=(E1-E2)\times 1274, \quad (2.9)$$

де E1 – оптична щільність зразка до опромінення;

E2 – оптична щільність зразка після опромінення;

1274 – постійний коефіцієнт.

За норму вважали рівень ретинолу 1,05-2,44 мкмоль/л.

Принцип методу визначення токоферолу ґрунтується на окисленні токоферолів хлорним залізом і визначенні двовалентного заліза, що утворилось у вигляді забарвленого у рожево-червоний колір комплексу з 2-2-дипіридилем. Протягом 5 хв центрифугували 1 мл сироватки крові з 1 мл 96 %-ним етиловим спиртом і 3 мл гексану. 2 мл отриманого центрифугату випарювали під вакуумом на водяній бані при 50 °С. Сухий залишок розчиняли в 1 мл бензолу, додаючи 2 мл залізо-дипіридилового реактиву. Одночасно готували контрольний зразок. Колориметрували пробу на ФЕК при довжині хвилі 520 нм проти контролю. Отримані результати оцінювали за калібрувальним графіком [103]. За норму вважали рівень активності комплементу (285,00±6,63) гем. од.

Оцінка ендогенної інтоксикації (ЕІ) проводилась за рівнями МСМ1 і МСМ2. Згідно із методикою Габрієляна вивчали оптичну густину сироватки крові, звільненої від високомолекулярних білків і ліпідів, при довжинах хвиль

254 і 280 нм, визначаючи таким чином вміст відповідно тих МСМ, в складі яких є ароматичні амінокислоти, і тих, які їх не містять. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦК) визначали методом селективної преципітації у 3,75 % етиленгліколі із наступним фотометруванням. Індекс ЕІ (ІЕІ) визначали за методом Тогайбаєва, в основі якого лежить уявлення про еритроцити як про універсальний адсорбент. При цьому 1 мл еритроцитів крові хворого змішують із 3 мл 0,025 % розчину метиленової синьки, після чого осад центрифугують і фотометрують при довжині хвилі 680 нм. Результат вираховують за стандартною формулою. Визначення ЦК проводили за методом селективної преципітації у 3,75 % етиленгліколі із наступним фотометруванням [2].

2.2.6 Методики визначення й оцінки показників загального і специфічного протеолізу

Показник ПРА досліджували за гідролізом протамінсульфату. В основі розробленого методу лежить визначення кількості аргініну, який відщеплюється від протамінсульфату під дією протеїназ плазми.

Активність КК досліджували за допомогою метода, що базується на визначенні кількості пара-нітроаніліну, який відщеплюється під дією калікреїну від синтетичного субстрату хромозиму РК.

ПКК визначали за методом Веремєєнко, який базується на активації коаліном, інкубації з протамінсульфатом, зупинці реакції трихлооцтовою кислотою і визначенні ПКК за рівнем аргініну.

Визначали активність α_1 -ІІ і α_2 -МГ уніфікованим спектрофотометричним методом за гальмуванням гідролізу N-безолу-L-аргініну-етилового ефіру. Визначення активності кінінази-ІІ проводили

спектрофотометрично за методом Фолька із розщеплюванням гіппурил- β -аргінину [2].

2.2.7 Методики дослідження й оцінки мікробіоценозу товстої кишки

Для оцінки МБК проводили бактеріологічне дослідження фекальних мас із кількісним визначенням колоній біфідо- і лактобактерій, кишкової палички, умовнопатогенної мікрофлори (УПМ), гемолітичних та інших патологічних мікроорганізмів (дріжджові грибки, стафілококи та ін.) за Р.В. Епштейн-Литвак та Ф.Л. Вільшанською. Оцінку отриманих результатів і глибин ДБК проводили за ступенями (за І.Б. Куваєвою, К.С. Ладодо): I ступінь – зниження на 1-2 порядки кількості біфідо- і лактобактерій, *E.coli*; II ступінь – на тлі зниження вмісту біфідо- і лактобактерій на 3-4 порядки виявляють збільшення кількості УПМ – стафілококів, протей. УПМ набуває гемолітичних властивостей, тобто вже здатна проявляти агресивність; III ступінь – значне зменшення кількості біфідо- і лактобактерій (до 10^5 - 10^6) і поступове збільшення аеробів. УПМ набуває виражених агресивних властивостей. На цій стадії у великій кількості виявляють грибки *Candida*, протей, клебсієлу, ентеробактерії, стафілококи; IV ступінь – відсутність біфідобактерій, значне зменшення лактобактерій і *E.coli*. Відмічаються значні зміни кількісних співвідношень облигатних і факультативних мікроорганізмів, їх біологічних якостей, накопичення ентеро- і цитотоксинів. Виникає виражена активація УПМ [45].

При оцінці ступеня тяжкості ДБК обов'язково враховували кількісні співвідношення між *E.coli* і УПМ: при I ст. – УПМ до 25 %, II ст. – УПМ до 50 %, III ст. – УПМ до 75 %, IV – до 100 %.

Забір матеріалу: фекалії доставлялися в мікробіологічну лабораторію протягом 2-х годин з моменту взяття матеріалу в стерильних пробірках. Для проведення досліджень 1 грам фекалій розчиняли в 10 мл забуферизованого

фізіологічного розчину. Далі готували необхідні розведення досліджуваного матеріалу, чистою піпеткою робили посів на відповідні поживні середовища: із розведення 10^{-8} 1 мл висівали на дно пробірки із регенованим (35- 40 хв) і охолодженим до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ середовищем Блаурока (на дно пробірки, без пухирців газу); із розведення 10^{-7} 0,1 мл висівали на середовище Ендо і 1 мл у регеноване середовище Блаурока; із розведення 10^{-5} по 0,1 мл висівали на середовища Ендо для лактобацил, Сімонса і 0,05 мл на 5,0 % кров'яний агар; із розведення 10^{-3} по 0,1 мл висівали на середовища Сабуро і жовтково-соляний агар. Витримували усталені режими інкубації.

Облік результатів: для виявлення ДБК проводили кількісний облік колоній, які вирости на 5,0 % кров'яному агарі, жовтково-соляному агарі, середовищах Ендо, Сабуро, Сімонса і для лактобацил. Кількісний склад мікроорганізмів в 1 г фекалій визначали за допомогою формули:

$$S=n \times a \times b, \quad (2.10)$$

де S – кількість мікробів у 1 грамі фекальних мас; n – кількість колоній, що вирости на чашці Петрі; a – коефіцієнт (при посіві 0,1 мл = 10; 1,0 мл = 1; 0,05 мл = 20); b – ступінь розведення.

Виявлення лактобактерій проводили через 48-72 год інкубації шляхом мікроскопії мазків, виготовлених з колоній на щільному середовищі для лактобацил. Біфідобактерії виділяли із осаду на дні пробірки чи з культуральної рідини, відібраної з колоній у глибині середовища.

Дослідження супроводжувалось проведенням контролю: висівом із дна пробірки 1 краплі матеріалу із середовища Блаурока на 5,0 % кров'яний агар з інкубацією при температурі $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 18-24 годин. При наявності росту на даному середовищі, готували мазки, фарбували їх за Грамом. Наявність грамнегативних паличок підтверджувало наявність біфідобактерій. Відповідь видавали, вказуючи, в яких розведеннях знайдено біфідобактерії. Всі інші відповіді видавали в абсолютних значеннях. Для ідентифікації ентеробактерій використовували алгоритмічні підходи та кодові числа.

2.2.8 Методика оцінки якості життя пацієнтів з ХП і ЦД2 типу

Методика визначення якості життя (ЯЖ) включала: а) розробку протоколу дослідження; б) вибір інструмента дослідження (опитування); в) опитування хворих; г) шкалювання опитувальника і формування бази даних; д) статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію результатів дослідження [47, 55, 168].

Вивчення ЯЖ проводилось за допомогою адаптованих і перекладених опитувальників: загального опитувальника SF-36 (The Short Form-36) та спеціалізованого опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS (Gastrointestinal Symptoms Rating Scale) [36]. Контрольну групу склали 30 опитаних здорових людей, які пройшли амбулаторний медичний огляд.

Опитувальник SF-36 (автор - J.E.Ware, 1992) призначений для вивчення всіх компонентів ЯЖ. Він складається з 36 запитань, які об'єднуються у 8 шкал: а) фізичне функціонування (PF); б) рольове функціонування (RP); в) інтенсивність болю (BP); г) загальний стан здоров'я (GH); д) життєва активність (VT); е) соціальне функціонування (SF); є) емоційне функціонування (RE); ж) психологічне здоров'я (MH).

Кількісно оцінювались наступні показники: фізичне функціонування (PF) – відображає ступінь, в який фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (ходьба, підйом сходами); рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RF) – вплив фізичного стану на повсякденну діяльність (робота, повсякденні обов'язки); інтенсивність болю та больових відчуттів (BP); загальний стан здоров'я (GH) – оцінка хворим свого стану здоров'я в теперішній час і перспектив лікування; життєва активність (VT); соціальне функціонування (SF); рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE) (шкала передбачає оцінку ступеня, в якому емоційний стан заважає

виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності); психічне здоров'я (МН) – характеризує настрій, наявність депресій, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Перші чотири шкали відображають фізичний компонент здоров'я, решта чотири – душевний.

Шкали з 1 по 4 відповідають фізичному компоненту здоров'я, а з 5 по 8 – за психічний компонент. Кожна з них оцінюється від 0 до 100 балів, і чим вищий показник, тим кращий стан здоров'я, і відповідно вищий рівень ЯЖ.

Найбільш поширеними в медицині є спеціальні опитувальники, які застосовуються для оцінки ЯЖ у хворих з тим чи іншим захворюванням або оцінюють певний симптом. Опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) розроблений відділом вивчення ЯЖ в ASTRA Hassle (I. Wiklund, 1998) і використовується для оцінки ЯЖ хворих шлунково-кишковими захворюваннями. Він складається з 15 пунктів, об'єднаних у 5 шкал: а) абдомінального болю (AP); б) диспепсичний синдром (IS); в) діарейний синдром (DS); г) синдром закрепу (CS); д) синдрому гастрального рефлюксу (RS). Кожне запитання оцінюється від 1 до 7 балів. Нижчі показники відповідають слабшій симптоматиці та вищій ЯЖ [106].

2.2.9 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Для оцінки достовірності отриманих результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу, який здійснювали на персональному комп'ютері Intel ® Celeron ® CPU 2.60 GHz за прикладною програмою для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel 2007 у Windows XP Professional (США, 2010) [144, 173, 146].

Статистичне опрацювання показників проводили методом варіаційної статистики Fisher-Student з визначенням середнього арифметичного (M), середньоквадратичного відхилення (q), похибку середньоарифметичного (m).

Середні величини представлені як $M \pm m$. Для порівняння двох незалежних вибірок застосовували непарний t-тест Стьюдента, для оцінки змін показників в динаміці і під впливом лікування – парний t-тест Стьюдента, які входять до додаткового пакету програми Microsoft Excel 2007.

Проте розподіл більшості показників не відповідав нормальному. Тому використовували непараметричні критерії, що не потребують жодних припущень щодо характеру розподілу генеральної сукупності, з якої взято вибірку. Для порівняння спостережень у незалежних вибірках обчислювали U-критерій Манна-Уїтні. Для зіставлення показників, виміряних в двох різних умовах в тій самій вибірці використовували T-критерій Вілкоксона. Достовірною вважали імовірність P, яка була рівною або більшою 95,0 % (0,95), тобто ризик похибки становив менше 5,0 % (0,05).

Для порівняння відносних показників, що характеризують частоту певної ознаки використовували метод Фішера або критерій χ^2 . Наявність і вірогідність розходжень між вибірковими середніми величинами незалежних вибірок оцінювали за допомогою непараметричного аналога дисперсійного аналізу – критерію Краскела-Уоліса середніх рангів вибірок різного об'єму з подальшим Post-hoc аналізом з використанням критерію Dunn.

Аналіз взаємозв'язку двох ознак при наявності нормального розподілу даних проводили за даними коефіцієнту кореляції Пірсона (r), при розподілі, відмінному від нормального — розраховували непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R). Оцінку коефіцієнта кореляції проводили за загальноприйнятими в статистиці критеріями [173]: $r < 0,3$ – слабкий зв'язок; $r = 0,3-0,49$ – помірний; $r = 0,5-0,69$ – значний; $r = 0,7-0,89$ – сильний; $r > 0,9$ – дуже сильний, близький до функціонального зв'язку.

2.3 Характеристика лікувальних програм

Усіх пацієнтів з коморбідним перебігом ХП і ЦД2 типу, які проходили амбулаторний курс лікування у умовах курорту і первинної ланки надання медичної допомоги за місцем проживання розділили на чотири групи згідно із принципами рандомізації для вивчення дієвості запропонованих програм корекції:

1 група (30 пацієнтів з ХП і ЦД2) отримувала протокольне лікування (ПЛ) протягом одного місяця, що включало нормалізацію способу життя і рекомендації щодо харчування, ферментний препарат чистого панкреатину в адекватній дозі (25-40 ОД ліпази) під час їжі при ЗСНПЗ, інгібітор протонної помпи (пантопразол по 40 мг), спазмолітик (мебеверин) та\або прокінетик (мотиліум) – у режимі «за вимогою», метформін по 1000 мг двічі на день. Базовими компонентами ПЛ були амбулаторний режим, режим харчування згідно із наказом МОЗ України від 29.10.2013р. № 931 [53, 107, 109, 115, 138, 150, 171].

2 група (ПЛ+АМ – 27 хворих) - отримувала ПЛ із курсом прийому адеметіоніну (сублінгвальні таблетки Агепта по 400 мг) по одній таблетці 2 рази на добу за 30-60 хв до прийому їжі, утримуючи під язиком не менше 15-20 хв - до повного розчинення курсом тривалістю один місяць;

3 група (ПЛ+АМ+МВ – 30 пацієнтів) – окрім ПЛ і Агепти за вищеописаною схемою, приймали курс лікування питними МВ східницького родовища за запропонованою методикою. Слабомінералізована МВ типу «Нафтуса» (східницьке джерело №18) підсилює виділення підшлункового соку з активацією в ньому панкреатичних ферментів. МВ типу «Нафтуса» східницького родовища, яка володіє аналогічною лікувальною дією, відрізняється від трускавецької трохи більшим вмістом гідрокарбонатів, що має благотворний вплив на лужно-кислу рівновагу хворих на цукровий діабет (ЦД). Тому при ХП у фазі легкого загострення або нестійкої ремісії, особливо при

поєднанні з ЦД, ПМВ типу «Нафтуся» призначали на початку лікування (1-2 дні) по 2,5-5,0 мл/кг маси тіла з переходом по мірі адаптації до оптимальної дози 9,0-10,0 мл/кг маси тіла, підігрітою до 37-40°C, на три прийоми в день за 60 хв до їжі. При супутній артеріальній гіпертензії «Нафтусю» призначали з обережністю, краще МВ джерела №10 (вона дещо слабша, діє більш ніжно) в аналогічному режимі. При наявності супутніх проблем з нирками (наявність піску у нирках) додатково призначали також МВ джерела №1 за 30 хв після їжі із аналогічним дозуванням.

Через 60 хв після їжі хворим з ХП у поєднанні з ЦД також призначали середньомінералізовану МВ джерела 2С (содова) східницького родовища з високим вмістом гідрокарбонатів, що гальмують секрецію ПЗ, по 2,5-5,0 мл/кг маси тіла з переходом по мірі адаптації до оптимальної дози 9,0-12,0 мл/кг маси тіла, підігрітою до 37-40°C, на три прийоми в день.

Цей курс лікування під контролем лікаря застосовували протягом 14 днів з оцінкою стану пацієнтів до початку і після закінчення лікування.

4 група (25 пацієнтів) (ЗЛ+ПМВ+АП) - додатково до ЗЛ+ПМВ отримали курс акупресури (АП) за розробленою авторами схемою на основі рекомендацій київської (Є.Л. Мачерет та ін.) і пекінської шкіл РТ (Конг Лін) із 11 сеансів: 1 сеанс - G4, E36 – гальмування; 2 - V41 – гальмування; 3 - V43, V17 – збудження; 4 - АТ мозку та ПЗ – гальмування; 5 -с – V28, Z13 – гальмування; 6 - V26 – гальмування; 7 - Rр6, V36, АТ мозку, залоз внутрішньої секреції – збудження; 8 - E3, V20 – гальмування; 9 - V41, E33 – гальмування; 10 - V17, АТ мозку – гальмування; 11 - G11, E36 – гальмування [66, 105].

Обов'язковим компонентом лікування було дотримання пацієнтами правильного режиму і стилю життя, збалансованого харчування, нормалізація маси тіла і рівня артеріального тиску, уникання переїдання, виключення із вжитку алкоголю та тютюнопаління [64, 69, 101, 132, 169, 175, 184, 237, 242, 247]. Харчування при ХП із ЦД2 типу має забезпечити механічне і хімічне щадіння органів травлення, ліквідацію больового синдрому, зменшення

активності ПЗ [56]. Споживати їжу треба малими порціями 5-6 разів на добу, вживати стільки ж білків, як і здорові люди (1-1,5 г/кг на день); жири – в обмеженій кількості, у підборі продуктів необхідно віддавати перевагу тим, які містять «повільні» цукри й обмежувати продукти з високим вмістом «швидких» або «миттєвих» цукрів [60, 172]. Необхідно надавати перевагу їжі вареній в протертому вигляді, тушеній, з обмеженням жирів, цукру і виключенням продуктів із сильною сокогінною дією (бульйони, відвар капусти та ін.) [110-111, 116,194].

Результати даного розділу висвітлено у наступних власних друкованих роботах [13, 20]:

3. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Аналіз функціональної спроможності підшлункової залози при коморбідності хронічного панкреатиту з цукровим діабетом 2-го типу. *Сімейна медицина*. 2020;5-6(91-92):47-50.

4. Бабінець ЛС, Кицай КЮ, Сасик ГМ, Грималюк НВ. Стан соматичного пулу білка як маркер трофологічного статусу при хронічному панкреатиті, поєднаному з ожирінням. *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2018;2(34):235-7.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У КОМОРБІДНОСТІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

3.1 Особливості клінічного перебігу ХП у хворих із супутнім ЦД2 типу

У табл. 3.1 представлено отримані дані стосовно клінічного перебігу ХП у пацієнтів із супутнім ЦД2 типу і без нього.

Було зроблено висновок про те, що при коморбідності ХП із ЦД2 типу достовірно менша кількість пацієнтів мала больовий синдром (79,5 % стосовно 92,0 %), причому значимо більше коморбідних хворих скаржилися на так звані «еквіваленти болю» у вигляді абдомінального дискомфорту, тяжкості, здуття та розпирання у верхньому поверсі живота (34,8 % і 24,0 %), а постійний біль турбував їх рідше (8,1 % проти 20,0 %). У цілому диспепсичний синдром турбував практично всіх пацієнтів обидвох груп, однак метеоризм і бурчання, а також проноси частіше спостерігались при ХП без ЦД2 типу (76,0 % проти 55,4 % і 56,0 і 26,8 % відповідно), у той час як закрепи більше турбували хворих із супутнім ЦД2 типу (50,0 % і 20,0 %).

Астено-невротичний синдром був достовірно частіше притаманний при коморбідному перебігу ХП з ЦД2 типу (98,2 % і 64,0 %), як і синдром вегетативних розладів (97,3 % і 72, 5). Значно частіше були притаманні хворим із супутнім ЦД2 типу різноспрямовані зміни апетиту (88,4 % і 20,0 %) і полідипсія (67,0 % і 4,0 %), у той час, як алергічний і анемічний синдроми були більш значимими при ізольованому ХП - 76,0 % проти 52,7 % і 80,0 % проти 58,0 % - відповідно при коморбідності ХП і ЦД2 типу.

Виявлені клінічні особливості коморбідного перебігу, на нашу думку, пояснюються притаманними для ЦД полінейропатією і мікроангіопатією периферичних судин, а також більш тривалим перебігом у них ХП, що необхідно враховувати при формуванні програм лікування з метою корекції встановлених ознак.

Таблиця 3.1 – Порівняльний аналіз клінічної симптоматики пацієнтів груп дослідження

Клінічний симптом/синдром	Кількість пацієнтів з клінічним симптомом/синдромом			
	Пацієнти з ХП і ЦД2 (n=112)		Пацієнти з ХП (n=25)	
	абс.	%	абс.	%
Больовий абдомінальний синдром:				
Періодичний біль	89	79,5	23	92,0
Постійний біль	41	36,6	12	48,0
Еквіваленти болю	9	8,1	5	20,0
	39	34,8	6	24,0
Диспепсичний синдром:	112	100,0	25	100,0
Нудота	73	65,2	17	68,0
Метеоризм і бурчання	62	55,4	19	76,0
Відчуття важкості	81	72,3	22	88,0
Пронеси	30	26,8	14	56,0
Закрепи	56	50,0	5	20,0
Чергування проносів і закрепів	28	25,0	3	12,0
Відрижка	19	17,0	5	20,0
Печія	18	16,1	5	20,0
Астено-невротичний синдром	110	98,2	16	64,0
Анемічний	65	58,0	20	80,0
Алергічний	59	52,7	19	76,0
Гіповітамінози	75	67,0	20	80,0
Зміни апетиту	99	88,4	5	20,0
Посилення	53	47,3	2	8,0
Зменшення	46	41,1	3	12,0
Полідипсія	75	67,0	1	4,0
Вегетативні ознаки (пітливість, субфебрильна гіпертермія, зміни дермографізму та ін..)	109	97,3	18	72,0
Примітка. % – кількість хворих з певним синдромом від загального числа.				

Порушення нутритивного статусу є частим проявом перебігу як ХП, так і ЦД2 типу, тому вважали за доцільне вивчити трофологічні особливості в залежності від наявності коморбідного ЦД2 типу при ХП. Було проведено

оцінку деяких антропометричних параметрів, за станом яких можна судити про соматичний пул білків і стан жирової тканини (дані у табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Порівняльний аналіз антропометричних параметрів пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 у групах за станом маси тіла

Група пацієнтів за станом маси тіла		Антропометричний параметр			
		ІМТ, кг/м ²	ШЖСТ, мм	ОМП, см	ОТ, см
Контрольна група (n=30)		22,68±0,22	15,70±0,23	24,54±0,50	74,75±1,95
Весь контингент пацієнтів (n=137)		25,66±0,37° p ₁ <0,01	16,03±0,48°	25,93±0,36°	84,67±1,73 p ₁ <0,05
збережена маса тіла (n=47)	ХП+ЦД (n=31)	23,44±0,18* p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	13,77±0,21* p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	23,12±0,17* p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	78,37±2,28* p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
	ХП (n=16)	22,69±0,21* p ₁ <0,05	12,45±0,23* p ₁ <0,001	24,73±0,37* p ₁ <0,01	71,68±2,34* p ₁ <0,05
дефіцит маси тіла (n=15)	ХП+ЦД (n=8)	18,75±0,26* ° p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	8,75±0,23*° p ₁ <0,0001 p ₂ <0,05	19,41±0,34*° p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	70,29±1,19*° p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
	ХП (n=7)	17,26±0,16* ° p ₁ <0,001	7,24±0,15*° p ₁ <0,0001	17,98±0,28*° p ₁ <0,001	67,29±0,89*° p ₁ <0,05
надлишкова маса тіла (n=49)	ХП+ЦД (n=47)	27,41±0,18* ° p ₁ <0,001	18,23±0,31* ° p ₁ <0,001	28,75±0,34*° p ₁ <0,001	93,43±1,78*°
	ХП (n=2) [£]	-	-	-	-
ожиріння (n=26)	ХП+ЦД (n=26)	33,13±1,25* ° p ₁ <0,0001	26,23±1,40* ° p ₁ <0,001	30,18±0,77*° p ₁ <0,0001	96,23±1,16*°
	ХП (n=0) [£]	-	-	-	-

Примітки: 1) £ - кількість пацієнтів у групах надмала або відсутня, тому параметри відсутні;

- 2) p_1 - статистично значима відмінність даних стосовно таких групи контролю;
- 3)* – статистично значима відмінність даних стосовно таких у цілому контингенті пацієнтів з ХП і ЦД2 ($p<0,01$);
- 4)^o – статистично значима відмінність даних стосовно таких у групі зі збереженою масою тіла ($p<0,01$);
- 5) p_2 - статистично значима відмінність даних стосовно таких у групі ХП ($p<0,01$).

У групі пацієнтів з ХП і ЦД2 типу було відмічено статистично значимо вищі рівні ІМТ, ШЖСТ та ОТ стосовно таких групи контролю і групи хворих з ізольованим ХП ($p<0,05$) (табл. 3.2 і 3.3). Це свідчить про схильність до надлишкової маси тіла за рахунок накопичення жиру при коморбідності ХП з ЦД2 типу, у той час, коли рівні ОМП (лише $(27,13\pm 0,46)$ см при ХП із ЦД2 типу проти $(28,82\pm 0,52)$ см при ХП) свідчать про збіднення власне соматичного м'язу при надлишку жиру. Дефіцит маси тіла мали лише 7,1 % пацієнтів із супутнім ЦД2 типу, у той час як у групі ХП дефіцит маси тіла мало 28,0 % пацієнтів. При цьому у групі хворих з коморбідним ЦД2 типу було 42,0 % таких з надлишком маси тіла проти 8,0 % - при ізольованому ХП. Пацієнтів з ожирінням при супутньому ЦД2 типу було 23,2 %, при ізольованому ХП таких взагалі не виявили.

Таблиця 3.3 – Порівняльний аналіз антропометричних параметрів у групах дослідження в залежності від наявності ЦД2

Антропометричний показник	Група порівняння		
	Група контролю (n=30)	Пацієнти з ХП (n=25)	Пацієнти з ХП із ЦД2 (n=112)
ІМТ, кг/м ²	24,63±0,40	24,59±0,91 $p_{2-3}<0,05$	29,59±0,71**
ШЖСТ, мм	17,55±0,37	19,35±0,61* $p_{2-3}<0,05$	23,53±0,89**
ОМП, см	33,35±0,87	28,82±0,52* $p_{2-3}<0,05$	27,13±0,46**
ОТ, см	74,75±1,95	78,37±2,28 $p_{2-3}<0,05$	91,23±1,63**
Примітки:1. * - вірогідна відмінність показників стосовно таких групи контролю			

($p_{1-2} < 0,05$);
 2. ** - вірогідна відмінність показників стосовно таких у групі з ізольованим ХП
 ($p_{1-3} < 0,05$).

Таким чином, при ХП у поєднанні з ЦД2 типу пацієнти мають схильність до накопичення жирової тканини, збіднення соматичного пулу білка, що потребує урахування при призначенні лікувальних програм. Також це мотивувало до поглибленого дослідження показників ліпідограми.

При аналізі параметрів ліпідного обміну констатували наявність дисліпопротеїдемії при ХП, особливо у пацієнтів з ХП із супутнім ЦД (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Порівняльний аналіз параметрів ліпідного обміну пацієнтів груп дослідження в залежності від наявності ЦД2

Параметр ліпідограми	Група порівняння		
	Контроль (n=30)	Пацієнти з ХП (n=25)	Пацієнти з ХП і ЦД2 (n=112)
ЗХС, ммоль/л	4,19±0,15	5,30±0,14* $p_{2-3} < 0,05$	5,73±0,07**
ТГ, ммоль/л	1,01±0,06	2,36±0,11* $p_{2-3} < 0,05$	3,05±0,07**
ЛПВГ, ммоль/л	1,31±0,05	1,20±0,05*	1,04±0,03**
ЛПНГ, ммоль/л	2,68±0,12	3,25±0,14* $p_{2-3} < 0,05$	3,57±0,05**
ЛПДНГ, ммоль/л	0,35±0,06	0,99±0,03* $p_{2-3} < 0,05$	1,17±0,03**
КА, од.	2,58±0,24	4,23±0,17* $p_{2-3} < 0,05$	4,63±0,11**

Примітки: 1. * - вірогідна відмінність показників стосовно таких групи контролю
 ($p_{1-2} < 0,05$);
 2. ** - вірогідна відмінність показників стосовно таких у групі з ізольованим ХП
 ($p_{1-3} < 0,05$).

За даними табл. 3.4, було встановлено більш високий статистично значимий вміст ЗХС, ТГ, ЛПНГ і ЛПДНГ у із коморбідністю ХП і ЦД2 типу у порівнянні із такими груп контролю та ізольованого ХП. Показник ЛПВГ був достовірно нижчим при ХП із ЦД2 типу в порівнянні з таким у групах контролю та ізольованого ХП.

Це засвідчило наявність порушень ліпідного обміну і атеросклерозу у пацієнтів з коморбідним перебігом ХП і ЦД2 типу, що потребує корекції при еденні таких пацієнтів.

Виявлені зміни роблять актуальним дослідження функціонального стану ПЗ у пацієнтів з коморбідним перебігом ХП і ЦД2 типу. У табл. 3.5 наведено дані щодо функціонального і структурного стану ПЗ груп порівняння.

Таблиця 3.5 – Порівняльний аналіз функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів груп дослідження в залежності від наявності ЦД2

Показник функціонального стану ПЗ	Група порівняння		
	Група контролю (n=30)	Пацієнти з ХП (n=25)	Пацієнти з ХП і ЦД2 (n=112)
α-еластаза, мкг/г	245,63±6,28	159,56±4,15* p ₂₋₃ <0,05	110,35±1,81**
Глюкоза в крові, ммоль/л	4,78±0,08	5,27±0,11* p ₂₋₃ <0,05	8,89±0,33**
НbA1c, %	4,55±0,10	5,66±0,10* p ₂₋₃ <0,05	7,71±0,16**
Індекс НОМА	1,46±0,09	1,63±0,09 p ₂₋₃ <0,05	3,29±0,07**
Бальний показник копрограми, бали	0,09±0,02	3,89±0,16* p ₂₋₃ <0,05	5,60±0,10**
Бальний УЗ-показник структури ПЗ	1,05±0,03	3,89±0,78*	6,25±0,67**
Примітки: 1. * - вірогідна відмінність показників стосовно таких групи контролю (p ₁₋₂ <0,05); 2. ** - вірогідна відмінність показників стосовно таких у групі з ізольованим ХП (p ₁₋₃ <0,05).			

Аналіз даних табл. 3.5 показав, що у середньому в контингенті досліджених хворих при коморбідному перебігу ХП і ЦД2 типу ЗСН ПЗ була достовірно тяжчою, ніж у групі пацієнтів з ізольованим ХП за вмістом фекальної α -еластази – відповідно $(110,35 \pm 1,81)$ мкг/г і $(159,56 \pm 4,15)$ мкг/г, що відповідало середньому і легкому ступеням ЗСН ПЗ відповідно у групах коморбідного з ЦД2 типу та ізольованого ХП ($p < 0,001$).

Для виявлення розладів екскреторної функції ПЗ було також використано недорогий, проте інформативний аналіз – копрограму, яку оцінювали в балах. Встановили статистично значимо вищий рівень даного показника у пацієнтів з ХП із ЦД2 типу у порівнянні з таким при ізольованому ХП (відповідно $(5,60 \pm 0,10)$ і $(3,89 \pm 0,16)$ балів ($p < 0,05$).

Проаналізували також розподіл пацієнтів у групах порівняння за ступенями ЗСН ПЗ у % стосовно усієї когорти хворих ($n=137$) (рис. 3.1). Встановили значне переважання долі пацієнтів з коморбідністю стосовно такої з ізольованим перебігом ХП серед тих, хто мали легкий (22,6 % проти 11,7 %) і середній (50,1 % проти 3,7 %) ступені ЗСН ПЗ при повній відсутності тяжкої ЗСН ПЗ при ізольованому ХП проти 5,1 % таких пацієнтів з ХП і ЦД2 типу.

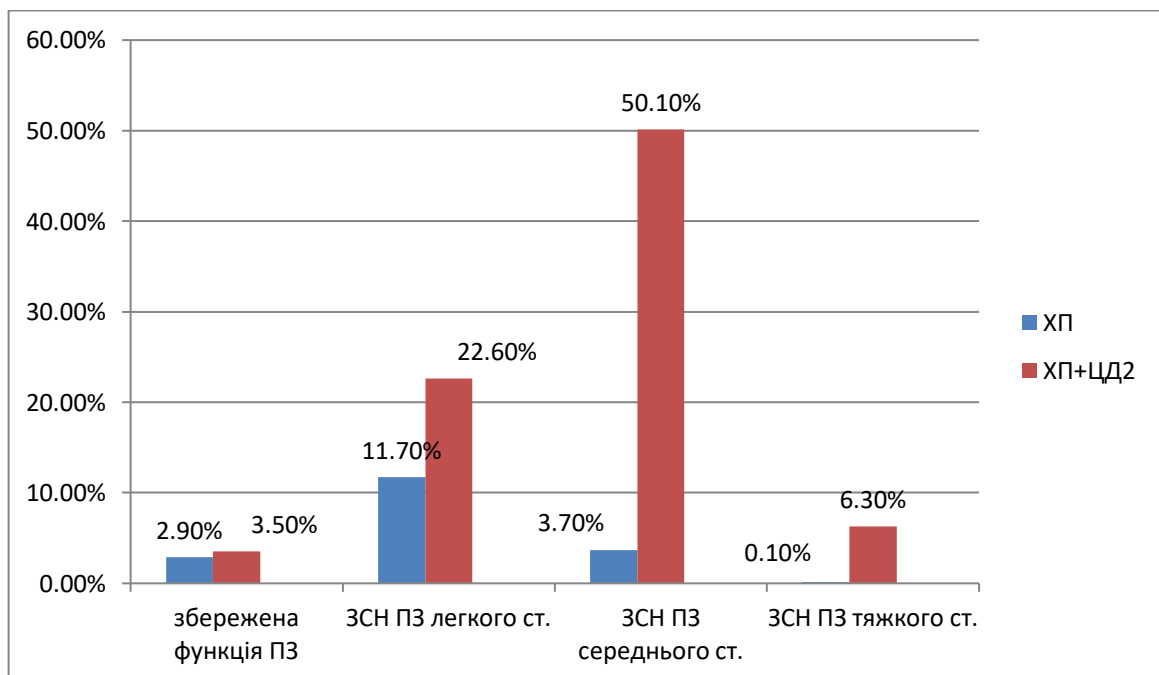


Рисунок 3.1 – Порівняльний аналіз стану екскреторної функції ПЗ за рівнем фекальної α -еластази у групах пацієнтів у % від загальної когорти хворих (n=137)

Для виявлення глибини ендокринної дисфункції ПЗ у формі ЦД2 типу визначали рівень глюкози крові натще і рівень HbA1c. Було констатовано статистично достовірний більш високий вміст HbA1c у хворих на ХП із супутнім ЦД стосовно групи хворих на ізольований ХП ((7,71±0,16)% проти (5,66±0,10)%). Слід зазначити, що виявлений достовірний вищий вміст даного параметра при ізольованому ХП стосовно такого у групі контролю може свідчити про початок формування латентних ендокринних порушень, що підкреслює важливість моніторингу маркерів раннього скринінгу ЦД при ХП. Аналогічна тенденція відмічалася й щодо показника рівня глюкози в крові: достовірно вищий вміст глюкози у крові пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД ((28,89±0,33) ммоль/л проти (5,27±0,11) ммоль/л) стосовно такого пацієнтів при ізольованому ХП.

Визначення ІР дозволило з'ясувати деякі клініко-патогенетичні особливості перебігу ХП. Було встановлено статистично значимо вищий рівень індексу НОМА у групі хворих на ХП із супутнім ЦД2 типу стосовно групи ХП (p<0,05): 3,29±0,07 проти 1,63±0,09). Це підтвердило наявність ІР у пацієнтів з ендокринною недостатністю ПЗ у когорті досліджених, а також довело, що ці хворі мають ЦД саме 2 типу.

Оцінка бального УЗ-показника структури ПЗ довела, що при коморбідності з ЦД2 типу цей показник вищий і відповідає тяжкому ступеню, у той час як при ізольованому ХП досліджених пацієнтів – середньому ступеню тяжкості ((6,25±0,67) бала проти (3,89±0,78) бала).

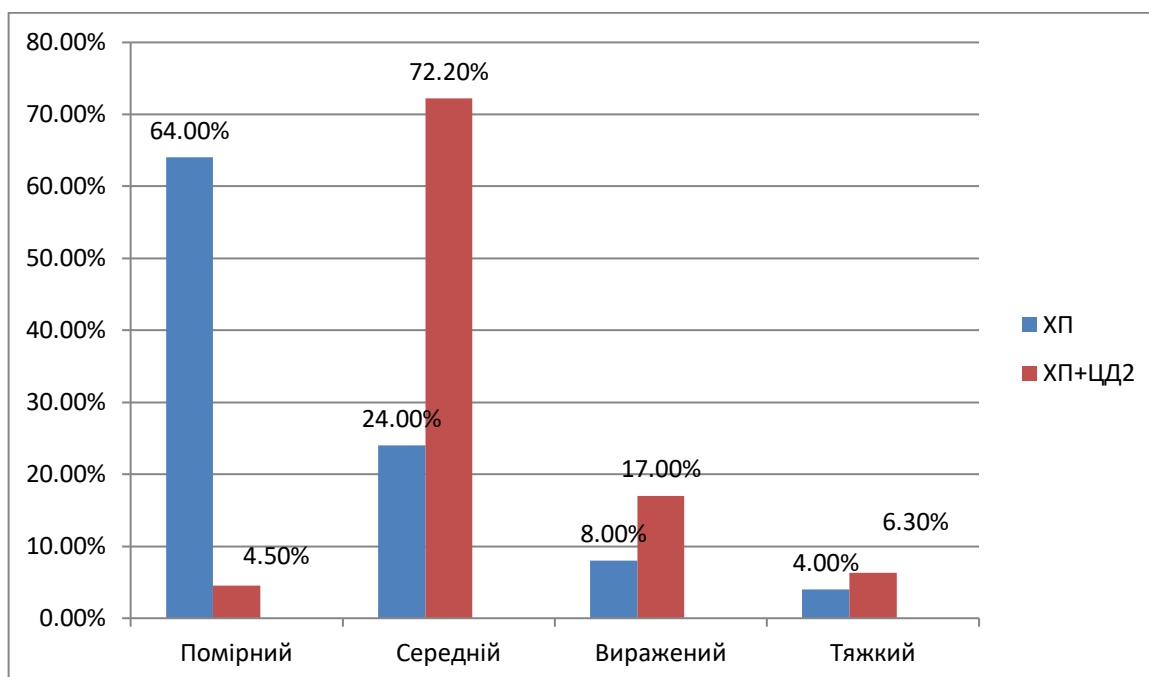


Рисунок 3.2 – Розподіл пацієнтів у групах з ХП (n=25) і поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу за індексом і ступенем тяжкості за класифікацією M-ANNHEIM

У ході дослідження було проведено порівняльний аналіз розподілу пацієнтів у групах з ізольованим ХП і ХП з ЦД2 типу за індексом і ступенем тяжкості за класифікацією M-ANNHEIM (рис. 3.2). Було ще раз підтверджено, що усі досліджувані хворі відносяться до діагностичної форми «визначений» ХП. Серед 25 пацієнтів з ХП і 112 таких з коморбідністю ХП і ЦД2 типу було відповідно 16 (64,0 %) і 5 (4,5 %) – з помірним ступенем тяжкості (II c); 6 (24,0 %) і 81 (72,2 %) – з середнім ступенем тяжкості (II b), 2 (8,0 %) і 19 (17,0 %) - вираженим ступенем тяжкості (III a), один (4,0 %) і 7 (6,3 %) – з тяжким (III b). Розподіл за індексом і ступенем тяжкості хворих за M-ANNHEIM у балах статистично достовірно довів, що при коморбідності ХП і ЦД2 типу переважали пацієнти з середнім (72,2 % проти 24,0 %) і вираженим ступенем тяжкості ХП (17,0 % проти 8,0 %), а при ізольованому ХП – переважали пацієнти з помірним ступенем тяжкості (64,0 % проти 4,5 %), пацієнтів з тяжким ступенем було більше у групі коморбідних пацієнтів (6,3 % проти 4,0 %). Таким чином, супутній ЦД2 типу ускладнював перебіг ХП, що

потребує подальшого вивчення з метою підвищення ефективності лікування таких пацієнтів.

3.2 Патогенетичні особливості коморбідного перебігу ХП із супутнім цукровим діабетом 2 типу

Наступним етапом дослідження було проаналізувати основні загальноклінічні і біохімічні показники при ХП в залежності від наявності супутнього ЦД2 типу (дані у табл. 3.6).

Встановили достовірно знижений стосовно групи контролю вміст гемоглобіну та еритроцитів в обидвох групах дослідження, однак при коморбідності ХП і ЦД2 типу показник гемоглобіну був достовірно нижче на 11,1 % такого у групі ізольованого ХП, причому він знаходився на межі анемії легкого і середнього ступеня, що свідчить про порушення вісцерального пулу білка і наявність гіпоксії, яка патогенетично сприяє погіршенню клінічного стану таких пацієнтів. Було проаналізовано вплив гіпоксії за показником гемоглобіну у сироватці крові на функціональний стан ПЗ пацієнтів дослідного контингенту.

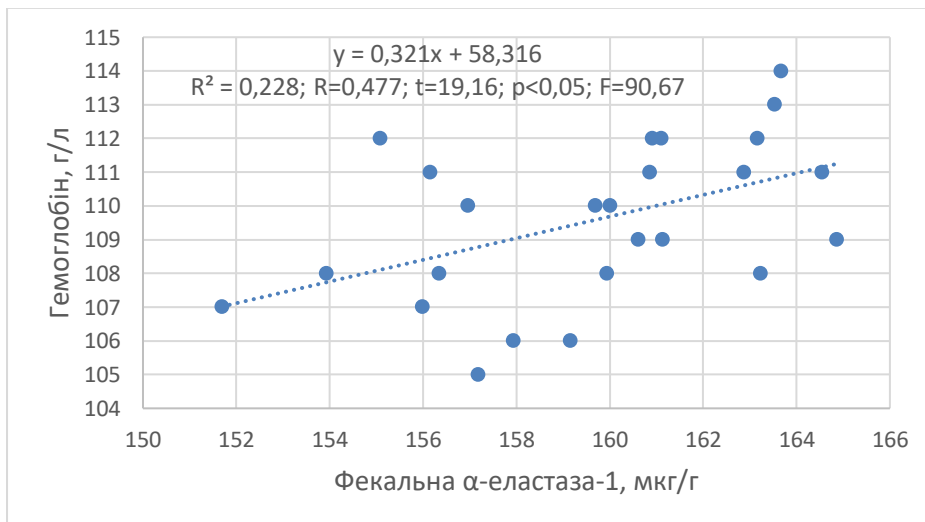


Рисунок 3.3 – Залежність рівня фекальної α-еластази від вмісту гемоглобіну, г/л у сироватці крові хворих на ХП

Було проаналізовано залежність екскреторної (за рівнем фекальної α-еластази) і екскреторної (за вмістом HbA1c, %) функцій ПЗ у хворих на ХП і

ХП у коморбідності з ЦД2 типу від вмісту гемоглобіну, г/л (дані на рис. 3.3-3.6).

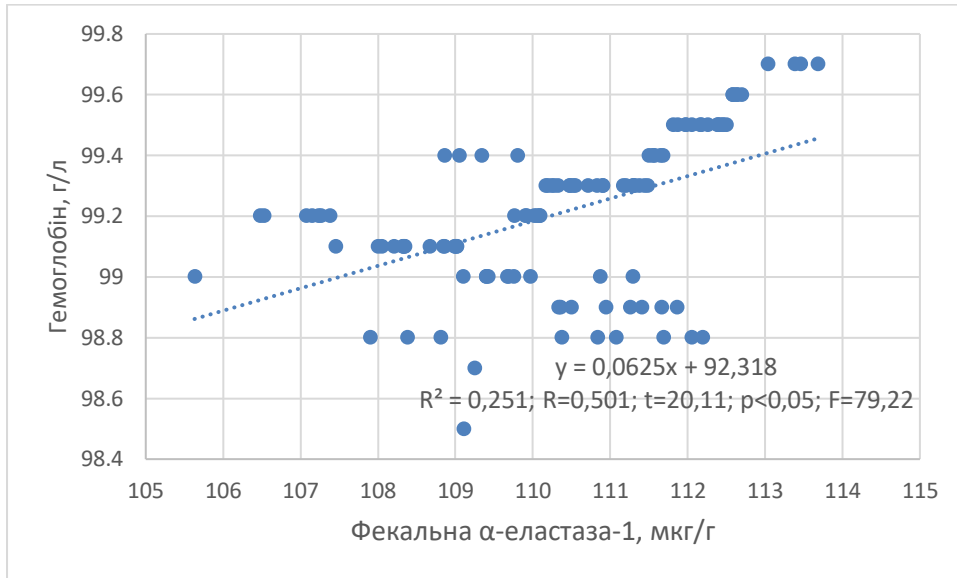


Рисунок 3.4 – Залежність рівня фекальної α-еластази від вмісту гемоглобіну, г/л у сироватці крові хворих на ХП у поєднанні із ЦД2 типу.

За даними кореляційного аналізу (рис. 3.3-3.4), констатували збільшення сили достовірних прямих помірних кореляцій між фекальною α-еластазою і гемоглобіном хворих на ізольований ХП і ХП у поєднанні із ЦД2 типу (відповідно $r=0,477$ і $r=0,501$, $p<0,05$), що довело ускладнювальний вплив ЦД2 на ЗСН ПЗ.

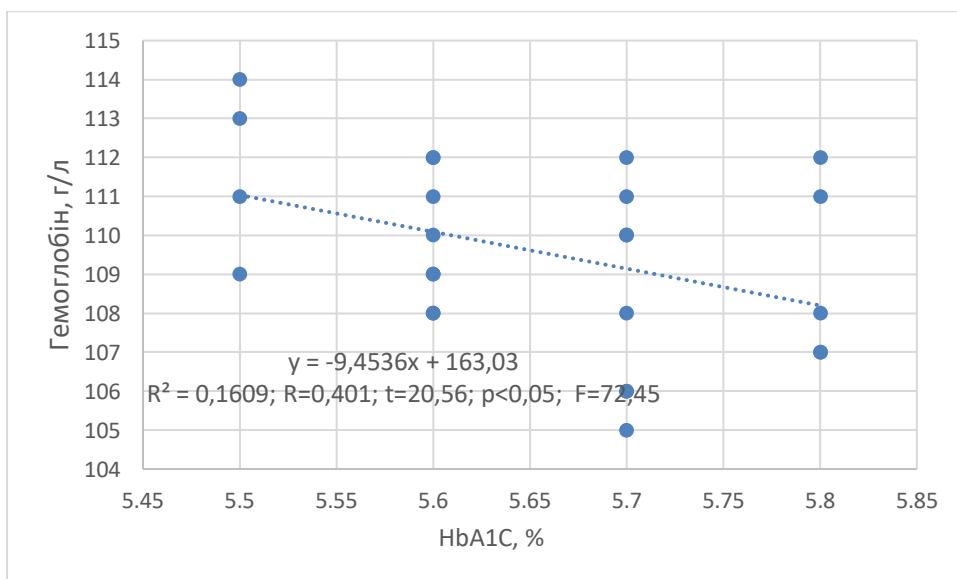


Рисунок 3.5 – Залежність рівня НbA1c, % від вмісту гемоглобіну, г/л у сироватці крові хворих на ХП

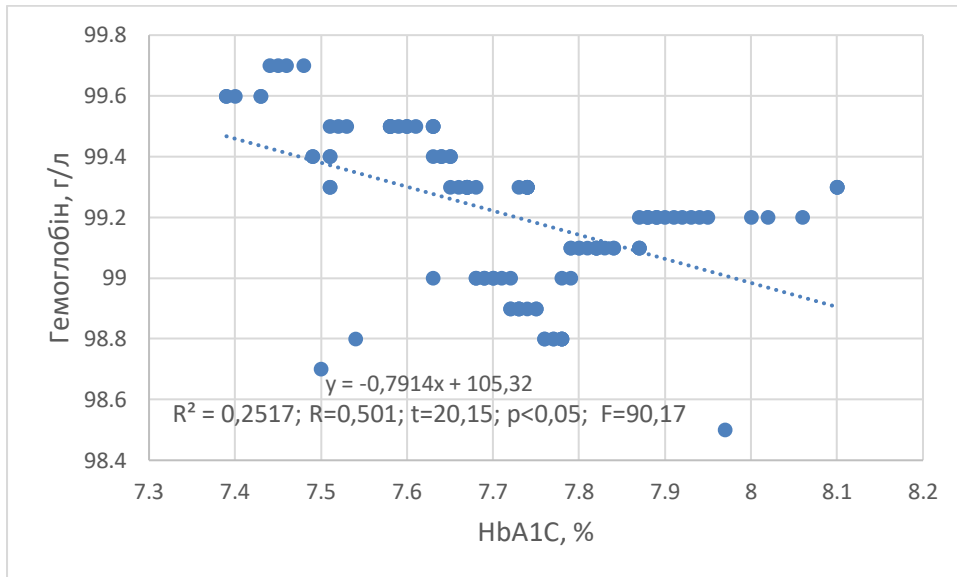


Рисунок 3.6 – Залежність рівня HbA1c, % від вмісту гемоглобіну, г/л у сироватці крові хворих на ХП у поєднанні із ЦД2 типу

Також за даними кореляційного аналізу (рис. 3.5-3.6), констатували збільшення сили достовірних обернених помірних кореляцій між рівнями HbA1c і гемоглобіном у хворих на ізольований ХП і ХП у поєднанні із ЦД2 типу (відповідно $r = -0,401$ і $r = -0,501$, $p < 0,05$), що довело глибший рівень інкреторної недостатності ПЗ при супутньому ЦД2, хоча наявність відповідної оберненої достовірної кореляційної залежності при ХП свідчить про ризик формування ЦД навіть при ізольованому ХП на тлі зниження вмісту гемоглобіну крові.

Таблиця 3.6 - Основні лабораторні (загальноклінічні і біохімічні) параметри у контингенті пацієнтів з ХП і ЦД2

Лабораторний параметр	Група контролю (n=30)	ХП (n=25)	ХП і ЦД2 (n=112)	p ₁	p ₂	p ₃
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,36±0,06	3,46±0,04	3,36±0,04	p<0,0 5	p<0,0 5	p>0,0 5
Гемоглобін, г/л	130,75±1,7 3	109,56±1,8 1	99,21±1,47	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,70±0,12	6,16±0,13	7,18±0,17	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5
ШОЕ, мм/год	5,95±0,39	8,95±0,66	15,84±0,54	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5

Загальний білок, г/л	82,93±0,48	70,81±1,04	62,31±0,73	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,55±0,48	17,28±0,33	23,49±0,29	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5
Білірубін непрямий, мкмоль/л	7,83±0,31	11,23±0,19	17,11±0,21	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,45±0,26	3,48±0,41	4,31±0,29	p>0,0 5	p<0,0 5	p>0,0 5
АлАТ, мкмоль/(мл×год)	0,29±0,06	0,56±0,13	0,71±0,16	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5
АсАТ, мкмоль/(мл×год)	0,18±0,04	0,29±0,06	0,47±0,05	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5
ЛФ, ммоль/л	0,85±0,09	1,15±0,17	1,55±0,13	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5
ГГТ, нмоль/(с×л)	750,0±45,3 0	1790,0±25,3 5	1960,0±55,3 3	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5
С-реактивний протеїн, мг/л	4,29±0,08	10,29±0,27	15,01±0,22	p>0,0 5	p>0,0 5	p<0,0 5
Амілаза крові, мг/год×мл	19,84±0,98	32,24±1,09	39,92±0,99	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5
Діастаза сечі, г/(год×л)	77,54±3,42	182,75±3,2 8	191,97±3,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5
Примітка: 1. p ₁ – різниця між параметрами у хворих на ХП і групи контролю; 2. p ₂ – різниця між параметрами у хворих на ХП із супутнім ЦД2 і групи контролю; 3. p ₃ – різниця між параметрами у хворих із супутнім ЦД2 і без нього.						

Встановили (табл. 3.5) на 14,2 % вищий рівень лейкоцитів у крові пацієнтів з ХП і ЦД2 типу, а також на 31,5 % - С-реактивного протеїну і на 43,5 % - рівень ШОЕ у порівнянні з такими параметрами у групі ХП.

На нашу думку, це можна пояснити наявністю неспецифічного запального процесу, деструктивних і інтоксикаційних явищ, рівень яких вищий при коморбідності ХП і ЦД2 типу.

Рівень запального процесу у патогенезі ХП часто оцінюють за вмістом С-реактивного протеїну (СРП) у сироватці крові. Нами було проаналізовано залежність екскреторної (за рівнем фекальної α -еластази) і екскреторної (за

вмістом HbA1c, %) функцій ПЗ у хворих на ХП і ХП у коморбідності з ЦД2 дані на рис. 3.3-3.6).

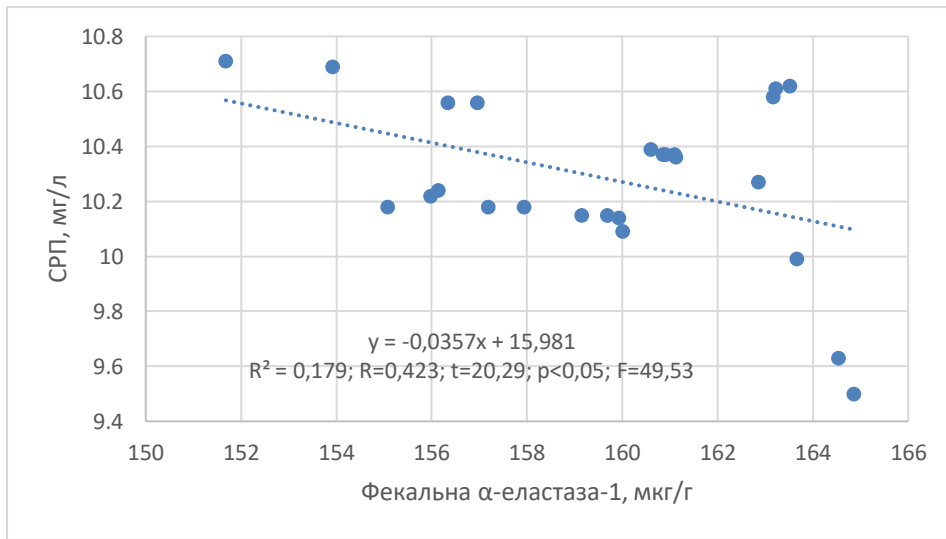


Рисунок 3.7 – Залежність рівня фекальної α -еластази від вмісту С-реактивного протеїну у сироватці крові хворих на ХП

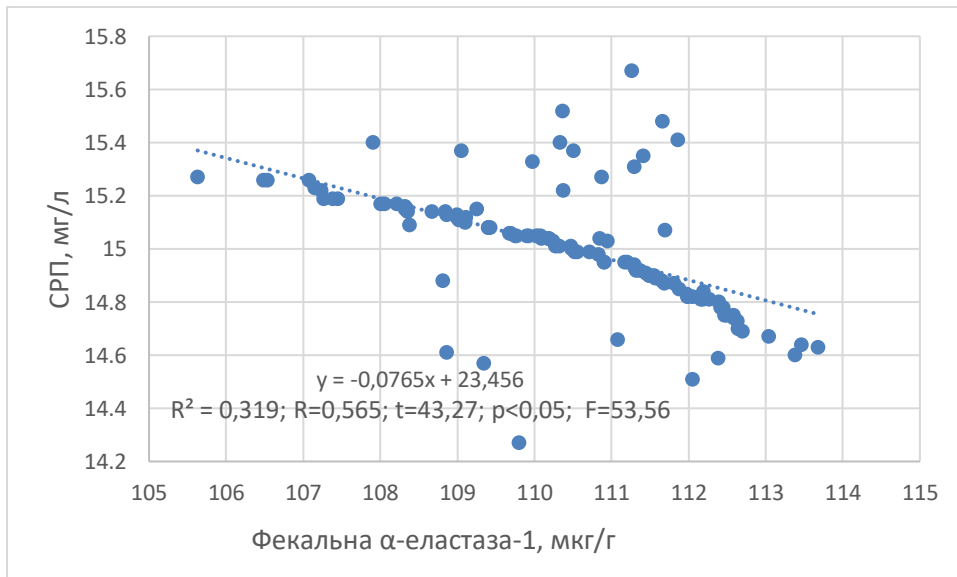


Рисунок 3.8 – Залежність рівня фекальної α -еластази від вмісту С-реактивного протеїну у сироватці крові хворих на ХП із ЦД2.

Дані рис. 3.7-3.8 свідчать про достовірний вплив глибини запалення за рівнем СРП на посилення ЗСН ПЗ за вмістом фекальної α -еластази, що був більш значним при поєднаному перебігу ХП і ЦД2 типу у порівнянні із ХП: про

це свідчать встановлені помірний і середньої сили обернені кореляції між СРП і фекальною α -еластазою у пацієнтів із ХП і коморбідністю ХП і ЦД2 типу (відповідно $r=-0,423$ і $r=-0,565$, $p<0,05$).

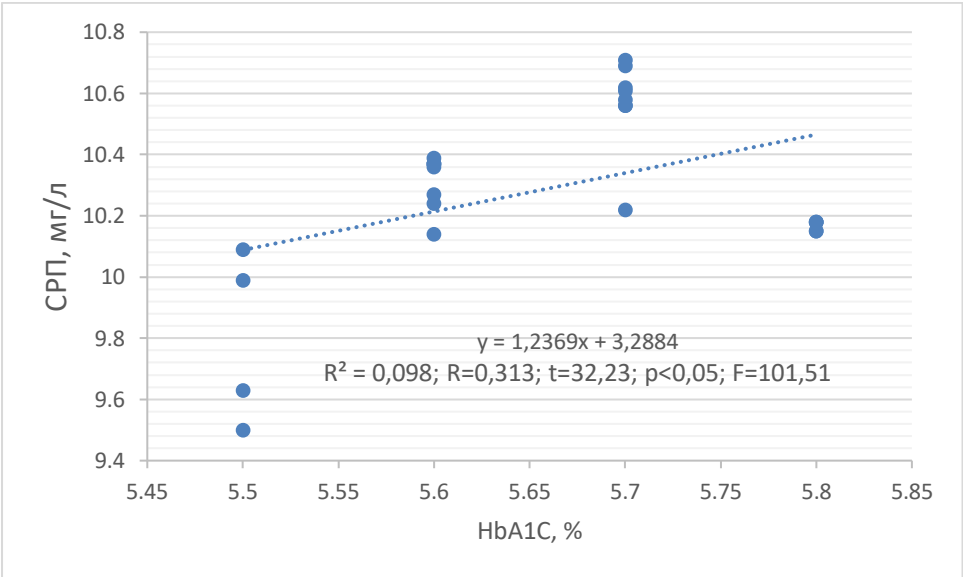


Рисунок 3.9 – Залежність вмісту HbA1c, % від рівня С-реактивного протеїну у сироватці крові хворих на ХП

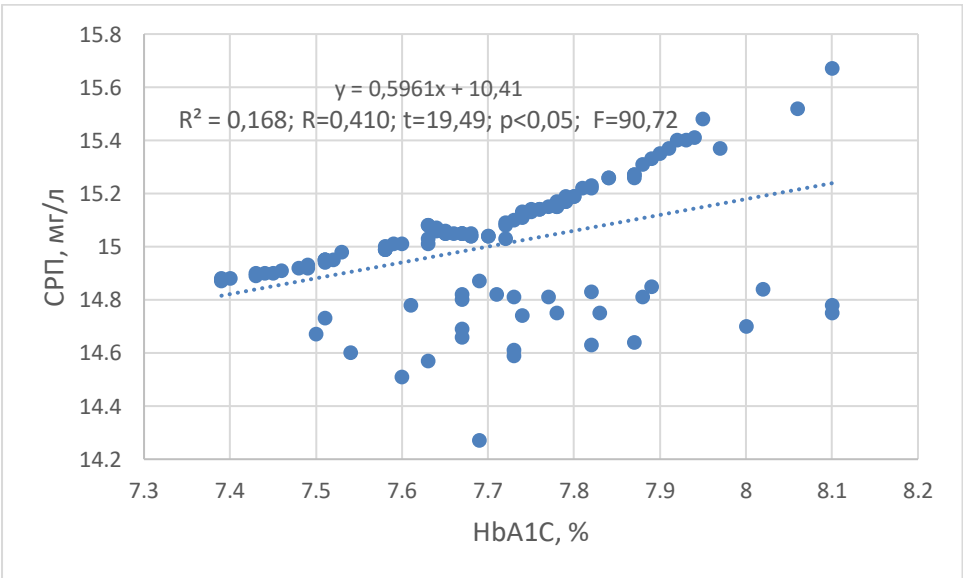


Рисунок 3.10 – Залежність рівня HbA1c, % від вмісту С-реактивного протеїну у сироватці крові хворих на ХП із ЦД2 типу

За даними проведеного кореляційного аналізу (рис. 3.9-3.10), було також доведено збільшення сили достовірних прямих помірних кореляцій між рівнями HbA1c і гемоглобіном у хворих на ізольований ХП і ХП у поєднанні із ЦД2 типу (відповідно $r=0,401$ і $r=0,501$, $p<0,05$), що довело глибший рівень інкреторної недостатності ПЗ при супутньому ЦД2, яка поглиблювалась при збільшенні рівня СРП.

Встановили (табл. 3.6) також на 26,4 % вищий вміст білірубину у сироватці крові за рахунок непрямой фракції у пацієнтів з ХП і ЦД2 типу при практично нормальних показниках АлАТ і АсАТ, які були достовірно вищими показників групи контролю ($p<0,05$).

За вмістом білірубину при ХП і ЦД2 типу часто судять про стан органу метаболічної детоксикації-печінки, яка конкордантно пов'язана із станом ПЗ, а також рівень білірубину часто може збільшуватись як захисний чинник АОЗ. Нами було проаналізовано залежність екскреторної (за рівнем фекальної α -еластази) і екскреторної (за вмістом HbA1c, %) функцій ПЗ у хворих на ХП і ХП у коморбідності з ЦД2 типу (дані на рис. 3.11-3.14) від вмісту загального білірубину сироватки крові.

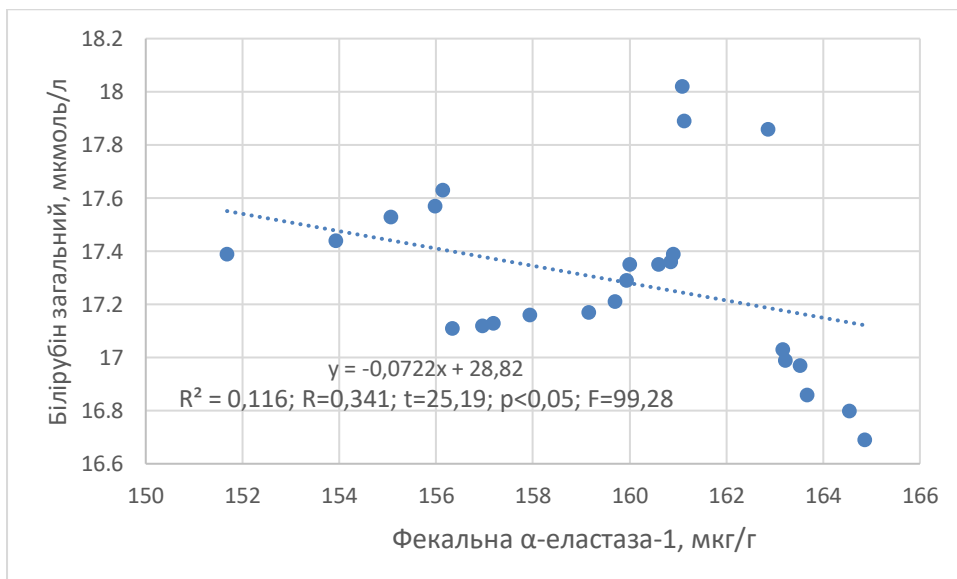


Рисунок 3.11 – Залежність рівня фекальної α -еластази від вмісту загального білірубину, мкмоль/л у сироватці крові хворих на ХП

Дані рис. 3.11-3.12 свідчать про достовірний вплив вмісту білірубіну на рівень ЗСН ПЗ за вмістом фекальної α -еластази, що був більш значним при поєднаному перебігу ХП і ЦД2 типу у порівнянні із таким при ХП: про це свідчать встановлені помірний і середньої сили обернені кореляції між білірубіном і фекальною α -еластазою у пацієнтів із ХП і коморбідністю ХП і ЦД2 типу (відповідно $r=-0,341$ і $r=-0,517$, $p<0,05$).

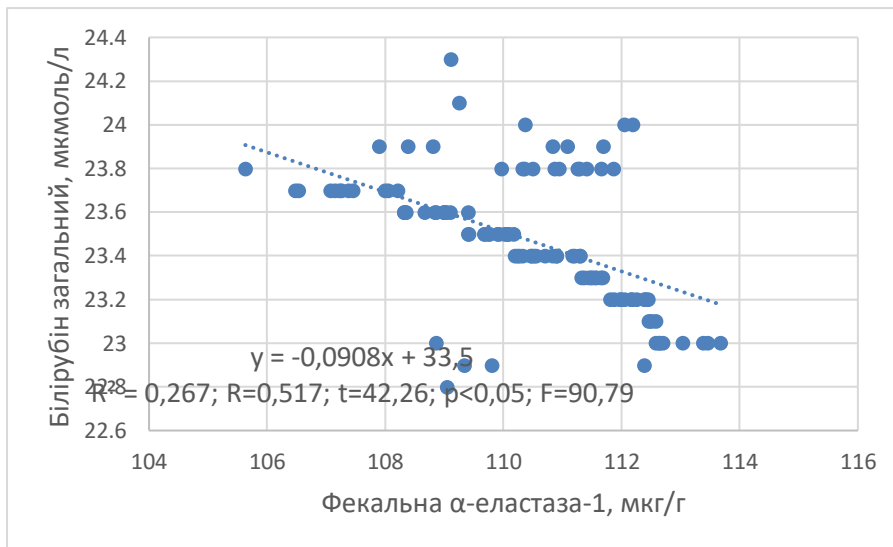


Рисунок 3.12 – Залежність рівня фекальної α -еластази від вмісту загального білірубіну, мкмоль/л у сироватці крові хворих на ХП у поєднанні із ЦД2 типу

За даними проведеного кореляційного аналізу (рис. 3.13-3.14), було також доведено збільшення сили достовірних прямих помірних кореляцій між рівнями HbA1c і білірубіном у хворих на ізольований ХП і ХП у поєднанні із ЦД2 типу (відповідно $r=0,433$ і $r=0,612$, $p<0,05$), що довело глибший рівень інкреторної недостатності ПЗ при супутньому ЦД2 типу, яка поглиблювалась при збільшенні рівня білірубіну, а при ізольованому ХП – було доведено зниження інкреторної функції ПЗ і зростання інсулінорезистентності.

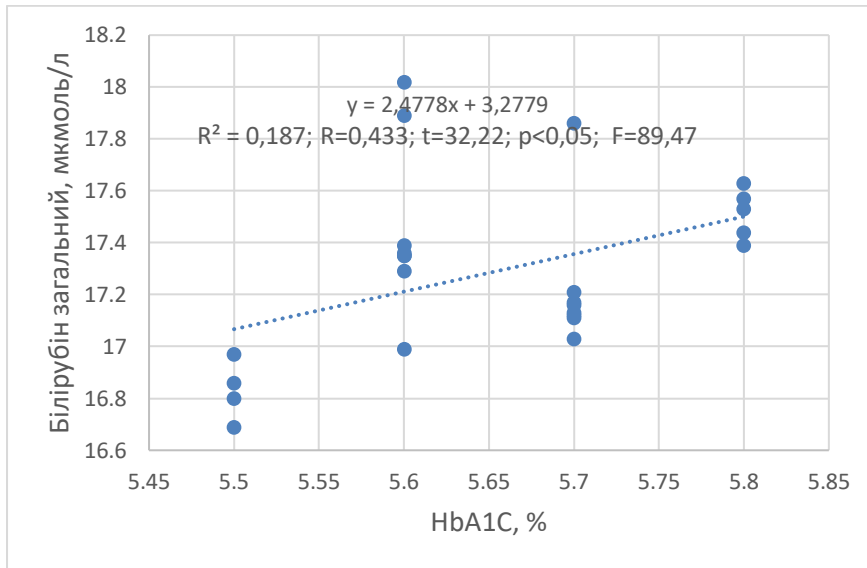


Рисунок 3.13 – Залежність рівня HbA1c, % від вмісту загального білірубіну сироватки крові хворих на ХП

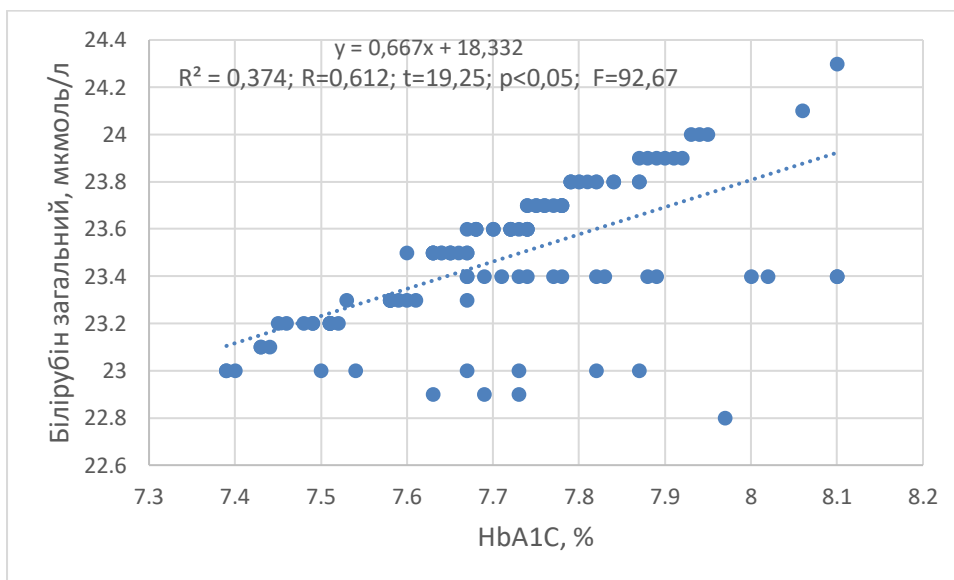


Рисунок 3.14 – Залежність рівня HbA1c, % від вмісту загального білірубіну сироватки крові хворих на ХП у поєднанні із ЦД2

У ході дослідження (табл. 3.6) також отримали вищий вміст ГГТ на 8,7 % і ЛФ – на 25,8 % у пацієнтів з ХП і ЦД2 типу стосовно таких з ХП. Це свідчить про ураження печінки як органу метаболічної детоксикації при ХП, особливо при коморбідності з ЦД2 типу, а також про її функціональне напруження внаслідок дисліпідемії і порушення вуглеводного обміну, що потрібно враховувати при формуванні адекватного лікування.

Про порушення ПЗ, крім вищеназваних параметрів (табл. 3.5), свідчили також дещо вищі у всіх пацієнтів стосовно групи контролю параметри амілази крові і діастази сечі, які у групі коморбідних хворих були вищі таких у групі ХП відповідно на 19,2 % і 4,8 % ($p < 0,05$).

За проаналізованими вище даними, констатували, що при ХП і коморбідності ХП з ЦД2 типу відбуваються порушення білкового і ліпідного обміну. Захворювання ПЗ супроводжуються порушенням розщеплення і всмоктування білків внаслідок ЗСН ПЗ, а для ЦД характерним є зниження синтезу білків та їх посилене розщеплення. Саме тому була мотивація до дослідження і аналізу параметрів протеїнограми (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Порівняльний аналіз параметрів протеїнограми при ХП в залежності від наявності ЦД2

Параметр протеїнограми	Група порівняння		
	Група контролю (n=30)	Пацієнти з ХП (n=25)	Пацієнти з ХП із ЦД2 (n=112)
Альбуміни, %	65,23±0,35	52,19±0,55* $p_{2-3} < 0,05$	42,59±0,48**
α_1 -глобуліни, %	3,89±0,15	5,99±0,29* $p_{2-3} < 0,05$	5,36±0,12**
α_2 -глобуліни, %	9,78±0,14	6,86±0,31* $p_{2-3} < 0,05$	12,58±0,22**
β -глобуліни, %	9,86±0,25	11,39±0,33* $p_{2-3} < 0,05$	10,55±0,25**
γ -глобуліни, %	17,24±0,19	25,98±0,81*	29,89±0,23**
Примітки: 1. * - вірогідна відмінність показників стосовно таких групи контролю ($p_{1-2} < 0,05$); 2. ** - вірогідна відмінність показників стосовно таких у групі з ізольованим ХП ($p_{1-3} < 0,05$).			

За даними табл. 3.7, було констатовано наявність диспротеїнемії у хворих на ХП із статистично достовірним зменшенням вмісту альбумінів у сироватці

крові, причому у пацієнтів з поєднанням ХП і ЦД2 типу це зменшення було більш значимим - на 22,5 % нижче стосовно такого при ізольованому ХП ($p < 0,05$). Було встановлено також підвищення рівнів α_1 -, β - та γ -глобулінів у хворих на ХП, однак при поєднанні ХП із ЦД2 типу це підвищення було достовірно вищим (за вмістом γ -глобуліну на 15,1 % ($p < 0,05$)). Щодо показника α_2 -глобуліну, відмітили зниження рівня у хворих на ХП і підвищення при коморбідності ХП і ЦД2 типу. α_2 -глобулін синтезується в ПЗ і має широкий спектр активності, тому при запальному процесі в залозі його рівень знижується, тоді як при ЦД навпаки відмічається його зростання. Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт був статистично нижчий у групі коморбідного перебігу ХП і ЦД2 типу стосовно такого при ХП – відповідно $0,74 \pm 0,02$ проти $1,09 \pm 0,05$, а також стосовно такої групи контролю - $1,88 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Таким чином, наявність супутнього ЦД2 типу при ХП поглиблює порушення білкового обміну і сприяє посиленню запального синдрому, про що й свідчить встановлена диспротеїнемія із порушенням альбуміно-глобулінового співвідношення на користь останніх.

У ході дослідження вважали також за доцільне проаналізувати патогенетичні впливи параметрів ККС і порушення співвідношення загального і специфічного протеолізу в залежності від коморбідного ЦД2 типу при ХП. ККС є універсально значимою системою і приймає участь в усіх патологічних процесах в організмі, будучи обов'язковою і неспецифічною реакцією, однією з головних функцій якої є захисна.

Таблиця 3.8 – Порівняльний аналіз параметрів ККС пацієнтів з ХП в залежності від наявності супутнього ЦД2 типу.

Параметр ККС	Група порівняння		
	Група контролю (n=30)	Пацієнти з ХП (n=25)	Пацієнти з ХП і ЦД2 (n=112)
ПРА, ммоль/(год·л)	$31,76 \pm 0,92$	$36,24 \pm 1,10^*$ $p_{2-3} < 0,05$	$43,79 \pm 1,35^{**}$
КК, мкмоль/(хв·л)	$54,25 \pm 2,33$	$117,65 \pm 3,74^*$ $p_{2-3} < 0,05$	$178,73 \pm 5,86^{**}$
ПКК,	$76,30 \pm 1,27$	$62,79 \pm 0,63^*$	$50,59 \pm 0,89^{**}$

МКМОЛЬ/(ХВ·Л)		$p_{2-3}<0,05$	
α_1 -ІІІ, Г/Л	1,39±0,02	1,74±0,01*	1,92±0,04**
α_2 -МГ, Г/Л	1,49±0,03	1,01±0,02*	1,51±0,04**
Активність кінінази-ІІ, МКМОЛЬ/(ХВ·Л)	265,38±5,65	198,55±5,01*	169,73±2,99**
Примітки: 1. * - вірогідна відмінність показників стосовно таких групи контролю ($p_{1-2}<0,05$); 2. ** - вірогідна відмінність показників стосовно таких у групі з ізольованим ХП ($p_{1-3}<0,05$).			

У табл. 3.8 наведено дані порівняльного аналізу параметрів ККС (загального і специфічного протеолізу) пацієнтів груп дослідження.

Було констатовано статистично достовірно вищий рівень активації загального протеолізу за рівнем ПРА при коморбідності ХП і ЦД2 типу у порівнянні з таким при ХП (на 20,8 %) і в групі контролю ($p<0,05$). Було встановлено на 51,9 % підвищення специфічного протеолізу (або кініногенезу) за рівнем ферменту протеолізу КК, який мав аналогічну з ПРА тенденцію при коморбідності ХП з ЦД2 типу. Було виявлено зниження неактивного попередника КК – ПКК, рівень якого був знижений у групі пацієнтів з ХП і ЦД2 типу на 19,4 % стосовно такого при ізольованому ХП, а також у групі контролю ($p<0,05$). Контроль за активністю протеолізу, зв'язуючи трипсин і протеолітичні ферменти ендо- та екзогенного походження, здійснює α_1 -ІІІ, рівень якого був збільшений на 9,4 % при коморбідності ХП і ЦД2 типу стосовно групи ХП, що свідчило про напруження захисних механізмів при ХП і особливо при ХП з ЦД2 типу. α_2 -МГ у групі ХП був статистично достовірно нижчий стосовно групи контролю ($p<0,05$), що свідчить про зниження компенсаторних можливостей організму при ХП. У групі ХП із ЦД2 типу вміст α_2 -МГ був вищим стосовно групи ХП на 49,5 %, що не дивлячись на тривалість ЦД2 типу засвідчило активацію організму у відповідь на активацію протеолізу і має захисний характер. У той же час було встановлено зниження активності кінінази-ІІ у хворих з ХП і ЦД2 типу на 14,5 % стосовно такої при ХП і у групі

контролю, що вказує на ослаблення захисних реакцій організму внаслідок надмірної продукції кінінів. Таким чином, у цілому було відмічено активацію ККС у хворих на ХП, а наявність супутнього ЦД2 типу сприяла активації загального та специфічного протеолізу при ХП. Отже, навіть у фазі нестійкої і стійкої ремісії відбувається активація протеолізу з одночасним включенням захисних механізмів розрешення запалення і дезінтоксикації.

Підґрунтям більшості ускладненого перебігу багатьох нозологій є ендогенна інтоксикація (ЕІ), яка пов'язана з явищами запалення, деградації відпрацьованих або патологічно змінених тканин або обмінних процесів, а також з наслідками реалізації оксидативного стресу, одним з проявів якого є перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ). Ендотоксикоз при ХП, який формується від первинного ураження тканин, зокрема, ПЗ і печінки аж до генералізації патологічного процесу, як це відбувається при ЦД, що є системним процесом, не є специфічним процесом. Але надмірна кількість ендогенних токсинів (МСМ, ЦК та ін.), а також інших агресивних оксидантів (у нашому дослідженні – МА) порушують фізико-хімічні властивості клітинних мембран, відкриваючи шлях доступу низці пошкоджувальних агентів, що своєю чергою може ускладнювати ХП, особливо в коморбідності з ЦД2 типу. Це стало мотиватором для дослідження доступних параметрів ЕІ, ПОЛ, а також стану систем антиоксидантного захисту (АОЗ) (дані у табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Порівняльний аналіз параметрів ендотоксикозу, про- та антиоксидантного захисту при ХП в залежності від наявності супутнього ЦД2

Параметр ЕІ, ПОЛ-АОЗ	Група контролю (n=30)	Пацієнти з ХП (n=25)	Пацієнти з ХП і ЦД2 (n=112)	p ₁	p ₂	p ₃
ІЕІ, %	27,25±1,22	49,23±2,65	58,69±1,46	<0,05	<0,05	<0,05
МСМ1	334,11±2,64	438,71±21,10	568,44±18,29	<0,05	<0,05	<0,05
МСМ2	147,53±1,23	206,26±10,86	279,25±7,37	<0,05	<0,05	<0,05
МА, мкмоль/л	2,81±0,095	5,31±0,14	5,89±0,11	<0,05	<0,05	<0,05
ЦК, ум. од.	64,19±1,65	104,29±1,34	129,38±1,41	<0,05	<0,05	<0,05
ГВ, мкмоль/л	60,51±2,13	58,41±2,10	52,34±0,71	>0,05	<0,05	<0,05
СОД, ум.од.	62,15±2,85	44,63±1,13	40,95±0,95	<0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, %	17,48±0,87	16,01±0,36	13,51±0,30	>0,05	<0,05	<0,05
ЦП, мг/л	245,60±2,61	305,47±8,91	341,70±9,45	<0,05	<0,05	<0,05

Аскорбінова кислота, мг/л	10,26±0,25	5,21±0,22	4,23±0,18	<0,05	<0,05	<0,05
Токоферол, мкмоль/л	113,04±0,24	71,32±5,28	68,14±2,54	<0,05	<0,05	<0,05
Ретинол, мкмоль/л	1,61±0,02	1,59±0,07	0,93±0,11	>0,05	<0,05	<0,05
Комплемент (C _{H50}), гем.од.	289,30±4,91	165,72±2,26	145,81±2,27	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка: 1. p ₁ – достовірність різниці параметрів пацієнтів з ХП стосовно таких групи контролю; 2. p ₂ – достовірність різниці параметрів пацієнтів з ХП і ЦД2 стосовно таких групи контролю; 3. p ₃ – достовірність різниці параметрів пацієнтів з ХП і ЦД2 стосовно таких групи ізольованого ХП.						

За даними табл. 3.9, було доведено навіть у фазі ремісії ХП наявність активного перебігу ЕІ і ПОЛ, яке було достовірно більш значним при коморбідності ХП з ЦД2 типу: еритроцитарний ІЕІ був вищим на 19,2 %, вміст МСМ1 - на 29,5 %, МСМ2 – на 35,4 %, МА - 10,9 %, ЦК – 23,9 % (p<0,05). Визначення вмісту ЦК є економічно доступним маркером не тільки ЕІ, але й посилення захисної реакції імунної системи шляхом збільшення кількості комплексів антиген-антитіло, які накопичуються і пошкоджують ПЗ та інші органи. Тому отримані дані доводять той факт, що формування ендокринної недостатності ПЗ при ХП у формі ЦД відбувається на тлі посилення ЕІ, ПОЛ та імунних порушень. Зростання вмісту пулу МСМ, МА і ЦК в організмі при коморбідності ЦД2 типу доводить наявність поглиблення порушення гомеостазу за рахунок посилення катаболічних процесів і зростання їхньої токсичної дії. Крім того, зростання вмісту ЦК підтверджує наявність латентного запального процесу навіть при ХП у фазі нестійкої чи стійкої ремісії, який достовірно посилюється при супутньому ЦД2 типу.

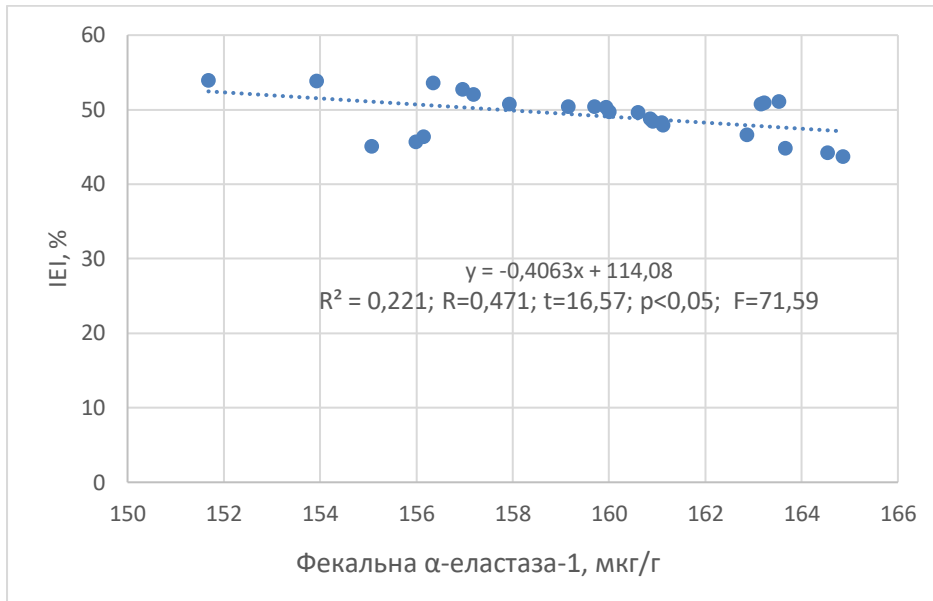


Рисунок 3.15 – Залежність рівня фекальної α-еластази від IEI, % пацієнтів з ХП

Нами було проаналізовано залежність екскреторної (за рівнем фекальної α-еластази) і екскреторної (за вмістом HbA1c, %) функцій ПЗ у хворих на ХП і ХП у коморбідності з ЦД2 типу (дані на рис. 3.15-3.18) від IEI, %. Вважали IEI одним з показових інтегративних маркерів ендотоксикозу, тому за його взаємозв'язками з параметрами функціональної спроможності ПЗ можна судити про роль EI на перебіг ХП у поєднанні з ЦД2 типу.

Дані рис. 3.15-3.16 свідчать про достовірний вплив IEI на рівень ЗСН ПЗ за вмістом фекальної α-еластази, що був більш значним при поєднаному перебігу ХП і ЦД2 типу у порівнянні із таким при ХП: про це свідчать встановлені помірний і середньої сили обернені кореляції між IEI і фекальною α-еластазою у пацієнтів із ХП і коморбідністю ХП і ЦД2 типу (відповідно $r=-0,471$ і $r=-0,517$, $p<0,05$).

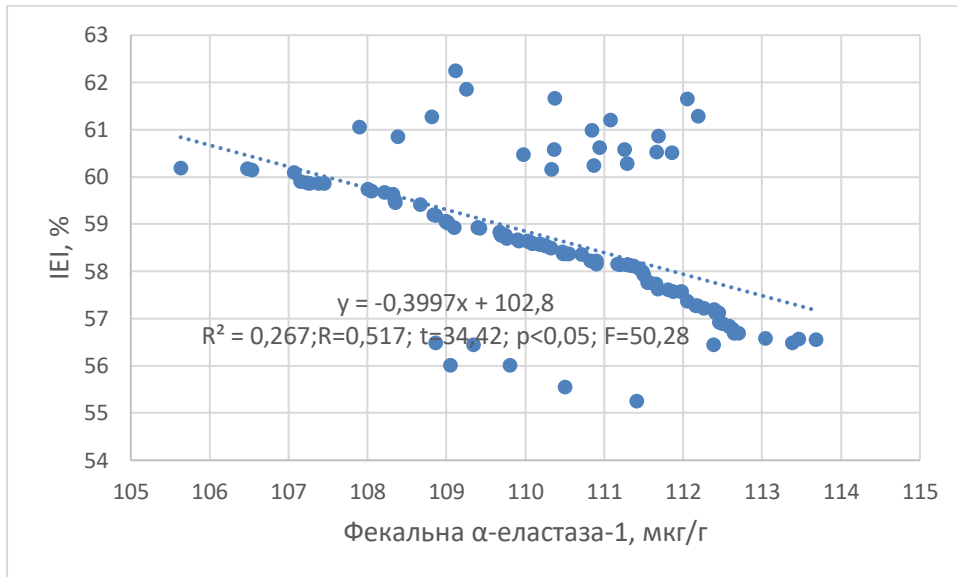


Рисунок 3.16 – Залежність рівня фекальної α -еластази від ІЕІ, % пацієнтів з ХП у поєднанні з ЦД2 типу.

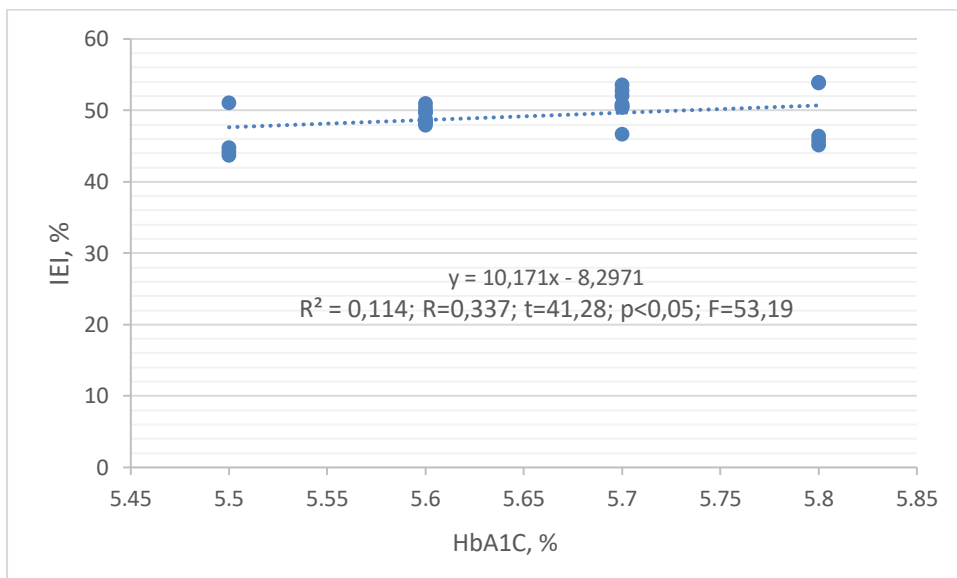


Рисунок 3.17 – Залежність вмісту HbA1c, % від рівня ІЕІ пацієнтів з ХП

За даними проведеного кореляційного аналізу (рис. 3.17-3.18), було також доведено збільшення сили достовірних прямих помірної і середньої сили кореляцій між рівнями HbA1c та ІЕІ у хворих на ізольований ХП і ХП у поєднанні із ЦД2 типу (відповідно $r=0,337$ і $r=0,552$, $p<0,05$), що довело глибший рівень інкреторної недостатності ПЗ при супутньому ЦД2 типу, яка поглиблювалась при посиленні ендотоксикозу за рівнем ІЕІ.

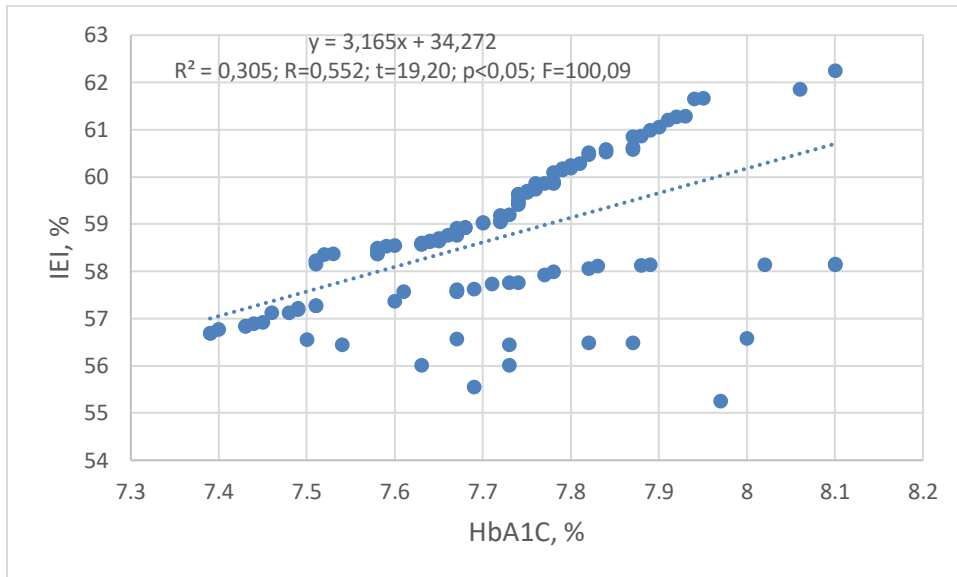


Рисунок 3.18 – Залежність вмісту HbA1c, % від рівня ICI пацієнтів з ХП у поєднанні з ЦД2 типу

У ході дослідження було встановлено статистично достовірні зміни параметрів АОЗ (дані у табл. 3.6) при коморбідності ХП і ЦД2 типу стосовно таких при ізольованому ХП: ослаблення ферментної ланки АОЗ за рівнями СОД на 8,9 % і каталази - на 19,2 %, а також неферментної ланки за рівнем пулу SH-груп, які сумарно відображують стан глутатіонової ланки АОЗ - на 11,6 %.

Проаналізували також залежність екскреторної (за рівнем фекальної α -еластази) і екскреторної (за вмістом HbA1c, %) функцій ПЗ у хворих на ХП і ХП у коморбідності з ЦД2 типу (дані на рис. 3.19-3.22) від вмісту ГВ, мкмоль/л. Вважали ГВ (пул SH-груп) сумарним показовим параметром активності АОЗ, оскільки група ферментів ГВ – одна із самих значимих систем АОЗ, тому за її взаємозв'язками з параметрами функціональної спроможності ПЗ можна судити про роль АОЗ на перебіг ХП у поєднанні з ЦД2 типу.

Дані рис. 3.19-3.20 свідчать про достовірний позитивний вплив посилення ГВ на зростання рівня фекальної α -еластази, що був практично співставно значимим при ізольованому і поєднаному перебігу ХП і ЦД2 типу: про це свідчать встановлені помірні прямі кореляції між ГВ і фекальною α -еластазою у пацієнтів із ХП і коморбідністю ХП і ЦД2 типу (відповідно $r = 0,409$ і $r = 0,467$, $p < 0,05$).

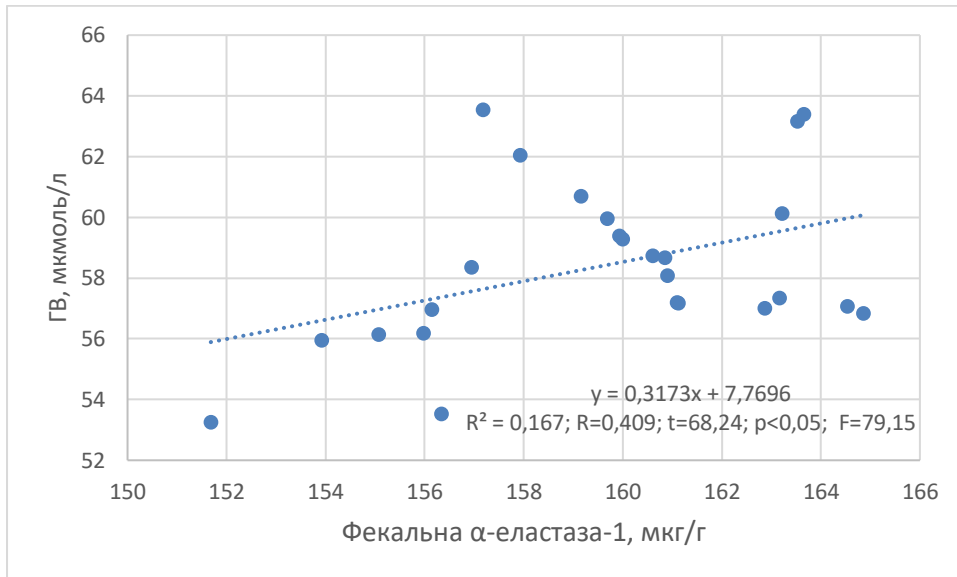


Рисунок 3.19 – Залежність рівня фекальної α -еластази від рівня ГВ, мкмоль/л пацієнтів з ХП

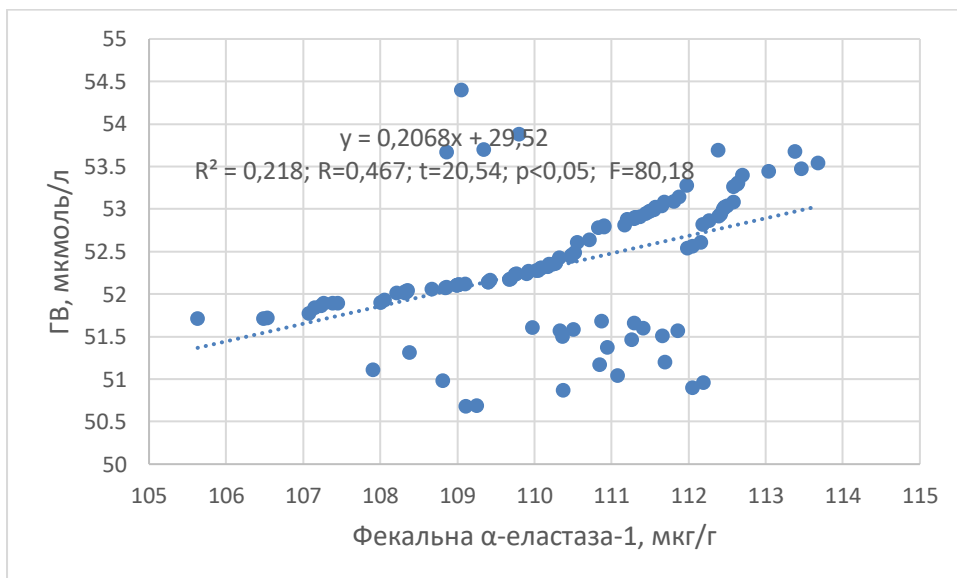


Рисунок 3.20 – Залежність рівня фекальної α -еластази від рівня ГВ, мкмоль/л, пацієнтів з ХП у поєднанні з ЦД2 типу

За даними проведеного кореляційного аналізу (рис. 3.21-3.22), було також доведено збільшення сили достовірних обернених помірної і середньої сили кореляцій між рівнями HbA1c і показником ГВ у хворих на ізольований ХП і ХП у поєднанні із ЦД2 типу (відповідно $r=-0,437$ і $r=-0,697$, $p<0,05$), що довело зниження рівня активації системи ГВ при посиленні інкреторної недостатності ПЗ при супутньому ЦД2 типу, причому ця закономірність була більш значимою при поєднанні ХП із ЦД2 типу.

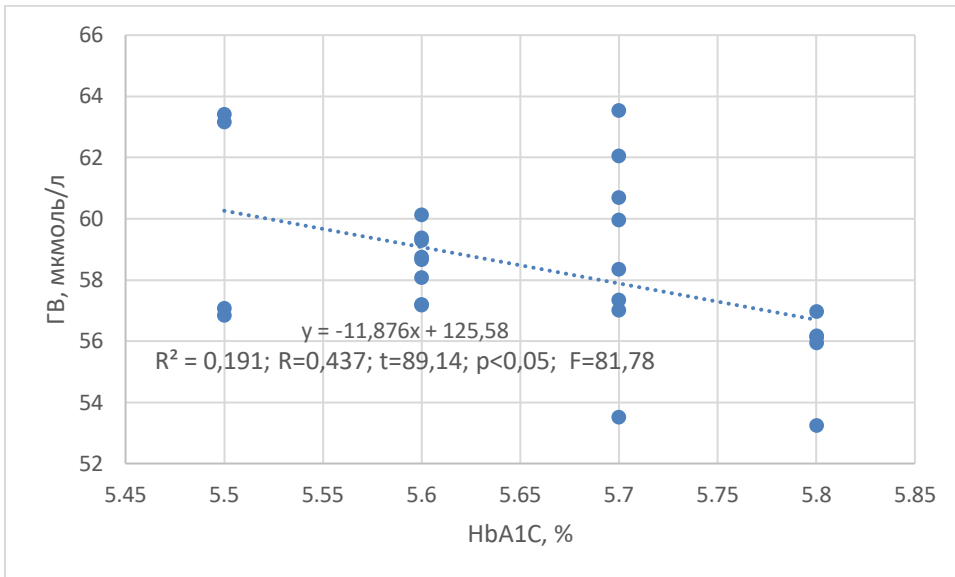


Рисунок 3.21 – Залежність вмісту НbА1с, % від рівня ГВ, мкмоль/л пацієнтів з ХП

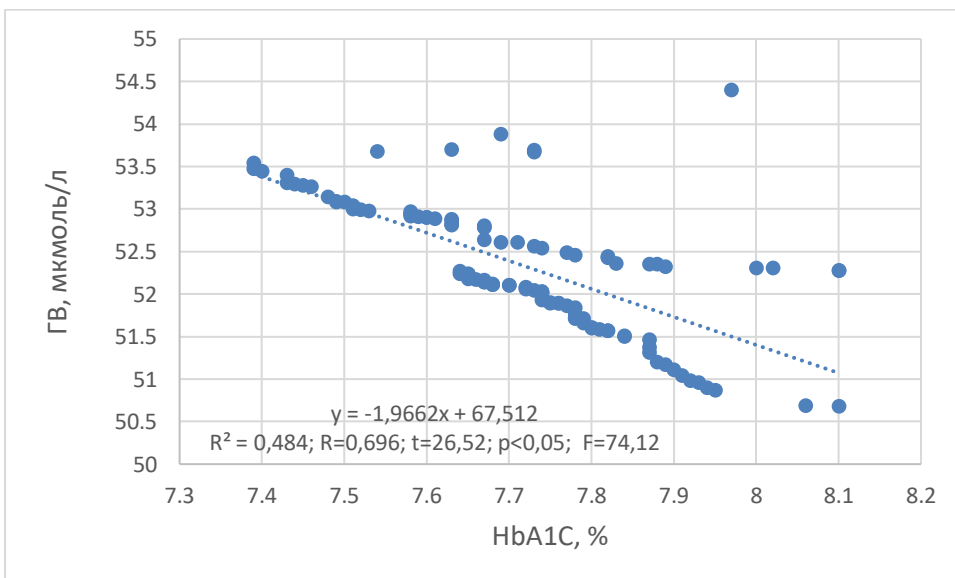


Рисунок 3.22 – Залежність вмісту НbА1с, % від рівня ГВ, мкмоль/л пацієнтів з ХП у поєднанні з ЦД2 типу

Було також доведено достовірне зниження вмісту у крові вітамінних неферментних антиоксидантів (дані у табл. 3.6) у пацієнтів з ХП стосовно групи контролю і поглиблення цього зниження у пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу стосовно таких з ізольованим ХП: водорозчинного вітаміну С (аскорбінової кислоти) – на 23,2 %, жиророзчинних вітаміну Е (токоферолу) – 4,7 % і вітаміну А (ретинолу) – на 70,9 % ($p < 0,05$). Це довело не тільки зниження спроможності АОЗ за неферментними антиоксидантами-вітамінами,

але й поглиблення трофологічної вітамінної недостатності при поєднаному перебігу ХП і ЦД2 типу у порівнянні з ізольованим перебігом ХП. Було встановлено виснаження системи комплементу в групах хворих на ХП і ХП із ЦД2, причому в останній вміст комплементу був на 13,7 % нижче такого в групі ізольованого ХП, що довело ускладнювальну роль ЦД2 типу на захисний потенціал системи комплементу, а також підтвердило припущення про більш значиме виснаження вісцерального пулу білка при ХП у коморбідності з ЦД2 типу. На основі отриманих даних можна стверджувати про предикторну роль хронічного неспецифічного запального процесу у перебігу ХП і поглибленні проявів ТН в обстежуваних хворих.

Проте встановили також активацію ЦП – на 11,9 % ($p < 0,05$), що можна пояснити наявністю певних резервів АОЗ навіть у таких коморбідних пацієнтів. Статистично значиме зростання ЦП при ХП стосовно групи контролю і особливо при супутньому ЦД2 типу стосовно групи ізольованого ХП можна пояснити також активністю торпідного запалення і ендотоксикозу навіть у фазі ремісії ХП.

Таким чином, отримані дані довели наявність запалення, ендотоксикозу і ПОЛ з одночасним дефіцитом АОЗ, який можна, на нашу думку, пояснити довготривалим перебігом ХП і коморбідності ХП і ЦД2 типу, що є причиною і наслідком поглиблення екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ, а також трофологічної недостатності, однак це мотивує на необхідність адекватної корекції встановлених патогенетичних порушень і вказує на шляхи її реалізації.

Мікрофлора товстої кишки (МФТК) є важливою складовою системи травлення, яка відіграє визначальну роль у процесі розщеплення і засвоєння основних нутрієнтів в організмі людини. При ХП часто є наявним ентеропанкреатичний синдром, що включає дисбіоз кишечника, зокрема товстої кишки (ДБК). Ферментативна активність патологічної МФК стає одним із патогенетичних факторів порушення всмоктування, розладів стільця (діареї, закрепи та ін.) , втрати нутрієнтів, ослаблення неспецифічних факторів захисту

організму. Це мотивувало до проведення дослідження стану МФТК при ХП і порівняльного аналізу з таким при коморбідному перебігу ХП і ЦД2 типу.

При обстеженні на предмет наявності ДБК у групі ХП дисбіотичні зміни різного ступеня були наявні у 72,0 % пацієнтів своєї групи, у той час як при коморбідному перебігу ХП і ЦД2 типу – у 84,8 % (табл. 3.10). Зміни МФТК були не вищі рівня ДБК II ст., однак слід ще раз відмітити, що дослідні пацієнти перебували поза загостренням ХП. У групі коморбідного перебігу ХП і ЦД2 типу 56,3 % мали ДБК I ст. проти 48,0 % з таким станом МФТК у групі з ХП. Хворих з ДБК II ст. у групі поєднаного перебігу було 28,5 % проти 24,0 % таких у групі без ЦД2 типу.

Таблиця 3.10 – Порівняльний аналіз груп дослідження пацієнтів з ХП за кількістю пацієнтів з ДБК в залежності від наявності супутнього ЦД2 типу

Стан МФТК	Група пацієнтів	
	Пацієнти з ХП* (n=25)	Пацієнти з ХП і ЦД2* (n=112)
Нормальна МФТК	7 (28,0 %)	17 (15,2 %)
ДБК 1 ст.	12 (48,0 %)	63 (56,3 %)
ДБК 2 ст.	6 (24,0 %)	32 (28,5 %)
Примітка:* - дані подані в абсолютних цифрах кількості пацієнтів, у дужках - дані у відсотку від групи дослідження %.		

Отже, наявність ЦД2 типу ускладнювало дисбіотичні зміни за кількістю пацієнтів і відсотковим складом. У табл. 3.11 наведено дані щодо порівняльного аналізу параметрів МФТК при ХП в залежності від наявності супутнього ЦД2 типу.

Таблиця 3.11 – Порівняльний аналіз параметрів МФТК у групах пацієнтів з ХП в залежності від наявності ЦД2 типу

Параметр МФТК, lg КУО/г	Група порівняння		
	Група контролю (n=30)	Пацієнти з ХП (n=25)	Пацієнти з ХП і ЦД2 (n=112)
Лактобактерії	(4,75±0,99) ×10 ⁶	(3,61±0,40) ×10 ⁵ p<0,0001	(2,66±0,85) ×10 ^{4*} p ₁ <0,01
Біфідобактерії	(1,18±0,47) ×10 ⁸	(3,69±0,40) ×10 ⁶	(2,43±0,79) ×10 ^{5*}

		$p < 0,0001$	$p_1 < 0,01$
Загальне число E.coli	$(1,06 \pm 0,49) \times 10^6$	$(1,69 \pm 0,25) \times 10^8$ $p < 0,01$	$(4,10 \pm 0,64) \times 10^{8*}$ $p_1 < 0,001$
Лактозонегативна E.coli	$(2,70 \pm 0,84) \times 10^3$	$(1,20 \pm 0,16) \times 10^6$ $p < 0,05$	$(3,07 \pm 0,34) \times 10^{6*}$ $p_1 < 0,0001$
Гриби Candida albicans	$(7,30 \pm 0,94) \times 10^2$	$(2,90 \pm 0,41) \times 10^4$ $p < 0,01$	$(7,43 \pm 0,85) \times 10^{4*}$ $p_{2-3} < 0,0001$
Золотистий стафілокок	$(1,45 \pm 0,30) \times 10^2$	$(2,44 \pm 0,39) \times 10^3$ $p < 0,05$	$(6,10 \pm 0,92) \times 10^{3*}$ $p_1 < 0,0001$
УПМ (палички, коки)	$(3,70 \pm 0,95) \times 10^2$	$(1,29 \pm 0,20) \times 10^6$ $p < 0,01$	$(3,79 \pm 0,50) \times 10^{6*}$ $p_1 < 0,0001$
Гемолітичні м/о	$(0,33 \pm 0,10) \times 10^2$	$(1,03 \pm 0,25) \times 10^3$ $p < 0,05$	$(2,77 \pm 0,76) \times 10^{3*}$ $p_1 < 0,001$
Ступінь ДБК	0	$0,95 \pm 0,07$ $p < 0,0001$	$1,74 \pm 0,09^*$ $p_1 < 0,0001$
<p>Примітки:</p> <ol style="list-style-type: none"> * – достовірна відмінність параметрів стосовно таких групи контролю ($p < 0,05$); p – достовірна відмінність параметрів групи ХП стосовно таких групи контролю; p_1 – достовірна відмінність параметрів групи ХП з ЦД2 стосовно таких групи з ізолюванням ХП. 			

Оцінюючи результати посівів фекальних мас пацієнтів з ХП та у поєднанні з ЦД2 типу (дані у табл. 3.11), встановили статистично значиму відмінність всіх параметрів щодо таких у групі контролю ($p < 0,05$). Слід констатувати, що формування ДБК в обстежуваних пацієнтів відбувалося більшою мірою за рахунок зниження кількості сапрофітної цукролітичної флори (біфідо- та лактобактерії), збільшення на 2 порядки кишкової палички і на 3 порядки лактозонегативної кишкової палички, підвищення вмісту дріжджових грибків на 2 порядки, золотистого стафілококу - на один порядок, умовно патогенних мікроорганізмів – на 4 порядки, появи і збільшення колоній гемолітичних мікроорганізмів на один порядок. Було встановлено, що наявність

супутнього ЦД2 типу поглибило ступінь ДБК в 1,83 рази з $0,95 \pm 0,07$ ст. до $1,74 \pm 0,09$ ст. ($p < 0,0001$), при цьому вміст лакто- і біфідобактерій був достовірно меншим на порядок, кількість кишкової палички – збільшилась в 1,52 рази, лактозонегативної кишкової палички - в 2,59 рази, дріжджів – в 2,56 рази, золотистого стафілококу – в 2,50 рази, гемолітичних мікроорганізмів - в 2,69 рази, умовнопатогенних мікроорганізмів - в 2,94 рази ($p < 0,05-0,0001$). Таким чином, за дослідженням стану порушення параметрів МФТК і глибиною ДБК було доведено обтяжу вальний характер поєднання ХП з ЦД2 типу, що потребує урахування при формуванні комплексного лікування, а також аналізу дієвості нових програм лікування щодо впливу на встановлені порушення МФТК.

3.3 Порівняльний аналіз параметрів якості життя пацієнтів з ХП в залежності від наявності супутнього ЦД2 типу за міжнародними опитувальниками GSRС і SF-36

У табл. 3.12 наводимо параметри ЯЖ пацієнтів з ХП в залежності від наявності супутнього ЦД2 типу за спеціалізованим опитувальником GSRС гастроентерологічного хворого

Таблиця 3.12 – Залежність ЯЖ пацієнтів з ХП за опитувальником GSRС в залежності від наявності супутнього ЦД2 типу

Шкала опитувальника GSRС, бал	Група порівняння		
	Група контролю (n=30)	Пацієнти з ХП (n=25)	Пацієнти з ХП і ЦД2 (n=112)
AP (абдомінальний біль)	$2,70 \pm 0,18$	$9,49 \pm 0,22^*$	$10,02 \pm 0,27^*$ $p > 0,05$
RS (гастральний рефлюкс)	$4,40 \pm 0,17$	$10,36 \pm 0,24^*$	$11,56 \pm 0,37^*$ $p < 0,01$
DS (діарея)	$4,25 \pm 0,18$	$9,85 \pm 0,47^*$	$9,60 \pm 0,70^*$ $p > 0,05$
CS	$4,60 \pm 0,20$	$8,28 \pm 0,58^*$	$11,05 \pm 0,54^*$

(закреп)			p<0,05
IS (диспепсія)	5,75±0,14	12,97±0,41*	14,51±0,38* p<0,01
Примітки: 1. * – достовірна відмінність даних стосовно групи контролю (p<0,0001); 2. p – достовірна відмінність даних групи ХП з ЦД2 стосовно таких у груп з ХП.			

За даними табл. 3.12, було доведено достовірне зниження ЯЖ всіх пацієнтів з ХП щодо групи контролю, а також достовірне зниження ЯЖ пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу стосовно таких з ізольованим ХП: на 11,6 % - за шкалою гастрального рефлюкса, на 38,9 % - за шкалою закрепа і на 11,9 % - за шкалою диспепсії (p<0,05). Дані за шкалами абдомінального болю і діареї були статистично недостовірними. Таким чином, за шкалами міжнародного опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS, було доведено достовірне зниження рівня якості життя пацієнтів з ХП при приєднанні ЦД2 типу.

Також було оцінено ЯЖ пацієнтів груп порівняння з ХП за наявністю супутнього ЦД2 типу за допомогою шкал опитувальника SF-36 (дані у табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Порівняльний аналіз параметрів ЯЖ пацієнтів з ХП в залежності від наявності ЦД2 за шкалами опитувальника SF-36

Шкала опитувальника SF- 36, бал	Група порівняння		
	Група контролю (n=30)	Пацієнти з ХП (n=25)	Пацієнти з ХП і ЦД2 (n=112)
RP (рольове функціонування)	92,45±1,26	49,10±0,55*	34,48±0,72* p<0,0001
RF (фізичне функціонування)	87,05±0,98	38,08±0,75*	29,30±0,73* p<0,0001
BP (інтенсивність болю)	95,05±0,76	37,36±0,36*	35,33±0,68* p>0,05

GH (загальний стан здоров'я)	88,00±0,87	40,41±0,64*	35,70±0,79* p<0,0001
VT (життєва активність)	76,20±1,24	39,26±0,46*	34,94±0,74* p<0,0001
SF (соціальне функціонування)	89,20±1,13	58,00±0,99*	46,67±0,49* p<0,0001
RE (емоційне функціонування)	91,00±0,74	54,74±1,18*	44,00±1,17* p<0,0001
MH (психічне здоров'я)	78,30±1,36	59,97±0,61*	43,64±0,87* p<0,0001
Примітки: 1. * – достовірна відмінність даних стосовно групи контролю (p<0,0001); 2. p – достовірна відмінність даних групи ХП із ЦД2 стосовно таких у групі з ХП.			

Проведений аналіз стану ЯЖ пацієнтів з ХП показав достовірне зниження ЯЖ за всіма шкалами опитувальника SF-36 стосовно параметрів групи контролю (p<0,0001). Наявність коморбідного ЦД2 типу значно погіршувала стан ЯЖ практично за всіма шкалами, окрім шкали інтенсивності болю: рольове функціонування було нижчим на 42,4 %, фізичне функціонування - на 29,9 %, загальний стан здоров'я - на 13,2 %, життєва активність - на 12,4 %, соціальне функціонування – на 24,3 %, емоційне функціонування - на 24,4 %, психічне здоров'я - на 37,4 % (p<0,0001). Аналіз показав, що дещо нижчими виявились параметри, які відносяться до психічної сфери пацієнтів, хоча й шкали фізичного компоненту показали нижчі значення, ніж такі у групі пацієнтів з ізольованим ХП. Можливо, це пов'язано з тим, що ХП хворих досліджуваного контингенту був поза загостренням, а ЦД2 типу компенсований або субкомпенсований. Однак виявлений стан ЯЖ потребує корекції як за фізичним, так і за психічним компонентом, що мотивувало до розробки нових лікувальних програм, які б могли посилити дієвість стандартного лікування ХП і ЦД2 типу.

Результати розділу та їх обговорення. Наводимо найбільш значимі висновки розділу 3:

- встановлено, що при коморбідності ХП із ЦД2 типу достовірно менша кількість пацієнтів мала больовий синдром стосовно таких з ізольованим ХП (79,5 % проти 92,0 %), причому більш частими були так звані «еквіваленти болю» у вигляді абдомінального дискомфорту, тяжкості, здуття та розпирання у верхньому поверсі живота (34,8 % проти 24,0 %), частішими були закрепи (50,0 % проти 20,0 %), астено-невротичний синдром (98,2 % і 64,0 %), синдром вегетативних розладів (97,3 % і 72,5 %), різноспрямовані зміни апетиту (88,4 % і 20,0 %), особливо полідипсія (67,0 % і 4,0 %), рідше відмічались алергічний і анемічний синдроми (76,0 % проти 52,7 % і 80,0 % проти 58,0 % відповідно).

- Констатували більшу схильність до надлишку маси тіла за рахунок жиру при коморбідності ХП з ЦД2 типу у порівнянні з ізольованим ХП (42,0 % пацієнтів з надлишком маси тіла проти 8,0 %; 23,2 % пацієнтів з ожирінням при відсутності таких при ХП), причому ОМП (лише $(27,13 \pm 0,46)$ см при ХП із ЦД2 типу проти $(28,82 \pm 0,52)$ см при ХП) свідчив про збіднення соматичного м'язу при надлишку жиру.

- При коморбідності ЗСН ПЗ була достовірно тяжчою, ніж у групі пацієнтів з ізольованим ХП за вмістом фекальної α -еластази – відповідно $(110,35 \pm 1,81)$ мкг/г і $(159,56 \pm 4,15)$ мкг/г, що відповідало середньому і легкому ступеням ЗСН ПЗ відповідно, а за бальним показником копрограми - відповідно $(5,60 \pm 0,10)$ і $(3,89 \pm 0,16)$ балів ($p < 0,05$). Встановили значне переважання долі пацієнтів з коморбідністю стосовно такої з ізольованим перебігом ХП серед тих, хто мали легкий (22,6 % проти 11,7 %) і середній (50,1 % проти 3,7 %) ступені ЗСН ПЗ при повній відсутності тяжкої ЗСН ПЗ при ізольованому ХП проти 5,1 % таких пацієнтів з ХП і ЦД2 типу.

- Було констатовано статистично достовірний більш високий вміст HbA1c у хворих на ХП із супутнім ЦД стосовно групи хворих на ізольований ХП $((7,71 \pm 0,16)\%$ проти $(5,66 \pm 0,10)\%$), глюкози - відповідно $((28,89 \pm 0,33)$

ммоль/л проти $(5,27 \pm 0,11)$ ммоль/л), рівень індексу НОМА - $3,29 \pm 0,07$ проти $1,63 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), що підтвердило наявність ІР у пацієнтів з ендокринною недостатністю ПЗ у когорті досліджених, а також довело, що ці хворі мають ЦД саме 2 типу.

- Оцінка бального УЗ-показника структури ПЗ довела, що при коморбідності з ЦД2 типу цей показник вищий і відповідає тяжкому ступеню, у той час як при ізольованому ХП досліджених пацієнтів – середньому ступеню тяжкості ($(6,25 \pm 0,67)$ бала проти $(3,89 \pm 0,78)$ бала).

- Розподіл за індексом і ступенем тяжкості хворих за M-ANNHEIM у балах статистично достовірно довів, що при коморбідності ХП і ЦД2 типу переважали пацієнти з середнім (72,2 % проти 24,0 %) і вираженим ступенем тяжкості ХП (17,0 % проти 8,0 %), а при ізольованому ХП – переважали пацієнти з помірним ступенем тяжкості (64,0 % проти 4,5 %), пацієнтів з тяжким ступенем було більше у групі коморбідних пацієнтів (6,3 % проти 4,0 %).

- констатували збільшення сили достовірних прямих помірних кореляцій між фекальною α -еластазою і гемоглобіном хворих на ізольований ХП і ХП у поєднанні із ЦД2 типу (відповідно $r=0,477$ і $r=0,501$, $p < 0,05$), що довело ускладнювальний вплив ЦД2 типу на ЗСН ПЗ через посилення гіпоксії, а також збільшення сили достовірних обернених помірних кореляцій між рівнями HbA1c і гемоглобіном у хворих на ізольований ХП і ХП у поєднанні із ЦД2 (відповідно $r=-0,401$ і $r=-0,501$, $p < 0,05$), що довело глибший рівень інкреторної недостатності ПЗ при супутньому ЦД2 типу на тлі нижчого вмісту гемоглобіну крові на 11,1 % стосовно групи ізольованого ХП, причому вміст гемоглобіну знаходився на межі анемії легкого і середнього ступеня, що засвідчило порушення вісцерального пулу білка і наявність гіпоксії, яка патогенетично сприяла погіршенню клінічного стану пацієнтів.

- довели достовірний вплив глибини запалення за рівнем СРП на посилення ЗСН ПЗ за вмістом фекальної α -еластази, що був більш значним

при поєднаному перебігу ХП і ЦД2 типу у порівнянні із ХП: про це свідчать встановлені помірний і середньої сили обернені кореляції між СРП і фекальною α -еластазою у пацієнтів із ХП і коморбідністю ХП і ЦД2 типу (відповідно $r=-0,423$ і $r=-0,565$, $p<0,05$). За даними проведеного кореляційного аналізу (рис. 3.9-3.10), було також доведено збільшення сили достовірних прямих помірних кореляцій між рівнями HbA1c і гемоглобіном у хворих на ізольований ХП і ХП у поєднанні із ЦД2 типу (відповідно $r=0,401$ і $r=0,501$, $p<0,05$), що довело глибший рівень інкреторної недостатності ПЗ при супутньому ЦД2 типу, яка поглиблювалась при збільшенні рівня СРП.

- при коморбідності ХП і ЦД2 типу встановили на 26,4 % вищий вміст білірубину у сироватці крові за рахунок непрямой фракції при практично нормальних показниках АлАТ і АсАТ, які були достовірно вищими показників групи контролю ($p<0,05$), що оцінили як зміни органу метаболічної детоксикації-печінки, яка конкордантно пов'язана із станом ПЗ. Довели достовірний вплив вмісту білірубину на рівень ЗСН ПЗ за вмістом фекальної α -еластази, що був більш значним при поєднаному перебігу ХП і ЦД2 типу у порівнянні із таким при ХП: про це свідчать встановлені помірний і середньої сили обернені кореляції між білірубіном і фекальною α -еластазою у пацієнтів із ХП і коморбідністю ХП і ЦД2 типу (відповідно $r=-0,341$ і $r=-0,517$, $p<0,05$), а також констатували збільшення сили достовірних прямих помірних кореляцій між рівнями HbA1c і білірубіном у хворих на ізольований ХП і ХП у поєднанні із ЦД2 типу (відповідно $r=0,433$ і $r=0,612$, $p<0,05$), що довело глибший рівень інкреторної недостатності ПЗ при супутньому ЦД2 типу, яка поглиблювалась при збільшенні рівня білірубину, а при ізольованому ХП – було доведено зниження інкреторної функції ПЗ і зростання інсулінорезистентності.

- констатовано наявність диспротеїнемії у хворих на ХП із статистично достовірним зменшенням вмісту альбумінів у сироватці крові, причому у пацієнтів з поєднанням ХП і ЦД2 типу це зменшення було більш значимим -

на 22,5 % нижче стосовно такого при ізольованому ХП ($p < 0,05$), а також достовірно вищі рівні глобулінів (за вмістом γ -глобуліну на 15,1 % ($p < 0,05$)). Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт був статистично нижчий у групі коморбідного перебігу ХП і ЦД2 типу стосовно такого при ХП – відповідно $0,74 \pm 0,02$ проти $1,09 \pm 0,05$. Таким чином, наявність супутнього ЦД2 типу при ХП поглиблює порушення білкового обміну і сприяє посиленню запального синдрому, про що й свідчить встановлена диспротеїнемія із порушенням альбуміно-глобулінового співвідношення на користь останніх.

- було відмічено активацію ККС у хворих на ХП, а наявність супутнього ЦД2 типу сприяла активації загального та специфічного протеолізу при ХП. Отже, навіть у фазі нестійкої і стійкої ремісії відбувається активація протеолізу з одночасним включенням захисних механізмів розрішення запалення і дезінтоксикації.

- доведено навіть у фазі ремісії ХП наявність активного перебігу ЕІ і ПОЛ, яке було достовірно більш значним при коморбідності ХП з ЦД2 типу: еритроцитарний ІЕІ був вищим на 19,2 %, вміст МСМ1 - на 29,5 %, МСМ2 – на 35,4 %, МА - 10,9 %, ЦК – 23,9 % ($p < 0,05$).

- було встановлено статистично достовірні зміни параметрів АОЗ при коморбідності ХП і ЦД2 типу стосовно таких при ізольованому ХП: ослаблення ферментної ланки АОЗ за рівнями СОД на 8,9 % і каталази - на 19,2 %, а також неферментної ланки за рівнем пулу SH-груп, які сумарно відображують стан глутатіонової ланки АОЗ - на 11,6 %.

- було доведено достовірне більше зниження вмісту у крові вітамінних неферментних антиоксидантів у пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу стосовно таких з ізольованим ХП: водорозчинного вітаміну С (аскорбінової кислоти) – на 23,2 %, жиророзчинних вітаміну Е (токоферолу) – 4,7 % і вітаміну А (ретинолу) – на 70,9 % ($p < 0,05$). Це довело також поглиблення трофологічної вітамінної недостатності при поєднаному перебігу ХП і ЦД2 типу у порівнянні з ізольованим перебігом ХП.

- було встановлено виснаження системи комплементу в групах хворих

на ХП і ХП із ЦД2 типу, причому в останній вміст комплементу був на 13,7 % нижче такого в групі ізольованого ХП процесу у перебігу ХП і поглибленні проявів ТН в обстежуваних хворих.

- встановили дисбіотичні зміни товстої кишки I-II ст. у 72,0 % пацієнтів з ХП, у той час як при коморбідному перебігу ХП і ЦД2 типу – у 84,8 %, причому при коморбідності ДБТК був глибшим, ніж при ізольованому ХП: ДБК I ст. мали відповідно 56,3 % пацієнтів проти 48,0 %, а ДБК II ст. - 28,5 % проти 24,0 %.

- було встановлено, що наявність супутнього ЦД2 типу поглибило ступінь ДБК в 1,83 рази з $0,95 \pm 0,07$ ст. до $1,74 \pm 0,09$ ст. ($p < 0,0001$), при цьому вміст лакто- і біфідобактерій був достовірно меншим на порядок, кількість кишкової палички – збільшилась в 1,52 рази, лактозонегативної кишкової палички - в 2,59 рази, дріжджів – в 2,56 рази, золотистого стафілококу – в 2,50 рази, гемолітичних мікроорганізмів - в 2,69 рази, умовнопатогенних мікроорганізмів - в 2,94 рази ($p < 0,05-0,0001$).

- було доведено достовірне зниження ЯЖ пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу стосовно таких з ізольованим ХП за шкалами міжнародного опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS: на 11,6 % - за шкалою гастрального рефлюкса, на 38,9 % - за шкалою закрепа і на 11,9 % - за шкалою диспепсії ($p < 0,05$). Наявність коморбідного ЦД2 типу значно погіршувала стан ЯЖ практично за всіма шкалами опитувальника SF-36, окрім шкали інтенсивності болю: рольове функціонування було нижчим на 42,4 %, фізичне функціонування - на 29,9 %, загальний стан здоров'я - на 13,2 %, життєва активність - на 12,4 %, соціальне функціонування – на 24,3 %, емоційне функціонування - на 24,4 %, психічне здоров'я - на 37,4 % ($p < 0,0001$). Було констатовано, що дещо нижчими виявились параметри, які відносяться до психічної сфери пацієнтів, хоча й шкали фізичного компоненту показали нижчі значення, ніж такі у групі пацієнтів з ізольованим ХП.

Таким чином, виявлені клініко-патогенетичні і трофологічні зміни, а

також зниження якості життя пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу як за фізичним, так і за психічним компонентом потребують корекції, що мотивувало до розробки нових лікувальних програм, які б могли посилити дієвість стандартного лікування ХП і ЦД2 типу щодо корекції встановлених порушень.

Результати даного розділу висвітлено у наступних власних друкованих роботах [12, 13, 19, 20, 21, 31, 32, 112,114]:

5. Babinets LS, Shevchenko NA, Sasyk NM, Zemlyak OS. Research of lipid exchange diffusion of medium-age patients with chronic pancreatitis with diabetes mellitus. *J Educ Health Sport*. 2017;11:309-18.

6. Бабінець ЛС, Захарчук УМ, Підручна СР, Шевченко НО, Сасик ГМ, Земляк ОС, Адамів ГВ. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту у коморбідності із цукровим діабетом (калікреїн-кініновий дисбаланс і ендотоксикоз). *Сімейна медицина*. 2018;1(75):91-4.

7. Бабінець ЛС, Шевченко НО, Сасик ГМ, Земляк СО. Дисліпідемія та чинники її прогресування при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету. *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2018;1(33):44-9.

8. Babinets LS, Halabitska IM, Borovyk IO, Redkva OV, Sasyk NM. The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis. *Wiad Lek. (Warsaw, Poland: 1960)*. 2020; 73(10):2238-40.

9. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Аналіз функціональної спроможності підшлункової залози при коморбідності хронічного панкреатиту з цукровим діабетом 2-го типу. *Сімейна медицина*. 2020;5-6(91-92):47-50.

10. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Антиоксидантний захист при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу в амбулаторній практиці. В: *Актуальні аспекти вищої медичної освіти за фахом «Загальна практика-сімейна медицина»*: навч.-наук. посіб. Бабінець ЛС, ред. Тернопіль : Осадца Ю. В. 2021;652:385-6.

11. Бабінець ЛС, Сасик ГМ, Земляк ОС. Оцінка ендотоксикозу при коморбідності хронічного панкреатиту та цукрового діабету. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю *«Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці»*; 2018 груд 5; Київ. Київ; 2018, с. 6-7.
12. Бабінець ЛС, Кицай КЮ, Сасик ГМ, Грималюк НВ. Стан соматичного пулу білка як маркер трофологічного статусу при хронічному панкреатиті, поєднаному з ожирінням. *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2018;2(34):235-7.
13. Бабінець ЛС, Земляк ОС, Сасик ГМ. Порухення калікреїн-кінінової системи у хворих з хронічним панкреатитом в коморбідності з цукровим діабетом. В: Papers of the 11th International Scientific Conference *“Science progress in European countries: new concepts and modern solutions”*; 2019 Dec 20; Stuttgart. Stuttgart, Germany; 2019, с. 328-32.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВКЛЮЧЕННЯ АДЕМЕТІОНІНУ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У КОМОРБІДНОСТІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

4.1 Аналіз впливу додаткового включення курсу адеметіоніну до комплексної терапії ХП у поєднанні із ЦД2 типу на клінічний стан пацієнтів

Виявлені більш значні клінічні і патогенетичні патологічні порушення запального, інтоксикаційного і трофологічного характеру при коморбідному перебігу ХП і ЦД2 типу у порівнянні з ізольованим ХП мотивувало нас стандартну схему лікування пацієнтів із такими нозологіями, що регламентована Наказами МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» і № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу», посилити додатковими засобами. Проведений аналіз останніх актуальних лікувальних засобів і досліджень щодо їх дієвості дозволив зупинити наш вибір на гепатотропному амінокислотному препараті адеметіоніні, який відомий своєю ефективністю на організм людини через дезінтоксикаційну, протизапальну, метаболічну, антиоксидантну, нейротропну, антиатеросклеротичну, антифібротичну та інші дії на орган метаболічної детоксикації печінку, яка при ХП із ЦД2 типу також є опірним пунктом реалізації як встановлених нами патологічних порушень, так і можливих позитивних лікувальних ефектів.

Для проведення дослідження щодо ефективності включення адеметіоніну до протокольного лікування обстежених нами пацієнтів з коморбідним перебігом ХП і ЦД2 типу, які проходили амбулаторний курс лікування у умовах курорту і первинної ланки надання медичної допомоги за місцем проживання, ми сформували дві групи згідно із принципами рандомізації для

вивчення дієвості запропонованих програм корекції: 1 група (30 пацієнтів з ХП і ЦД2) отримувала протокольне лікування (ПЛ) протягом одного місяця, що включало нормалізацію способу життя і рекомендації щодо харчування, ферментний препарат чистого панкреатину в адекватній дозі (25-40 ОД ліпази) під час їжі при ЗСНПЗ, інгібітор протонної помпи (пантопразол по 40 мг), спазмолітик (мебеверин) та\або прокінетик (мотиліум) – у режимі «за вимогою», метформін по 1000 мг двічі на день. Базовими компонентами ПЛ були амбулаторний режим, режим харчування згідно із наказом МОЗ України від 29.10.2013р. № 931; 2 група (ПЛ+АМ – 27 хворих) - отримувала ПЛ із курсом прийому адеметіоніну (сублінгвальні таблетки Агепта по 400 мг) по одній таблетці 2 рази на добу за 30-60 хв до прийому їжі, утримуючи під язиком не менше 15-20 хв - до повного розчинення курсом тривалістю один місяць.

Таблиця 4.1 – Порівняльний аналіз динаміки клінічної симптоматики у групах дослідження пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну

Клінічний симптом/синдром	Група порівняння (кількість хворих (абс./%))			
	1 група (ПЛ) (n=30)		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Больовий абдомінальний синдром і його еквіваленти	30 (100,0)	8 (26,7)*	27 (100,0)	6 (18,5)*
Диспепсичний синдром	28 (93,3)	10 (33,3)	25 (92,6)	4 (14,8)
Пронос	12 (40,0)	7 (23,3)	12 (44,4)	4 (14,8)
Закреп	15 (50,0)	5 (16,7)	14 (51,9)	3 (11,1)
Астено-невротичний синдром	25 (83,3)	7 (23,3)	26 (96,3)	4 (14,8)
Анемічний синдром	15 (50,0)	5 (16,7)	14 (51,9)	2 (7,4)
Гіповітамінози	27 (90,0)	10 (33,3)	25 (92,6)	5 (18,5)
Зміни апетиту	16 (53,3)	9 (30,0)	14 (51,9)	5 (18,5)
Алергічний синдром	10 (33,3)	7 (23,3)	10 (37,0)	3 (11,1)
Полідипсія	16 (53,3)	5 (16,7)	14 (51,9)	1 (3,7)

Вегетативні ознаки	25 (83,3)	11 (36,7)	22 (81,5)	4 (14,8)
Примітка: * - клінічний прояв у пацієнтів з ХП із ЦД2 після лікування вважали наявним за відсутності значимої позитивної динаміки.				

У табл. 4.1 наведено отримані результати впливу двох лікувальних програм на деякі клінічні симптоми та синдроми у хворих на ХП. Було виявлено позитивну динаміку клінічних симптомів/синдромів в обох групах пацієнтів, проте лікувальний ефект у 2-й групі був вагомішим.

За динамікою больового абдомінального синдрому ефективність лікування з включенням адеметіоніну склала 81,5 % проти 73,3 % у групі протокольного лікування. Динаміка ефективності щодо диспепсичного синдрому у 2-1 групі склала відповідно 77,8 % проти 60,0 %, щодо закрепу – 48,2 % проти 40,8 %, щодо проносу – 29,6 % проти 16,7 %, щодо астено-невротичного - 81,5 % проти 60,0 %, алергічного – 25,9 % проти 10,0 %, щодо проявів вегетативної дисфункції - 66,7 % проти 46,6 % такої у групі протокольної терапії.

Таким чином, аналіз динаміки впливу лікувальних програм на елімінацію найбільш вагомих клінічних симптомів/синдромів у пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу довів достовірно вищу ефективність комплексу із додатковим включенням курсу прийому адеметіоніну до протокольної терапії, яка також була ефективною ($p < 0,05$).

Також проаналізували вплив досліджуваних лікувальних програм на деякі антропометричні показники (табл. 4.2).

За даними табл. 4.2, було зроблено висновок, що за такий короткий термін лікування, як один місяць, ПЛ не було достатньо ефективним, хоча й відмітили наявність позитивної тенденції щодо аналізованих антропометричних параметрів ($p > 0,05$). Однак включення до ПЛ курсу адеметіоніну забезпечило статистично значимо кращий ефект щодо впливу на ІМТ (зменшення його на 9,5 % у своїй групі) і на ОМП (збільшення його на 10,1 %) ($p < 0,05$), що засвідчило дієвість даного препарату щодо оптимізації

жирового обміну і соматичного пулу білка.

Таблиця 4.2 – Порівняльний аналіз динаміки антропометричних параметрів пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну

Антропометричний параметр	Група порівняння				
	Група контролю (n=30)	1 група (ПЛ) (n=30)		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІМТ, кг/м ²	24,63± 0,40	29,53± 0,35*	28,87± 0,34*	29,61± 0,52*	27,03± 0,53**£
ШЖСТ, мм	17,55± 0,37	23,23± 0,30*	22,35± 0,48*	23,42± 0,38*	22,38± 0,44**
ОМП, см	33,35± 0,57	27,13± 0,35*	28,13± 0,62*	27,13± 0,24*	29,87± 0,33**£
ОТ, см	74,75± 1,95	91,23± 0,26*	89,23± 1,33*	91,23± 1,63*	87,23± 0,69**
Примітки: 1. * - вірогідна відмінність показників стосовно таких групи контролю (p<0,05); 2. ** - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування (p<0,05); 3. £ - вірогідна відмінність показників після лікування у групі ПЛ+АМ стосовно таких у групі ПЛ після лікування (p<0,05).					

Оскільки при ХП у поєднанні з ЦД2 типу пацієнти мають схильність до накопичення жирової тканини, збіднення соматичного пулу білка, це потребувало урахування при формуванні лікувальних програм і мотивувало до

поглибленого дослідження динаміки параметрів ліпідограми під впливом ПЛ і ПЛ+АМ (дані у табл. 4.3).

Було доведено, що включення до ПЛ курсу адеметіоніну сприяло достовірному посиленню дієвості ПЛ щодо зниження вмісту ЗХС (22,0 % проти 12,4 %), ТГ (49,7 % проти 25,6 %), ЛПНГ (27,4 % проти 16,4 %), КА (28,2 % проти 16,0 %), а також щодо підвищення ЛПВГ (20,0 % проти 8,7 %) у порівнянні з дієвістю ПЛ. Отже, отримані дані довели доцільність додаткового використання адеметіоніну для підсилення ефективності ПЛ за впливом на параметри ліпідного обміну.

Таблиця 4.3 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів ліпідограми пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну

Параметр ліпідограми	Група порівняння				
	Група контролю (n=30)	1 група (ПЛ) (n=30)		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЗХС, ммоль/л	4,19± 0,15	5,72± 0,11*	5,09± 0,10**	5,72± 0,13*	4,69± 0,07**£
ТГ, ммоль/л	1,01± 0,06	2,55± 0,12*	2,03± 0,10**	2,56± 0,11*	1,73± 0,16**£
ЛПВГ, ммоль/л	1,31± 0,05	1,03± 0,03*	1,12± 0,02**	1,05± 0,03*	1,26± 0,02**£
ЛПНГ, ммоль/л	2,68± 0,12	3,55± 0,09*	3,05± 0,09**	3,58± 0,08*	2,87± 0,05**£
ЛПДНГ, ммоль/л	0,35± 0,06	1,15± 0,05*	0,78± 0,03**	1,15± 0,04*	0,61± 0,03**£
КА, од.	2,58± 0,24	4,62± 0,16*	3,98± 0,12**	4,64± 0,25*	3,62± 0,19**£

Примітки: 1. * - вірогідна відмінність показників стосовно такої групи контролю ($p < 0,05$);

2. ** - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,05$);

3. £ - вірогідна відмінність показників після лікування у групі ПЛ+АМ стосовно таких у групі ПЛ після лікування ($p < 0,05$).

Важливим етапом дослідження було провести порівняльний аналіз динаміки параметрів функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ+АМ (дані у табл. 4.4).

За даними табл. 4.4, було встановлено більш значимий рівень ефективності лікувального комплексу із додатковим включенням адеметіоніну стосовно такого протокольного лікування: вміст фекальної α -еластази підвищувався відповідно на 54,4 % проти 39,9 %, вміст глюкози знижувався – на 15,6 % проти 10,0 %, вміст глікованого гемоглобіну знижувався – на 9,50 % проти 4,99 %, індекс НОМА знижувався - на 33,7 % проти 14,9 %, бальний показник копрограми знижувався – на 40,2 % проти 25,1 %, бальний УЗ-показник структури ПЗ знижувався – на 74,4 % проти 33,6 % ($p < 0,05$). Таким чином, включення адеметіоніну до стандартної терапії ХП із ЦД2 типу покращувало результати лікування з відновлення функціонального і структурного стану ПЗ за даними досліджених параметрів.

Таблиця 4.4 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну

Показник функціонального стану ПЗ	Група порівняння				
	Група контролю (n=30)	1 група (ПЛ) (n=30)		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
α -еластаза, мкг/г	242,58± 6,24	110,85± 3,17*	155,11± 6,16**	110,49± 3,45*	170,57± 6,20**£
Глюкоза в крові, ммоль/л	4,78± 0,08	8,93± 0,46*	8,12± 0,26**	8,95± 0,43*	7,74± 0,28**£
НbA1c, %	4,52± 0,09	7,78± 0,22*	7,41± 0,08**	7,72± 0,23*	7,05± 0,14**£
Індекс НОМА	1,46± 0,09	3,28± 0,08*	2,87± 0,09**	3,29± 0,07*	2,46± 0,06**£
Бальний показник копрограми	0,09± 0,02	5,58± 0,28*	4,46± 0,19**	5,48± 0,61*	3,91± 0,28**£
Бальний УЗ-	1,05±	6,24±	4,67±	6,26±	3,59±

показник структури ПЗ	0,03	0,63*	0,56**	0,59*	0,81**£
Примітки: 1. * - вірогідна відмінність показників стосовно таких групи контролю ($p < 0,05$); 2. ** - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,05$); 3. £ - вірогідна відмінність показників після лікування у групі ПЛ+АМ стосовно таких у групі ПЛ після лікування ($p < 0,05$).					

Важливо відмітити, що протокольне лікування із адекватною замісною ферментною терапією сприяло значному покращення екскреторної функції ПЗ: до лікування у групі ПЛ було 2 (6,7 %) пацієнта з тяжким ступенем ЗСН ПЗ, після місяця лікування пацієнтів з тяжким рівнем не стало. У групі ПЛ+АМ до лікування був один пацієнт з тяжкою ЗСН ПЗ (3,7 %), після лікування рівень ЗСН ПЗ цього пацієнта знизилась. Значно збільшилась частка пацієнтів з нормальною екскреторною функцією ПЗ в обидвох групах дослідження: з 3 (10,0 %) до 14 (46,7 %) пацієнтів у групі ПЛ і відповідно з 3 (11,1 %) до 13 (48,2 %). Також зменшилась кількість пацієнтів з середньою тяжкістю ЗСН ПЗ в обидвох групах дослідження: відповідно з 15 (50,0 %) до 5 (16,7 %) - у групі ПЛ і з 14 (51,9 %) до 3 (11,1 %) – у групі ПЛ+АМ. Було констатовано тенденцію до збільшення частки пацієнтів з легким ступенем ЗСН ПЗ в обидвох групах: у групі ПЛ з 10 (33,3 %) до 11 (36,7 %) і у групі ПЛ+АМ – з 9 (33,3 %) до 11 (40,7 %) пацієнтів. Отримані дані засвідчили достовірне посилення дієвості ПЛ при додатковому введенні адеметіоніну щодо відновлення екскреторної функції ПЗ, враховуючи високу ефективність ПЛ. На нашу думку, це можна пояснити покращення метаболіти обмінних процесів у печінці і ПЗ під впливом додаткового введення адеметіоніну, що й забезпечило достовірне підсилення дієвості такого лікувального комплексу на оптимізацію функціонального і структурного стану ПЗ.

4.2 Порівняння динаміки параметрів патогенетичних синдромів коморбідного перебігу ХП із супутнім цукровим діабетом 2 типу під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну

Наступним етапом дослідження було проаналізувати динаміку основних загальноклінічних і біохімічних показників пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ із включенням адеметіоніну (дані у табл. 4.5). Встановили достовірне підвищення вмісту еритроцитів і гемоглобіну під впливом обидвох програм лікування, однак включення адеметіоніну було достовірно більш дієвим стосовно ПЛ: вміст гемоглобіну зріс відповідно на 21,8 % проти 7,5 %, еритроцитів крові – 18,8 % проти 9,5 %, причому включення адеметіоніну дозволило достовірно нормалізувати рівень гемоглобіну, у той час як у групі ПЛ він продовжував бути на рівні анемії легкого ступеня, хоча й покращився ($p < 0,05$). Вміст загального білка зріс в обидвох групах практично однаково – на 11,9 % і 12,7 %. За рівнем вмісту лейкоцитів крові зниження було також практично однаковим – на 27,6 % і 27,7 %, а за рівнем ШОЕ дієвість комплексу із включенням адеметіоніну була вищою від ПЛ – зниження ШОЕ на 73,1 % проти 34,7 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.5 – Порівняльний аналіз динаміки основних лабораторних (загальноклінічних і біохімічних) параметрів пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну

Лабораторний параметр	Група контролю (n=30)	Група порівняння			
		1 група (ПЛ) (n=30)		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,36± 0,06	3,25± 0,05*	3,56± 0,04**	3,19± 0,06*	3,79± 0,03***£
Гемоглобін, г/л	130,75± 1,73	99,56± 1,81*	107,21± 1,47**	97,34± 1,23*	118,56± 1,79***£
Лейкоцити, $10^9/л$	5,70± 0,12	7,89± 0,13*	6,18± 0,17**	7,63± 0,19*	5,98± 0,17**
ШОЕ, мм/год	5,95± 0,39	15,95± 0,66*	11,84± 1,54**	17,29± 2,56*	9,99± 0,49**
Загальний	82,93±	62,81±	70,31±	63,31±	71,33±

білок, г/л	0,48	1,04*	2,59**	3,43*	1,04**
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,55± 0,48	26,28± 2,32*	21,49± 1,29**	27,61± 2,41*	18,43± 1,16**£
Білірубін непрямий, мкмоль/л	7,83± 0,31	17,23± 1,19*	12,11± 2,21**	18,29± 2,16*	11,00± 0,19**£
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,45± 0,26	4,48± 0,41*	3,31± 0,29**	4,39± 0,42*	3,40± 0,11**
АлАТ, мкмоль/(мл×год)	0,29± 0,06	0,73± 0,13*	0,59± 0,16*	0,78± 0,20*	0,29± 0,11**£
АсАТ, мкмоль/(мл×год)	0,18± 0,04	0,49± 0,06*	0,33± 0,06**	0,51± 0,08*	0,27± 0,03**
ЛФ, ммоль/л	0,85± 0,09	1,56± 0,17*	1,35± 0,13*	1,62± 0,19*	0,98± 0,18**£
ГГТ, нмоль/(с×л)	750,0± 45,30	1990,0± 25,35*	1260,0± 55,33**	1999,0± 29,37*	1160,3± 69,31**£
С-реактивний протеїн, мг/л	4,29± 0,08	14,29± 0,27*	9,01± 0,22**	13,99± 0,32*	8,21± 0,29**£
Амілаза крові, мг/год×мл	19,84± 0,98	38,24± 1,10*	29,65± 0,91**	39,24± 1,03*	27,65± 0,54**£
Діастаза сечі, г/(год×л)	77,54± 3,42	193,75± 3,28*	110,37± 3,05**	198,39± 3,49*	109,83± 3,44**
Примітки: 1. * - вірогідна відмінність показників стосовно таких групи контролю (p<0,05); 2. ** - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування (p<0,05); 3. £ - вірогідна відмінність показників після лікування у групі ПЛ+АМ стосовно таких у групі ПЛ після лікування (p<0,05).					

Було отримано результати, які засвідчили високу активність обох програм лікування за зниженням підвищеного до лікування вмісту у сироватці крові С-реактивного протеїну, причому програма ПЛ+АМ біла достовірно більш дієвою: СРП знизився відповідно на 70,4 % проти 57,6 % (p<0,05). Також більш впливовою була програма ПЛ+АМ на зниження підвищеного показника амілази крові до лікування стосовно ПЛ: на 41,9 % проти 29,0 %. Встановили вищу ефективність ПЛ+АМ у порівнянні з ПЛ щодо зниження вмісту білірубину – відповідно на 49,8 % проти 22,3 % за рахунок непрямой його фракції, а також

зниження АЛАТ і АсАТ, які були до лікування достовірно вищими показників групи контролю ($p < 0,05$), хоча й не були патологічно зміненими. Також було доведено вищу ефективність ПЛ+АМ щодо зниження лужної фосфатази – на 65,3 % проти 15,5% у групі, причому показник нормалізувався; вищою була також дієвість на зниження ГГТ до норми у групі ПЛ+АМ – відповідно на 72,3 % проти 58,7 % у групі ПЛ ($p < 0,05$). Все наведене вище довело достовірний позитивний вплив адеметіоніну на порушені параметри функціонального стану печінки і ПЗ при ХП у поєднанні з ЦД2 типу і дозволило стверджувати про протизапальну активність адеметіоніну, оптимізуючий його вплив на білковий обмін і функції печінки і ПЗ.

Було проаналізовано вплив програм лікування ПЛ і ПЛ+АМ на параметри білкового статусу, а саме на показники протеїнограми (табл. 4.6). Після проведеного місячного курсу лікування встановили наявність більш значимої динаміки параметрів протеїнограми під впливом ПЛ+АМ стосовно таких при ПЛ, причому було констатовано позитивну динаміку в обидвох групах пацієнтів з поєднанням ХП із ЦД2 типу: встановили статистично значимо кращий ефект за зростанням вмісту у крові альбумінів на 24,5 % проти 20,5 % відповідно, зменшенням рівня α_2 -глобулінів на 20,6 % проти 9,1 % та γ -глобулінів – на 12,4 % проти 12,4 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.6 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів протеїнограми пацієнтів з ХП із ЦД2 під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну

Параметр протеїнограми	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	1 група (ПЛ) (n=30)		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Альбуміни, %	62,49± 0,47	42,59± 0,48*	51,17± 0,83**	42,62 ±0,56*	53,05± 0,67***£
α_1 -глобуліни, %	3,71± 0,21	5,36± 0,27*	4,28± 0,21**	5,37± 0,17*	3,85± 0,18***£
α_2 -глобуліни, %	9,17± 0,14	12,52± 0,46*	11,46± 0,46**	12,61± 0,34*	10,46± 0,26***£
β -глобуліни, %	9,30± 0,34	10,39± 0,41*	9,75± 0,32	10,59± 0,37*	9,67± 0,36

γ-глобуліни, %	15,28± 0,23	19,79± 0,61*	18,58± 0,38**	19,82± 0,40*	17,63± 0,20**£
Примітки: 1. * - вірогідна відмінність показників стосовно такої групи контролю (p<0,05); 2. ** - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно такої у своїй групі до лікування (p<0,05); 3. £ - вірогідна відмінність показників після лікування у групі ПЛ+АМ стосовно такої у групі ПЛ після лікування (p<0,05).					

У ході дослідження було встановлено, що до лікування альбуміно-глобуліновий коефіцієнт у зв'язку з диспротеїнемією був статистично нижчий у групі коморбідного перебігу ХП і ЦД2 типу стосовно такого при ХП – відповідно 0,74±0,02 проти 1,09±0,05, а також стосовно такої групи контролю - 1,88±0,03 (p<0,05). Після проведеного лікування стан білкового статусу покращився, про що можна судити за більш значимим збільшенням альбуміно-глобулінового коефіцієнту з 0,74±0,02 до 1,05±0,03 у групі ПЛ і з 0,74±0,02 до 1,13±0,01 у групі з додатковим включенням курсу адеметіоніну (відповідно на 41,9 % у групі ПЛ і на 52,7 % у групі ПЛ+АМ) (p<0,05). Таким чином, додаткове включення адеметіоніну до ПЛ пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу посилило ефективність ПЛ щодо корекції порушень білкового обміну і запального синдрому, зменшуючи диспротеїнемію і оптимізуючи альбуміно-глобулінове співвідношення на користь останніх.

Наступним етапом вивчення ефективності програм терапії ПЛ і ПЛ+АМ було вивчення динаміки параметрів ККС - показників загального та специфічного протеолізу під впливом цих програм (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів ККС пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну

Параметр ККС	Група порівняння				
	Група контролю (n=30)	1 група (ПЛ) (n=30)		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ПРА, ммоль/(год.л)	31,76± 0,92	43,79± 1,13*	39,25± 0,77**	42,45± 3,19*	35,60± 1,55**£
КК,	54,25±	176,73±	117,27±	175,89±	99,23±

МКМОЛЬ/(ХВ×Л)	2,33	6,26*	4,28**	18,29*	7,93***£
ПКК, МКМОЛЬ/(ХВ×Л)	76,30± 1,27	52,09± 1,19*	57,25± 1,19**	52,81± 1,78*	63,29± 2,01***£
α ₁ -ПП, г/л	1,39±0,02	1,92± 0,05*	1,72± 0,04**	1,96± 0,08*	1,59± 0,07***£
α ₂ -МГ, г/л	1,49± 0,03	1,53± 0,06	1,48± 0,07	1,51± 0,08	1,46± 0,07
Активність кінінази-ІІ, МКМОЛЬ/(ХВ×Л)	265,38±5, 65	170,50± 5,69*	195,45± 7,38**	169,75± 4,92*	215,56± 6,58***£
Примітки: 1. * - вірогідна відмінність показників стосовно таких групи контролю (p<0,05); 2. ** - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування (p<0,05); 3. £ - вірогідна відмінність показників після лікування у групі ПЛ+АМ стосовно таких у групі ПЛ після лікування (p<0,05).					

У ході дослідження було встановлено наявність позитивного ефекту в обох групах пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу, однак у групі ПЛ+АМ лікувальний ефект був достовірно більш вираженим стосовно такого у групі ПЛ: вміст ПРА знизився відповідно на 19,3 % проти 11,6 % у групі ПЛ, КК - на 773,3 % проти 50,7 %, вміст ПКК збільшився на 19,8 % проти 9,9 %, вміст α₁-ПП знизився на 23,3 % проти 11,6 %, рівень активності кінінази-ІІ зріс на 27,0 % проти 14,6 % у групі ПЛ. Вміст α₂-МГ не зазнавав достовірних змін у ході лікування, але рівень його був підвищеним стосовно норми, що свідчило про його активацію як одного із захисних механізмів при коморбідності ХП із ЦД2 типу. Слід зазначити, що статистично значимо кращий ефект спостерігали за параметрами специфічного протеолізу, що пояснюється специфічністю тканини ПЗ щодо їх продукції, у той час як загальний протеоліз менш специфічний і притаманний для усіх тканин організму при наявності запального, деструктивного та інтоксикаційного процесу, що й притаманне для ХП і ЦД2 типу. Таким чином, отримані результати доводять достовірну активність адеметіоніну щодо запалення та його наслідків.

Наступним етапом дослідження було обґрунтування доцільності додаткового застосування адеметіоніну у комплексній терапії пацієнтів з коморбідним перебігом ХП з ЦД2 типу. У табл. 4.8 подано порівняльний аналіз

динаміки параметрів ендотоксикозу, ПОЛ і АОЗ під впливом застосування досліджуваних лікувальних програм ПЛ і ПЛ+АМ.

Було виявлено позитивну динаміку досліджуваних показників в обох групах пацієнтів, проте у групі з додатковим включенням адеметіоніну лікувальний ефект щодо корекції ЕІ і ПОЛ був вагомішим такого у групі ПЛ: ІЕІ знизився відповідно на 45,9 % проти 21,3 %, вміст МСМ1 знизився на 48,5 % проти 16,2 %, вміст МСМ2 – на 44,0 % проти 23,6 %, вміст МА знизився на 38,6 % проти 18,1 %, вміст ЦК – на 31,6 % проти 19,6 % ($p < 0,05$). Водночас ефект лікувальної програми з адеметіоніном був достовірно більш значимим на посилення АОЗ як ферментних систем (підвищення СОД відбулось на 40,7 % проти 31,2 % у групі ПЛ, каталази – на 25,7 % проти 23,2 %, ферментів групи вільного глутатіону – на 27,2% проти 13,3 % у групі ПЛ), так і неферментних антиоксидантів (підвищення вмісту вітаміну С на 93,6 % проти 72,3 % у групі ПЛ, вітаміну Е (токоферолу)– на 45,9 % проти 28,9 %, провітаміну А (ретинолу) – на 61,3 % проти 20,6 % ($p < 0,05$). Також відбулось достовірно більш значиме зниження вмісту церулоплазміну - на 14,6 % проти такого на 10,0 % у групі ПЛ і підвищення сумарного вмісту компонентів комплементу – на 62,1 % проти 44,6 % у групі ПЛ. Всі ці отримані дані довели високу ефективність введення курсу адеметіоніну до лікувальної програми коморбідних хворих на ХП із ЦД2 типу щодо зниження параметрів ендотоксикозу й оксидативного стресу, а також щодо посилення антиоксидантного захисту ферментних і неферментних систем і компонентів системи комплементу.

Таблиця 4.8 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів ендотоксикозу, про- та антиоксидантного захисту пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну

Параметр ЕІ, ПОЛ-АОЗ	Група контролю (n=30)	Група порівняння			
		1 група (ПЛ) (n=30)		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЕІ, %	27,25± 1,22	58,51± 1,42*	48,23± 2,35**	58,69± 1,33*	40,23± 2,10*** [£]

МСМ1	334,11± 2,64	557,71± 21,10*	479,88± 13,38**	568,44± 18,29*	382,78± 15,47**£
МСМ2	147,53± 1,23	279,25± 7,37*	225,84± 7,11**	276,26± 7,86*	191,84± 7,11**£
МА, мкмоль/л	2,81± 0,09	5,81± 0,14*	4,92± 0,10**	5,89± 0,09*	4,26± 0,11**£
ЦК, ум. од.	64,19± 1,65	128,29± 1,34*	107,25± 1,25**	129,38± 1,41*	98,29± 1,21**£
ГВ, мкмоль/л	60,51± 2,13	45,38± 2,10*	51,41± 1,83**	44,34± 0,71*	56,41± 1,10**£
СОД, ум.од.	62,15± 2,85	41,63± 1,13*	54,63± 0,98**	40,95± 0,95*	57,63± 1,13**£
Каталаза, %	17,48± 0,87	13,01± 0,36*	16,03± 0,41**	13,51± 0,30*	16,98± 0,23**£
ЦП, мг/л	245,60± 2,61	340,47± 8,91*	309,27± 5,31**	341,70± 9,45*	298,07± 3,39**£
Аскорбінова кислота, мг/л	10,26±0,25	4,23±0,18*	7,29±0,26**	4,23±0,21*	8,19±0,36**£
Токоферол, мкмоль/л	113,04±1,24	69,32±5,28*	89,39±3,29* *	68,14±2,54 *	99,41±2,28* **£
Ретинол, мкмоль/л	1,61±0,02	1,02±0,07*	1,23±0,05**	0,93±0,04*	1,50±0,05** £
Комплемент (C _{H50}), гем.од.	289,30 ±4,91	144,72 ±2,05*	209,30 ±4,91**	145,81 ±2,27*	236,30 ±3,71**£

Примітки: 1. * - вірогідна відмінність показників стосовно таких групи контролю (p<0,05);
2. ** - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування (p<0,05);
3. £ - вірогідна відмінність показників після лікування у групі ПЛ+АМ стосовно таких у групі ПЛ після лікування (p<0,05).

Таблиця 4.9 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів МФТК пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну

Параметр МФТК, lg КУО/г	Група порівняння				Група контролю (n=30)
	1 група (ПЛ) (n=30)		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Лактобактерії	(3,69±0,78)	(3,96±0,79)	(3,70±0,79)	(5,84±0,59)	(4,75±

	$\times 10^5$	$\times 10^5$ $p_2 > 0,05$) $\times 10^5$ $p_1 > 0,05$	$\times 10^6$ $p_2; p_3 < 0,0001$	0,99) $\times 10^6$
Біфідобактерії	(3,77±0,77) $\times 10^6$	(4,28±0,79) $\times 10^6$ $p_2 > 0,05$	(3,98±0,81)) $\times 10^6$ $p_1 > 0,05$	(1,09±0,16) $\times 10^8$ $p_2; p_3 < 0,0001$	(1,18± 0,47) $\times 10^8$
Загальне число E.coli	(1,71±0,46) $\times 10^8$	(3,64±0,79) $\times 10^7$ $p_2 < 0,001$	(1,73±0,43) $\times 10^8$ $p_1 > 0,05$	(7,03±0,39) $\times 10^6$ $p_2 < 0,0001$; $p_3 < 0,001$	(1,06± 0,49) $\times 10^6$
Лактозонегатив на E.coli	(1,29±0,29) $\times 10^6$	(1,10±0,44) $\times 10^6$ $p_2 < 0,05$	(1,24± 0,30) $\times 10^6$	(1,35±0,49) $\times 10^4$ $p_2 < 0,0001$; $p_3 < 0,05$	(2,70± 0,84) $\times 10^3$
Гриби Candida albicans	(3,35±0,77) $\times 10^4$	(2,54±0,71) $\times 10^4$ $p_2 < 0,05$	(3,23± 0,79) $\times 10^4$	(2,78±0,78) $\times 10^3$ $p_2 < 0,0001$; $p_3 < 0,001$	(7,30± 0,94) $\times 10^2$
Золотистий стафілокок	(2,09±0,64) $\times 10^3$	(1,35±0,11) $\times 10^3$ $p_2 > 0,05$	(3,07± 0,81) $\times 10^3$	(1,05±0,21) $\times 10^3$, $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	(1,45± 0,30) $\times 10^2$
УПМ (палички, коки)	(1,63±0,40) $\times 10^6$	(1,14±0,29) $\times 10^6$ $p_2 < 0,05$	(1,10± 0,32) $\times 10^6$	(3,45±0,71) $\times 10^3$ $p_2; p_3 < 0,0001$	(3,70± 0,95) $\times 10^2$
Гемолітичні м/о	(1,11±0,45) $\times 10^3$	(1,05±0,21) $\times 10^3$ $p_2 < 0,01$	(1,16± 0,50) $\times 10^3$	(0,79±0,15) $\times 10^3$ $p_2 < 0,01$; $p_3 > 0,05$	(0,33± 0,10) $\times 10^2$
Ступінь ДБК	1,03±0,14	0,97±0,16 $p_2 < 0,05$	0,97± 0,14	0,30±0,08 $p_2 < 0,0001$; $p_3 < 0,001$	0

Примітки:

1. всі показники двох груп порівняння до лікування статистично співставимі між собою ($p_1 > 0,05$);
2. p_2 – достовірна відмінність даних до і після лікування у своїй групі;
3. p_3 – достовірна відмінність даних після лікування у 1 та 2 групі;
4. всі показники МФТК у групах до лікування статистично достовірні щодо такої групи контролю.

Такий значимий ефект, на нашу думку, можна пояснити високою метаболічною активністю адеметіоніну на відновлення структури і функції печінки як органу метаболічної детоксикації, а також на структуру і

функціональну спроможність ПЗ як органу, який регулює засвоєння основних нутрієнтів, що забезпечують нормальну роботу більшості систем людського організму.

У табл. 4.9 подано порівняльний аналіз динаміки параметрів МФТК за вивченням бактеріограм фекальних мас пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну. До початку лікування у 1-й групі було 15 хворих з ДБК 1 ст., 5 осіб з ДБК 2 ст., а також 10 пацієнтів без ДБК, у 2-й групі – 14 пацієнтів з ДБК 1 ст., 4 хворих із ДБК 2 ст. та 9 з нормальними параметрами МФК, що вказує на співставимість вихідних даних.

Проаналізувавши бактеріограми бакпосівів фекальних мас пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу після застосування комплексної протокольної схеми лікування, встановили достовірне покращення показників: збільшилася кількість цукролітичної МФТК: лактобактерій – на порядок, біфідобактерій – на два порядки, на два порядки зменшилася загальна кількість *E.coli* і вміст *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями, кількість грибів і УПМ (коки, палички та ін.) також зменшилася до верхньої межі норми. Патогенних гемолітичних мікроорганізмів і золотистого стафілококу також достовірно зменшилося ($p < 0,05$). Порівнюючи результати застосування обох схем лікування, встановили достовірно ($p < 0,05$) вищий рівень ефективності у 2-й групі із застосуванням адеметіоніну за усіма параметрами стосовно таких у групі ПЛ: кількість лактобактерій у 2-й групі була на порядок більше, ніж в групі ПЛ, біфідобактерій - відповідно на два порядки, число *E.coli* і грибів - на порядок менше, лактозонегативних *E.coli* – на два порядки, гемолітичних мікроорганізмів, золотистого стафілококу і УПМ – на три порядки менше, ніж у групі ПЛ. Таким чином, було доведено достовірну дієвість включення курсу адеметіоніну до протокольної терапії коморбідних пацієнтів з ХП і ЦД2 типу щодо корекції дисбіотичних змін товстої кишки і навіть нормалізації стану МФТК за рахунок метаболічної, антиоксидантної, протизапальної і детоксикаційної активності даного амінокислотного препарату.

4.3 Порівняльний аналіз динаміки параметрів якості життя пацієнтів з коморбідним перебігом ХП із ЦД2 типу за міжнародними опитувальниками GSRS і SF-36 під впливом комплексів лікування ПЛ і ПЛ із включенням адеметіоніну

Наступним етапом дослідження запропонованих комплексів лікування було вивчення ефективності їх на стан ЯЖ пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу за шкалами міжнародних опитувальників GSRS та SF-36.

Таблиця 4.10 – Порівняльний аналіз динаміки шкал опитувальника якості життя GSRS пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну

Шкала опитувальника GSRS, бал	Група порівняння				p
	1 група (ПЛ) (n=30)		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
AP (абдомінальний біль)	10,29±0,21	8,82±0,19 p ₂ <0,01	10,50±0,29 p ₁ >0,05	7,90±0,14 p ₂ <0,001	p ₃ <0,01
RS (гастральний рефлюкс)	11,51±0,31	9,85±0,27 p ₂ <0,01	11,88±0,31 p ₁ >0,05	8,82±0,20 p ₂ <0,001	p ₃ <0,05
DS (діарея)	10,84±0,70	10,02±0,60 p ₂ >0,05	10,70±0,69 p ₁ >0,05	8,63±0,32 p ₂ <0,001	p ₃ <0,001
CS (закреп)	8,63±0,61	8,15±0,49 p ₂ >0,05	8,67±0,51 p ₁ >0,05	7,19±0,25 p ₂ <0,001	p ₃ <0,01
IS (диспепсія)	14,38±0,43	12,20±0,39 p ₂ <0,01	14,39±0,42 p ₁ >0,05	10,87±0,29 p ₂ <0,001	p ₃ <0,01
Примітки: 1) p ₁ – достовірна відмінність різниць даних у групах пацієнтів до лікування; 2) p ₂ – достовірна відмінність різниць даних пацієнтів своєї групи до і після лікування; 3) p ₃ – достовірна відмінність різниць даних у групах пацієнтів після лікування.					

Отриманні результати опитування за шкалами опитувальника GSRS подано у табл. 4.10. Аналіз динаміки параметрів ЯЖ за шкалами спеціалізованого гастроентерологічного опитувальника під впливом ПЛ і

ПЛ+АМ встановив статистично значимі ($p < 0,05$) зміни у групі з включенням адеметіоніну стосовно таких до лікування за усіма параметрами на відміну від групи ПЛ, де статистично значимими виявилися зміни за трьома шкалами (абдомінальний біль, гастральний рефлюкс і диспепсія).

Таблиця 4.11 – Порівняльний аналіз динаміки шкал опитувальника якості життя SF-36 пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ з включенням адеметіоніну

Шкала опитувальника SF-36, бал	Група хворих на ХП				p
	1 група (ПЛ) (n=30)		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
RP (рольове функціонування)	37,58±0,95	45,91±1,07 $p_2 < 0,01$	37,93±0,50 $p_1 > 0,05$	50,10±0,89 $p_2 < 0,001$	$p_3 < 0,01$
RF (фізичне функціонування)	32,51±0,83	32,83±0,79 $p_2 > 0,05$	32,80±0,93 $p_1 > 0,05$	41,80±0,79 $p_2 < 0,001$	$p_3 < 0,001$
BP (інтенсивність болю)	32,92±0,73	40,14±0,87 $p_2 < 0,01$	33,15±0,76 $p_1 > 0,05$	44,61±0,63 $p_2 < 0,001$	$p_3 < 0,001$
GH (загальний стан здоров'я)	37,14±0,85	37,98±1,08 $p_2 > 0,05$	37,33±0,79 $p_1 > 0,05$	47,67±0,81 $p_2 < 0,001$	$p_3 < 0,001$
VT (життєва активність)	37,81±0,82	42,81±0,91 $p_2 < 0,01$	38,03±0,51 $p_1 > 0,05$	45,95±0,46 $p_2 < 0,001$	$p_3 > 0,05$
SF (соціальне функціонування)	51,49±1,11	57,84±1,24 $p_2 < 0,01$	51,63±1,14 $p_1 > 0,05$	61,26±0,75 $p_2 < 0,001$	$p_3 < 0,05$
RE (емоційне функціонування)	52,00±1,40	57,24±1,38 $p_2 < 0,01$	51,76±1,40 $p_1 > 0,05$	62,26±0,97 $p_2 < 0,001$	$p_3 < 0,001$
MH (психологічне здоров'я)	55,49±0,96	56,32±1,27 $p_2 > 0,05$	55,29±1,06 $p_1 > 0,05$	67,39±0,64 $p_2 < 0,001$	$p_3 < 0,001$

Примітки:

- 1) p_1 – достовірна відмінність різниць даних у групах пацієнтів до лікування;
- 2) p_2 – достовірна відмінність різниць даних пацієнтів своєї групи до і після лікування;
- 3) p_3 – достовірна відмінність різниць даних у групах пацієнтів після лікування.

Було доведено статистично значиму більш сильну ефективність лікування з включенням адеметіоніну стосовно такої у групі ПЛ за динамікою параметрів шкал даного опитувальника: абдомінальний біль знизився на 22,6 % проти 16,7 % у групі ПЛ, гастральний рефлюкс – на 34,7 % проти 16,9 % ($p < 0,05$), діареї – на 23,9 % проти 8,2 % ($p < 0,001$), закрепу – на 20,6 % проти 5,9 % ($p < 0,01$), диспепсії – на 32,4 % проти 17,9 % ($p < 0,01$) відповідно. Все наведене вище дозволило довести більш статистично значиму ефективність комплексної терапії із додатковим включенням курсу адеметіоніну стосовно протокольної терапії за шкалами ЯЖ міжнародного опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS.

У ході дослідження було проведено також аналіз отриманих параметрів за шкалами ЯЖ опитувальника SF-36. Отримані результати представлено у табл. 4.11.

Встановили статистично значиму ($p < 0,001$) динаміку параметрів шкал ЯЖ за опитувальником SF-36 в обидвох групах пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу під впливом ПЛ і ПЛ+АМ, однак дієвість комплексу з додатковим включенням адеметіоніну виявилась достовірно вищою: динаміка рівня рольового функціонування склала 32,1 % проти 22,2 % у групі ПЛ ($p < 0,001$), фізичного функціонування – на 27,4 % ($p < 0,001$) проти 0,9 %, інтенсивність болю – на 34,6 % проти 21,9 % ($p < 0,001$), загального стану здоров'я – на 27,7 % ($p < 0,001$) проти 2,3 %, життєвої активності – на 20,8 % проти 13,2 % ($p < 0,001$), соціального функціонування – на 18,7 % проти 12,3 % ($p < 0,001$), емоційного функціонування – на 12,6 % проти 10,1 % ($p < 0,01$), психологічного здоров'я – на 21,9 % ($p < 0,001$) проти 1,3 % ($p_1 > 0,05$). Таким чином, було доведено достовірно вищу ефективність комплексного лікування із включенням курсу адеметіоніну стосовно протокольного за впливом на ЯЖ як за фізичним її компонентом, так і за психічним компонентом.

Результати розділу та їх обговорення. Підсумовуючи отримані результати, наводимо основні висновки:

- Встановлено, що включення до комплексної протокольної терапії пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу курсу лікування сублінгвальним адеметіоніном за запропонованою схемою призвело до посилення ефективності лікування щодо больового абдомінального синдрому на 81,5 % проти 73,3 % у групі протокольного лікування, щодо диспепсичного синдрому - на 77,8 % проти 60,0 %, закрепу – 48,2 % проти 40,8 %, проносу – 29,6 % проти 16,7 %, астено-невротичного - 81,5 % проти 60,0 %, алергічного – 25,9 % проти 10,0 %, щодо проявів вегетативної дисфункції – на 66,7 % проти 46,6 % відповідно ($p < 0,05$);

- довели, що застосування разом з ПЛ курсу адеметіоніну забезпечило статистично значимо кращий ефект щодо впливу на ІМТ (зменшення його на 9,5 % у своїй групі) і на ОМП (збільшення його на 10,1 %) ($p < 0,05$), що засвідчило дієвість даного препарату щодо оптимізації жирового обміну і соматичного пулу білка;

- констатовано, що включення до ПЛ курсу адеметіоніну сприяло кращій нормалізації ліпідограми із достовірно більш значимим зниженням вмісту ЗХС (22,0 % проти 12,4 %), ТГ (49,7 % проти 25,6 %), ЛПНГ (27,4 % проти 16,4 %), КА (28,2 % проти 16,0 %), а також підвищенням ЛПВГ (20,0 % проти 8,7 %) у порівнянні з дієвістю ПЛ;

- було встановлено більш значимий рівень ефективності лікувального комплексу із додатковим включенням адеметіоніну стосовно такого протокольного лікування щодо відновлення функціонального і структурного стану ПЗ за даними досліджених параметрів: вміст фекальної α -еластази підвищувався відповідно на 54,4 % проти 39,9 %, вміст глюкози знижувався – на 15,6 % проти 10,0 %, вміст глікованого гемоглобіну знижувався – на 9,50 % проти 4,99 %, індекс НОМА знижувався - на 33,7 % проти 14,9 %, бальний показник копрограми знижувався – на 40,2 % проти 25,1 %, бальний УЗ-показник структури ПЗ знижувався – на 74,4 % проти 33,6 % ($p < 0,05$);

- встановлено, що вміст гемоглобіну зріс відповідно на 21,8 % проти 7,5 %, еритроцитів крові – 18,8 % проти 9,5 %, причому включення адеметіоніну

дозволило достовірно нормалізувати рівень гемоглобіну, у той час як у групі ПЛ він продовжував бути на рівні анемії легкого ступеня, хоча й покращився ($p < 0,05$);

- доведено, що програма із включенням адеметіоніну дозволила більш дієво знизити СРП - відповідно на 70,4 % проти 57,6 % ($p < 0,05$), показник амілази крові - на 41,9 % проти 29,0 %, вміст білірубіну – на 49,8 % проти 22,3 %, лужної фосфатази – на 65,3 % проти 15,5%, ГГТ на 72,3 % проти 58,7 % у групі ПЛ ($p < 0,05$) із нормалізацією даних показників. Все наведене вище довело достовірний позитивний вплив адеметіоніну на порушені параметри функціонального стану печінки і ПЗ при ХП у поєднанні з ЦД2 типу і дозволило стверджувати про протизапальну активність адеметіоніну, оптимізуючий його вплив на білковий обмін і функції печінки і ПЗ;

- було досягнуто нормалізації стану протеїнограми із вищою ефективністю комплексної терапії із додатковим включенням курсу адеметіоніну за зростанням вмісту у крові альбумінів на 24,5 % проти 20,5 % відповідно, зменшенням рівня α_2 -глобулінів на 20,6 % проти 9,1 % та γ -глобулінів – на 12,4 % проти 12,4 % ($p < 0,05$);

- довели позитивний ефект адеметіоніну на параметри ККС і показники протеолізу: вміст ПРА знизився відповідно на 19,3 % проти 11,6 % у групі ПЛ, КК - на 773,3 % проти 50,7 %, вміст ПКК збільшився на 19,8 % проти 9,9 %, вміст α_1 -ІІІ знизився на 23,3 % проти 11,6 %, рівень активності кінінази-ІІ зріс на 27,0 % проти 14,6 % у групі ПЛ;

- встановили статистично значимо кращий ефект програми із включенням адеметіоніну за зростанням вмісту у крові альбумінів на 24,5 % проти 20,5 % відповідно, зменшенням рівня α_2 -глобулінів на 20,6 % проти 9,1 % та γ -глобулінів – на 12,4 % проти 12,4 % ($p < 0,05$) і збільшенням альбуміно-глобулінового коефіцієнту з $0,74 \pm 0,02$ до $1,05 \pm 0,03$ у групі ПЛ і з $0,74 \pm 0,02$ до $1,13 \pm 0,01$ у групі з додатковим включенням курсу адеметіоніну (відповідно на 41,9 % у групі ПЛ і на 52,7 % у групі ПЛ+АМ) ($p < 0,05$);

- встановлено, що додаткове включення адеметіоніну посилило лікувальний ефект ПЛ щодо корекції ЕІ і ПОЛ: ІЕІ знизився відповідно на 45,9 % проти 21,3 %, вміст МСМ1 знизився на 48,5 % проти 16,2 %, вміст МСМ2 – на 44,0 % проти 23,6 %, вміст МА знизився на 38,6 % проти 18,1 %, вміст ЦК – на 31,6 % проти 19,6 % ($p < 0,05$);
- констатовано більш значимий ефект лікувальної програми з адеметіоніном на посилення АОЗ як ферментних систем (підвищення СОД відбулось на 40,7 % проти 31,2 % у групі ПЛ, каталази – на 25,7 % проти 23,2 %, ферментів групи вільного глутатіону – на 27,2% проти 13,3 % у групі ПЛ), так і неферментних антиоксидантів (підвищення вмісту вітаміну С на 93,6 % проти 72,3 % у групі ПЛ, вітаміну Е (токоферолу)– на 45,9 % проти 28,9 %, провітаміну А (ретинолу) – на 61,3 % проти 20,6 % ($p < 0,05$);
- отримано достовірно більш значиме зниження вмісту церулоплазміну - на 14,6 % проти такого на 10,0 % у групі ПЛ і підвищення сумарного вмісту компонентів комплементу – на 62,1 % проти 44,6 % у групі ПЛ;
- доведено достовірну дієвість включення курсу адеметіоніну до протокольної терапії коморбідних пацієнтів з ХП і ЦД2 типу щодо корекції дисбіотичних змін товстої кишки і нормалізації стану МФТК: кількість лактобактерій була на порядок більше, ніж в групі ПЛ, біфідобактерій - відповідно на два порядки, число E.coli і грибів - на порядок менше, лактозонегативних E.coli – на два порядки, гемолітичних мікроорганізмів, золотистого стафілококу і УПМ – на три порядки менше, ніж у групі ПЛ.
- встановлено вищу ефективність лікування з включенням адеметіоніну стосовно такої у групі ПЛ за динамікою параметрів шкал опитувальника GSRS: абдомінальний біль знизився на 22,6 % проти 16,7 %, гастральний рефлюкс – на 34,7 % проти 16,9 % ($p < 0,05$), діареї – на 23,9 % проти 8,2 % ($p < 0,001$), закрепу – на 20,6 % проти 5,9 % ($p < 0,01$), диспепсії – на 32,4 % проти 17,9 % ($p < 0,01$) відповідно\$
- доведено вищу дієвість комплексу з додатковим включенням адеметіоніну за шкалами міжнародного опитувальника SF-36: динаміка рівня

рольового функціонування склала 32,1 % проти 22,2 % ($p < 0,001$), фізичного функціонування – на 27,4 % ($p < 0,001$) проти 0,9 %, інтенсивність болю – на 34,6 % проти 21,9 % ($p < 0,001$), загального стану здоров'я – на 27,7 % ($p < 0,001$) проти 2,3 %, життєвої активності – на 20,8 % проти 13,2 % ($p < 0,001$), соціального функціонування – на 18,7 % проти 12,3 % ($p < 0,001$), емоційного функціонування – на 12,6 % проти 10,1 % ($p < 0,01$), психологічного здоров'я – на 21,9 % ($p < 0,001$) проти 1,3 % ($p_1 > 0,05$).

Таким чином, за рахунок метаболічної, антиоксидантної, протизапальної і детоксикаційної активності амінокислотного препарату адеметіоніну у сублінгвальної пероральній формі були досягнуті статистично достовірно підтвержені ефекти при відновному комплексному лікуванні пацієнтів з коморбідним поєднанням хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу, що довело не тільки гепатотропну, але й панкреатотропну дієвість даного лікарського засобу.

Результати даного розділу висвітлено у наступних власних друкованих роботах [24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 113]:

1. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність Східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. *Вестник Клуба панкреатологов*. 2019;4:34-8
2. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Укр. терапевт. журн*. 2020;2:37-42.
3. Babinets LS, Sasyk HM, Halabitska IM, Mykuliak VR. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice. *Acta Balneologia*. 2021;1(163):33-
4. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Застосування східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2019;4(449):69.

5. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. В: *Хронічний панкреатит і коморбідні стани: наук.-метод. посіб.* Бабінець ЛС, ред. Чугалі: Нат Агро; 2019, с. 249-54; 272.
6. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність комплексної програми реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. В: *Матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф. присвяченої 165-річчю від дня народження І. Я. Горбачевського «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»*; 2019 черв 13; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 7.
7. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Застосування Східницьких питних мінеральних вод для корекції дисбіозу при хронічному панкреатиті у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: *Матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»*; 2020 черв 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 7.
8. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Реабілітаційні можливості оптимізації якості життя пацієнтів при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу. В: *Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів»*; 2020 жовт 8–9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 7-8.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВКЛЮЧЕННЯ КУРСУ СХІДНИЦЬКИХ ПИТНИХ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД І АКУПРЕСУРИ ДО КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

5.1 Порівняльний аналіз впливу додаткового включення курсу питних мінеральних вод і акупресури до комплексної терапії ХП у поєднанні із ЦД2 типу на клінічний стан пацієнтів

Попередній етап дослідження дозволив рекомендувати посилити стандартну схему лікування пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу, що регламентована Наказами МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» і № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу», додатковим призначенням курсу адеметіоніну. Було доведено його дієвість щодо корекції виявлених нами значних клінічних і патогенетичних патологічних порушень запального, інтоксикаційного і трофологічного характеру при коморбідному перебігу ХП і ЦД2 типу.

Проведене дослідження довело наявність не тільки гепатотропної, але й панкреатотропної дії амінокислотного препарату адеметіоніну, яка реалізовується через дезінтоксикаційну, протизапальну, метаболічну, антиоксидантну, нейротропну, анти атеросклеротичну та інші дії на печінку і ПЗ. Рекомендація стосується амбулаторних пацієнтів з ХП і ЦД2 типу у фазі стійкої та нестійкої ремісії ХП і стану компенсації або субкомпенсації ЦД2 типу, тому пероральна сублінгвальна форма адеметіоніну є зручною і доцільною.

Однак відновлювальне лікування пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу повинно бути етапним, безперервним і з обов'язковим залученням немедикаментозних засобів для «відпочинку» ПЗ і печінки від великої кількості медикаментів і водночас для посилення ефективності лікування, що й мотивувало до розробки комплексного лікування із додатковим включенням курсу лікування ПМВ і рефлексотерапії у вигляді акупресури, яка є неінвазивним і доступним методом для виконання в санаторно-курортних і амбулаторних умовах.

Дослідження щодо доведення ефективності включення цих немедикаментозних методик до протокольного лікування пацієнтів з коморбідним перебігом ХП і ЦД2 типу провели в умовах курорту (Трускавець-Східниця). Було сформовано, окрім 1 і 2 груп, ще дві групи згідно із принципами рандомізації для вивчення дієвості запропонованих програм корекції.

3 група (ПЛ+АМ+ПМВ) включала 30 пацієнтів, які, окрім ПЛ і адеметіоніну (Агепти) за вищеописаною схемою, приймали курс лікування питними МВ східницького родовища за запропонованою методикою. Слабомінералізована МВ типу «Нафтуся» (східницьке джерело №18) підсилює виділення підшлункового соку з активацією в ньому панкреатичних ферментів. МВ типу «Нафтуся» східницького родовища, яка володіє аналогічною лікувальною дією, відрізняється від трускавецької трохи більшим вмістом гідрокарбонатів, що має благотворний вплив на лужно-кислу рівновагу хворих на ЦД. Тому при ХП у фазі стійкої або нестійкої ремісії, особливо при поєднанні з ЦД, «Нафтусю» призначали на початку лікування (1-2 дні) по 2,5-5,0 мл/кг маси тіла з переходом по мірі адаптації до оптимальної дози 9,0-10,0 мл/кг маси тіла, підігрітою до 37-40°C, на три прийоми в день за 60 хв до їжі. При супутній артеріальній гіпертензії «Нафтусю» призначали з обережністю, краще МВ джерела №10 (вона дещо слабша, діє більш ніжно) в аналогічному режимі. Через 60 хв після їжі хворим з ХП у поєднанні з ЦД також призначали середньомінералізовану МВ джерела 2С (содова) східницького родовища з

високим вмістом гідрокарбонатів, що гальмують секрецію ПЗ, по 2,5-5,0 мл/кг маси тіла з переходом по мірі адаптації до оптимальної дози 9,0-12,0 мл/кг маси тіла, підігрітою до 37-40°C, на три прийоми в день.. Цей курс лікування під контролем лікаря застосовували протягом 14 днів з оцінкою стану пацієнтів до початку і після закінчення лікування.

4 група (25 пацієнтів) (ПЛ+АМ+ПМВ+АП) - додатково до ПЛ+АМ+ПМВ отримали курс акупресури (АП) за розробленою авторами схемою на основі рекомендацій київської (Є.Л. Мачерет та ін.) і пекінської шкіл РТ (Конг Лін) із 11 сеансів: 1 сеанс - G4, E36 – гальмування; 2 - V41 – гальмування; 3 - V43, V17 – збудження; 4 - АТ мозку та ПЗ – гальмування; 5 -с – V28, Z13 – гальмування; 6 - V26 – гальмування; 7 - Рр6, V36, АТ мозку, залоз внутрішньої секреції – збудження; 8 - E3, V20 – гальмування; 9 - V41, E33 – гальмування; 10 - V17, АТ мозку – гальмування; 11 - G11, E36 – гальмування. Як і для попередніх груп пацієнтів, було рекомендовано дотримання ними збалансованого харчування, нормалізація маси тіла, уникання переїдання, виключення із вжитку алкоголю та тютюнопаління.

У табл. 5.1 наведено отримані результати впливу трьох лікувальних програм на деякі клінічні симптоми і синдроми пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу. Було виявлено позитивну динаміку клінічних симптомів/синдромів в усіх групах пацієнтів, проте лікувальний ефект у 3-й групі був вагомішим від такого у групі ПЛ+АМ. Результати лікування у 4-й групі за більшістю показників були більш значимими, ніж у 3-й групі.

За динамікою больового абдомінального синдрому ефективність лікування з у 2-4 групах склала відповідно 81,5 %, 90,0 % і 96,0 %, що засвідчило високу результативність застосування ПМВ і особливо ПМВ із АП. Динаміка ефективності щодо диспепсичного синдрому у 2-4 групах склала відповідно 77,8 %, 77,3 % і 92,0 %, що довело самий високий рівень ефективності комплексу з включенням ПМВ і ПА, у той час як включення ПМВ не посилює ефективність щодо диспепсії стосовно такої ПЛ+АМ.

Результативність лікувальних комплексів щодо закрепу склала відповідно 40,8 %, 42,3 % і 52,0 %, довівши більш значиму ефективність комплексу із додатковим включенням ПМВ і особливо ПМВ із АП. Дієвість щодо елімінації проносу склала відповідно 26,6 %, 39,0 % і 52,0 %, довівши доцільність застосування запропонованих методик. Високими були показники ефективності запропонованих програм при астено-невротичному синдромі: 81,5 %, 80,0 % і 96,0 %. І якщо рівні дієвості 2 і 3 програм були співставними, то включення АП значно посилило ефективність лікування. Аналогічну різницю динамік отримали щодо анемії (44,5 %, 43,3 % і 56,0 %) і гіповітамінозів (74,1 %, 70,0 % і 84,0 %).

Таблиця 5.1 – Порівняльний аналіз динаміки клінічної симптоматики у групах дослідження пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом різних лікувальних програм

Клінічний симптом/синдром		Група порівняння (кількість хворих (абс.(%)))		
		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	3 група (ПЛ+АМ+ ПМВ) (n=30)	4 група (ПЛ+АМ+ПМВ+ АП) (n=25)
Больовий абдомінальний синдром	1	27 (100,0)	30 (100,0)	25 (100,0)
	2	6 (18,5)*	3 (10,0)	1 (4,0)
Диспепсичний синдром	1	25 (92,6)	27 (90,0)	25 (100,0)
	2	4 (14,8)	5 (16,7)	2 (8,0)
Пронос	1	12 (44,4)	14 (45,7)	14 (56,0)
	2	4 (14,8)	2 (6,7)	1 (4,0)
Закреп	1	14 (51,9)	16 (53,3)	13 (52,0)
	2	3 (11,1)	2 (6,7)	0
Астено- невротичний синдром	1	26 (96,3)	29 (96,7)	25 (100,0)
	2	4 (14,8)	5 (16,7)	1 (4,0)
Анемічний синдром	1	14 (51,9)	15 (50,0)	14 (56,0)
	2	2 (7,4)	2 (6,7)	0
Гіповітамінози	1	25 (92,6)	26 (86,7)	23 (92,0)
	2	5 (18,5)	5 (16,7)	2 (8,0)
Зміни апетиту	1	14 (51,9)	16 (53,3)	13 (52,0)
	2	5 (18,5)	3 (10,0)	0

Алергічний синдром	1	10 (37,0)	12 (40,0)	10 (40,0)
	2	3 (11,1)	2 (6,7)	0
Полідипсія	1	14 (51,9)	15 (50,0)	14 (56,0)
	2	1 (3,7)	0	0
Вегетативні ознаки	1	22 (81,5)	25 (83,3)	23 (92,0)
	2	4 (14,8)	3 (10,0)	1 (4,0)
Примітка: 1) 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування; 2) * - клінічний прояв у пацієнтів з ХП із ЦД2 після лікування вважали наявним за відсутності значимої позитивної динаміки.				

Важливо відмітити, що використання ПМВ, хоч і не дало значного посилення ефекту щодо впливу на астенізацію ЦНС, анемію і гіповітамінози, однак достовірно не дало погіршення цих симптомів, значно посиливши ефект щодо корекції проносів, закріпів і больового синдрому. Доцільність застосування запропонованих програм було доведено також щодо елімінації порушення апетиту (33,4 %, 43,3 % і 52,0 %), алергічного синдрому (25,9 %, 33,3 % і 40,0 %) і полідипсії (48,2 %, 50,0 % і 56,0 %). Високою виявилась ефективність даних програм щодо корекції вегетативних порушень (66,7 %, 73,3 % і 88,0 %). Таким чином, аналіз динаміки впливу лікувальних програм на елімінацію найбільш вагомих клінічних симптомів/синдромів у пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу довів достовірно вищу ефективність комплексу із додатковим включенням курсу прийому адеметіоніну з одночасним курсом ПМВ, а також включенням до даного комплексу курсу акупресури за запропонованою схемою до протокольної терапії, яка також була ефективною ($p < 0,05$).

Також проаналізували вплив досліджуваних лікувальних програм на деякі антропометричні показники (табл. 5.2). За даними табл. 5.2, було зроблено висновок, що за такий короткий термін лікування, як один місяць, ПЛ не було достатньо ефективним, хоча в усіх групах з різними лікувальними програмами відмітили наявність позитивної динаміки щодо аналізованих антропометричних параметрів ($p < 0,05$). Включення до ПЛ+АМ курсу лікування ПМВ східницького родовища забезпечило статистично значимо кращий ефект щодо впливу на ІМТ (зменшення на 15,9 % проти 9,5 %), а підсилення додатковим застосуванням АП призвело до зменшення ІМТ на 19,1 % проти 15,9% у групі

з ПМВ. ОМП збільшився під впливом 2-4 програм відповідно на 10,1 %, 15,5 % і 18,5 % ($p < 0,05$), що засвідчило дієвість курсу лікування ПМВ і АП щодо оптимізації жирового обміну і соматичного пулу білка проти медикаментозної програми ПЛ+АМ. ОТ також достовірно зменшився на 11,0 % у групі пацієнтів з ПЛ+АМ+ПМВ+АП проти лише на 4,6 % у групах ПЛ+АМ і ПЛ+АМ+ПМВ (ефект цих програм на даний показник виявився однаковим). Отримані дані довели доцільність використання запропонованих програм із ПМВ і АП задля корекції жирового і білкового обмінів.

Таблиця 5.2 – Порівняльний аналіз динаміки антропометричних параметрів пацієнтів з ХП із ЦД2 типу у ході лікування у групах дослідження за різними лікувальними програмами

Антропометричний параметр		Група порівняння		
		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	3 група (ПЛ+АМ+ПМВ) (n=30)	4 група (ПЛ+АМ+ПМВ+АП) (n=25)
ІМТ, кг/м ²	1	29,61± 0,52	29,82± 0,49	29,91± 0,32
	2	27,03± 0,53*	25,72± 0,29* [£]	25,12± 0,23* ^{£¥}
ШЖСТ, мм	1	23,42± 0,38	23,79± 0,35	23,45± 0,29
	2	22,38± 0,44*	21,88± 0,32* [£]	20,55± 0,27* ^{£¥}
ОМП, см	1	27,13± 0,24*	26,89± 0,23*	27,00± 0,21*
	2	29,87± 0,33** [£]	31,07± 0,29* [£]	32,17± 0,37* ^{£¥}
ОТ, см	1	91,23± 1,63	89,02± 1,59	90,54± 1,77
	2	87,23± 0,69**	85,10± 0,51* [£]	81,75± 1,05* ^{£¥}

Примітки: 1) 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування;
2) всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких групи контролю ($p < 0,05$) і співставні між собою у групах порівняння ($p > 0,05$);
3) * - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,05$);

- 4) £ - вірогідна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$);
- 5) ¥ - вірогідна відмінність показників після лікування у 4-й групі стосовно таких у 3-й групі після лікування ($p < 0,05$).

Оскільки при ХП у поєднанні з ЦД2 типу пацієнти мають схильність до накопичення жирової тканини, збіднення соматичного пулу білка, це потребувало урахування при формуванні лікувальних програм і мотивувало до поглибленого дослідження динаміки параметрів ліпідограми під впливом програм із включенням немедикаментозних методик (дані у табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів ліпідограми пацієнтів з ХП із ЦД2 типу у групах дослідження щодо впливу різних лікувальних програм

Параметр ліпідограми		Група порівняння		
		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	3 група (ПЛ+АМ+ПМВ) (n=30)	4 група (ПЛ+АМ+ПМВ+АП) (n=25)
ЗХС, ммоль/л	1	5,72± 0,13	5,69± 0,07	5,88± 0,11
	2	4,69± 0,07*	4,99± 0,06*£	4,07± 0,08*£¥
ТГ, ммоль/л	1	2,56± 0,11	2,73± 0,16	2,81± 0,20
	2	1,73± 0,16*	1,42± 0,07*£	1,41± 0,06*£
ЛПВГ, ммоль/л	1	1,05± 0,03	1,06± 0,02	1,00± 0,02
	2	1,26± 0,02*	1,33± 0,05*£	1,35± 0,05*£
ЛПНГ, ммоль/л	1	3,58± 0,08	3,87± 0,05	3,88± 0,06
	2	2,87± 0,05*	2,70± 0,05*£	2,59± 0,04*£¥
ЛПДНГ, ммоль/л	1	1,15± 0,04	1,17± 0,03	1,25± 0,04
	2	0,61± 0,03*	0,49± 0,04*£	0,35± 0,05*£¥
КА, од.	1	4,64± 0,25	4,62± 0,19	4,69± 0,17

	2	3,62± 0,19*	3,18± 0,17*£	2,58± 0,24*£¥
Примітки: 1) 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування; 2) всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких групи контролю ($p < 0,05$) і співставні між собою у групах порівняння ($p > 0,05$); 3) * - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,05$); 4) £ - вірогідна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$); 5) ¥ - вірогідна відмінність показників після лікування у 4-й групі стосовно таких у 3-й групі після лікування ($p < 0,05$).				

Було доведено, що включення до ПЛ+АМ курсу лікування ПМВ і АП сприяло достовірному посиленню дієвості ПЛ+АМ щодо зниження вмісту ЗХС відповідно на 21,9 %, 14,0 % і 44,5 %), ТГ – на 47,9 %, 92,2 % і 99,2 %, ЛПНГ - на 24,7 %, 43,3 % і 49,8 %, КА – на 28,2 %, 45,3 % і 81,8 %, а також щодо підвищення ЛПВГ – на 20,0 %, 25,5 % і 41,0 % у порівнянні з дієвістю ПЛ+АМ. Отже, отримані дані довели доцільність додаткового використання немедикаментозних методик для підсилення ефективності ПЛ+АМ за впливом на параметри ліпідного обміну. Важливо відмітити, що ПМВ більш дієвими виявилися щодо динаміки вмісту ТГ і ЛПНГ, а акупресура сприяла корекції усіх параметрів ліпідограми більш суттєво, ніж ПМВ. Дієвість включення ПМВ була вищою власне медикаментозного комплексу за впливом на коефіцієнт атерогенності на 17,5 %, а додаткове включення акупресури разом з ПМВ додало до дієвості медикаментозного комплексу на цей показник ще 36,5 %.

Наступним пунктом програми дослідження було провести порівняльний аналіз динаміки параметрів функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу під впливом комплексів лікування у 2-4 групах (дані у табл. 5.4).

За даними табл. 5.4, було встановлено більш значимий рівень ефективності лікувального комплексу із додатковим включенням ПМВ стосовно такого ПЛ+АМ, який ще більш значимо зріс при приєднанні курсу АП: вміст фекальної α -еластази підвищувався відповідно на 61,6 %, 68,4 % і

97,7 %, вміст глюкози знижувався – на 15,6 %, 27,3 % 53,8 %, вміст глікованого гемоглобіну знижувався – на 9,5 %, 34,3 % і 68,0 %, індекс НОМА знижувався – на 33,7 %, 14,0 і 99,3 %, бальний показник копрограми знижувався – на 40,2 %, 79,9 % і 97,5 %, бальний УЗ-показник структури ПЗ знижувався – на 40,2 %, 88,8 % і 98,7 % ($p < 0,05$).

Таким чином, включення курсу ПМВ до стандартної терапії ХП із ЦД2 типу покращувало результати лікування з відновлення функціонального і структурного стану ПЗ за даними досліджених параметрів. Додавання курсу АП до комбінації ПЛ+АМ+ПМВ достовірно посилило дієвість лікування за динамікою функціональної спроможності ПЗ і відновлення її структури.

Таблиця 5.4 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів з ХП із ЦД2 типу у групах дослідження щодо впливу різних лікувальних програм

Показник функціонального і структурного стану ПЗ		Група порівняння		
		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	3 група (ПЛ+АМ+ПМВ) (n=30)	4 група (ПЛ+АМ+ПМВ+АП) (n=25)
α-еластаза, мкг/г	1	110,49± 3,45	105,57± 5,20	103,47± 2,49
	2	170,57± 6,20*	177,74± 4,28*£	204,58± 6,24*£¥
Глюкоза в крові, ммоль/л	1	8,95± 0,43	8,73± 0,14	8,89± 0,21
	2	7,74± 0,28*	6,86± 0,26*£	5,78± 0,18*£¥
HbA1c, %	1	7,72± 0,23	7,51± 0,14	7,88± 0,08
	2	7,05± 0,14*	5,59± 0,11*£	4,69± 0,09*£¥
Індекс НОМА	1	3,29± 0,07	3,18± 0,05	3,31± 0,03
	2	2,46± 0,06*	2,79± 0,07*£	1,66± 0,09*£¥
Бальний показник копрограми	1	5,48± 0,61	5,56± 0,46	5,59± 0,19
	2	3,71± 0,28*	3,09± 0,15*£	2,83± 0,07*£¥
Бальний УЗ-	1	6,26±	6,18±	6,06±

показник структури ПЗ		0,59	0,47	0,41
	2	3,59± 0,41*	3,38± 0,23*£	3,05± 0,07*£¥
Примітки: 1) 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування; 2) всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких групи контролю ($p < 0,05$) і співставні між собою у групах порівняння ($p > 0,05$); 3) * - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,05$); 4) £ - вірогідна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$); 5) ¥ - вірогідна відмінність показників після лікування у 4-й групі стосовно таких у 3-й групі після лікування ($p < 0,05$).				

На нашу думку, такі результати пов'язані з детоксикаційними властивостями ПМВ, їх нормалізуючим впливом на моторну і функціональну координацію роботи ШКТ, а також із багатоланковими позитивними ефектами акупресурної стимуляції біологічно активних точок – протизапальним, антиатеросклеротичним, оптимізуючим щодо імунної системи, АОЗ, мікроциркуляції і ВНС.

5.2 Порівняльний аналіз ефективності включення немедикаментозних методик до протокольного лікування за впливом на параметри патогенетичних синдромів при коморбідному перебігу ХП із супутнім цукровим діабетом 2 типу

Наступним етапом дослідження було проаналізувати динаміку основних загальноклінічних і біохімічних показників пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типупід впливом ПЛ+АМ, а також цієї програми, підсиленої курсом ПМВ і з додатковим включенням АП (дані у табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Порівняльний аналіз динаміки основних лабораторних (загальноклінічних і біохімічних) параметрів у групах пацієнтів з ХП із ЦД2 типу з використання різних лікувальних програм

Показник функціонального	Група порівняння		
	2 група (ПЛ+АМ)	3 група (ПЛ+АМ+ПМВ)	4 група (ПЛ+АМ+ПМВ+АП)

стану ПЗ		(n=27)	(n=30)	(n=25)
Еритроцити, $10^{12}/л$	1	3,19± 0,06	3,23± 0,03	3,22± 0,04
	2	3,79± 0,03*	4,12± 0,09* [£]	4,36± 0,06* ^{£¥}
Гемоглобін, г/л	1	97,34± 1,23	98,98± 1,17	99,03± 2,11
	2	118,56± 1,79*	119,97± 0,49*	128,75± 1,73* ^{£¥}
Лейкоцити, $10^9/л$	1	7,63± 0,19	7,73± 0,10	7,81± 0,18
	2	5,98± 0,17*	5,43± 0,19* [£]	5,70± 0,19* [£]
ШОЕ, мм/год	1	17,29± 2,56	17,00± 1,19	17,10± 1,17
	2	9,99± 0,49*	8,40± 0,11* [£]	5,95± 0,39* ^{£¥}
Загальний білок, г/л	1	63,31± 3,43	63,29± 2,11	60,25± 1,12
	2	71,33± 1,04*	76,27± 0,03* [£]	82,93± 0,48* ^{£¥}
Білірубін загальний, мкмоль/л	1	27,61± 2,41	27,98± 1,18	26,98± 1,71
	2	18,43± 1,16*	16,31± 1,31* [£]	13,55± 0,48* ^{£¥}
Білірубін непрямий, мкмоль/л	1	18,29± 2,16	18,21± 1,29	17,89± 1,21
	2	11,00± 0,19*	9,65± 0,34* [£]	7,83± 0,31* ^{£¥}
Білірубін прямий, мкмоль/л	1	4,39± 0,42	5,03± 0,44	4,93± 0,24
	2	3,40± 0,11*	3,41± 0,12*	3,45± 0,26*
АЛАТ, мкмоль/(мл×год)	1	0,78± 0,20	0,79± 0,13	0,82± 0,15
	2	0,29± 0,11*	0,27± 0,06*	0,19± 0,05*
АсАТ, мкмоль/(мл×год)	1	0,51± 0,08	0,59± 0,06	0,61± 0,05
	2	0,27± 0,03*	0,21± 0,04*	0,18± 0,04*
ЛФ, ммоль/л	1	1,62± 0,19	1,59± 0,18	1,60± 0,09
	2	0,98±	0,81±	0,75±

		0,18*	0,09*	0,07*
ГГТ, нмоль/(с×л)	1	1999,0± 29,37	1939,0± 31,29	1951,0± 25,31
	2	1160,3± 69,31*	1267,0± 27,57*£	950,0± 45,30*£¥
С-реактивний протеїн, мг/л	1	13,99± 0,32	13,58± 0,29	13,98± 0,30
	2	8,21± 0,29*	7,29± 0,32*£	5,29± 0,08*£¥
Амілаза крові, мг/год×мл	1	39,24± 1,03	38,67± 1,25	39,59± 1,42
	2	27,65± 0,54*	22,29± 0,78*£	20,84± 0,98*£¥
Діастаза сечі, г/(год×л)	1	198,39± 3,49	189,56± 4,25	192,09± 3,06
	2	109,83± 3,44*	146,39± 2,56*£	77,55± 3,47*£¥
Примітки: 1) 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування; 2) всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких групи контролю ($p<0,05$) і співставні між собою у групах порівняння ($p>0,05$); 3) * - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p<0,05$); 4) £ - вірогідна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 2-й групі після лікування ($p<0,05$); 5) ¥ - вірогідна відмінність показників після лікування у 4-й групі стосовно таких у 3-й групі після лікування ($p<0,05$).				

Встановили достовірне підвищення вмісту еритроцитів і гемоглобіну під впливом усіх трьох програм лікування, однак включення ПМВ і АП достовірно значимо підсилило ефективність ПЛ+АМ, що доведено наступними показниками динаміки показників у 2-4 групах відповідно: вміст гемоглобіну зріс відповідно на 21,8 %, 21,2 % і 30,01 %, вміст еритроцитів крові - на 18,8 %, 27,6 % і 35,4 %, причому рівень гемоглобіну достовірно зростав від 2-ї до 4-ї групи у межах коридору норми, у той час як у групі ПЛ він продовжував бути на рівні анемії легкого ступеня, хоча й покращився ($p<0,05$). Вміст загального білка зріс в усіх групах, і динаміка зростання склала відповідно – 12,7 %, 20,5 % і 38,3 %. За рівнем вмісту лейкоцитів крові динаміка зниження була також значимою, зростаючи від 2-ї до 4-ї групи: 27,6 %, 35,0 % і 31,8 %, а за рівнем

ШОЕ дієвість комплексу із включенням ПМВ і ПМВ з АП також виявилась достовірно значимою, хоча найвищою виявилась у групі ПЛ+АМ: зниження ШОЕ на 73,1 %, 42,4 % і 37,0 % ($p < 0,05$).

Було отримано результати, які засвідчили високу активність усіх програм лікування за зниженням підвищеного до лікування вмісту у сироватці крові С-реактивного протеїну: 70,4 %, 86,3 % і 164,3 % ($p < 0,05$). Також більш впливовими були програми з включенням немедикаментозних методик, зниження підвищеного показника амілази крові до лікування у групах 2-4 відповідно склало 39,4 %, 77,3 % і 90,5 %. Встановили також достовірне зростання динаміки зниження вмісту білірубину у групах 2-4 відповідно на 55,6 %, 75,0 % і 92,9 % за рахунок непрямой його фракції. Зниження вмістів АЛАТ і АсАТ, а також лужної фосфатази, які були до лікування достовірно вищими показників групи контролю ($p < 0,05$), хоча й не були патологічно зміненими, не було статистично достовірним. Динаміка збільшеного до лікування вмісту ГГТ у 2-4 групах була наступною – 72,3 %, 53,0 % і 105,1 %, що довело дієвість усіх запропонованих програм лікування коморбідних пацієнтів з ХП і ЦД2 типу з найвищим рівнем дієвості у групі ПЛ+АМ+ПМВ+АП ($p < 0,05$). Всі наведені вище результати довели достовірний позитивний вплив включення курсу ПМВ східницького родовища за запропонованою схемою, а особливо комбінації з курсом акупресури до ПЛ+АМ на порушені параметри функціонального стану печінки і ПЗ при ХП у поєднанні з ЦД2 типу і дозволило стверджувати про протизапальну активність даних немедикаментозних методик, оптимізуючий їх вплив на білковий обмін і функції печінки і ПЗ.

Було проаналізовано вплив програм лікування з включенням немедикаментозних методик на параметри білкового статусу, а саме на показники протеїнограми (табл. 5.6). Після проведеного місячного курсу лікування встановили наявність більш значимої динаміки параметрів протеїнограми під впливом ПЛ+АМ+ПМВ стосовно таких при ПЛ+АМ, а також ПЛ+АМ+ПМВ+АП стосовно ПЛ+АМ+ПМВ, причому було констатовано позитивну динаміку в усіх трьох (2-4) групах пацієнтів з поєднанням ХП із ЦД2 типу: встановили статистично значимо кращий ефект за

зростанням вмісту у крові альбумінів на 24,5 %, 39,6 % і 47,3 % відповідно, зменшенням рівня α_2 -глобулінів на 20,6 %, 32,8 % і 50,4 %, а також γ -глобулінів – на 12,4 %, 18,3 % і 29,9 % ($p < 0,05$).

Таблиця 5.6 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів протеїнограми пацієнтів з ХП із ЦД2 типу у групах дослідження за впливом різних лікувальних програм

Параметр протеїнограми		Група порівняння		
		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	3 група (ПЛ+АМ+ПМВ) (n=30)	4 група (ПЛ+АМ+ПМВ+АП) (n=25)
Альбуміни, %	1	42,62 ±0,56	41,59 ±0,65	42,43 ±0,47
	2	53,05± 0,67*	58,07± 0,37* [£]	62,49± 0,29* ^{£¥}
α_1 -глобуліни, %	1	5,37± 0,17	5,49± 0,18	5,39± 0,09
	2	3,85± 0,18*	3,80± 0,15*	3,71± 0,11*
α_2 -глобуліни, %	1	12,61± 0,34	13,29± 0,21	13,79± 0,19
	2	10,46± 0,26*	10,01± 0,16* [£]	9,17± 0,14* ^{£¥}
β -глобуліни, %	1	10,59± 0,37	11,29± 0,28	10,99± 0,19
	2	9,67± 0,36*	9,57± 0,25*	9,30± 0,17*
γ -глобуліни, %	1	19,82± 0,40	19,69± 0,37	19,85± 0,25
	2	17,63± 0,20*	16,65± 0,21* [£]	15,28± 0,23* ^{£¥}

Примітки: 1) 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування;
 2) всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких групи контролю ($p < 0,05$) і співставні між собою у групах порівняння ($p > 0,05$);
 3) * - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,05$);
 4) £ - вірогідна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$);
 5) ¥ - вірогідна відмінність показників після лікування у 4-й групі стосовно таких у 3-й групі після лікування ($p < 0,05$).

У ході дослідження було встановлено, що до лікування альбуміно-глобуліновий коефіцієнт у зв'язку з диспротеїнемією був статистично нижчий у групі коморбідного перебігу ХП і ЦД2 типу стосовно такого при ХП – відповідно $0,74 \pm 0,02$ проти $1,09 \pm 0,05$, а також стосовно такої групи контролю - $1,88 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Після проведеного лікування стан білкового статусу покращився, про що можна судити за більш значимим збільшенням альбуміно-глобулінового коефіцієнту з $0,74 \pm 0,02$ до $1,05 \pm 0,03$ у групі ПЛ і з $0,74 \pm 0,02$ до $1,13 \pm 0,01$ у групі з додатковим включенням курсу адеметіоніну (відповідно на 41,9 % у групі ПЛ і на 52,7 % у групі ПЛ+АМ) ($p < 0,05$); з $0,71 \pm 0,02$ до $1,38 \pm 0,03$ у групі з додатковим включенням курсу ПМВ (на 94,4 %) і з $0,73 \pm 0,02$ до $1,67 \pm 0,02$ (на 128,8 %). Таким чином, додаткове включення адеметіоніну, а також курсу ПМВ, а особливо курсів ПМВ і АП до протокольного лікування пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу посилило ефективність ПЛ щодо корекції порушень білкового обміну і запального синдрому, зменшуючи диспротеїнемію і оптимізуючи альбуміно-глобулінове співвідношення на користь останніх, причому комбіноване лікування з використанням медикаментів (ПЛ з адеметіоніном) і немедикаментозних методик (ПМВ східницького родовища і курсу акупресури) було достовірно більш дієвим ($p < 0,05$).

Наступним етапом вивчення ефективності програм терапії у 2-4 групах було вивчення динаміки параметрів ККС - показників загального та специфічного протеолізу під впливом цих програм (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів ККС пацієнтів з ХП із ЦД2 типу у групах дослідження щодо впливу різних лікувальних програм

Параметр ККС		Група порівняння		
		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	3 група (ПЛ+АМ+ПМВ) (n=30)	4 група (ПЛ+АМ+ПМВ+АП) (n=25)
ПРА,	1	$42,45 \pm$	$42,56 \pm$	$43,49 \pm$

ММОЛЬ/(ГОД.Л)		3,19	3,21	2,17
	2	35,60± 1,55*	32,32± 1,05*£	30,76± 0,92*£¥
КК, МКМОЛЬ/(ХВ×Л)	1	175,89± 18,29	177,29± 17,37	177,54± 18,35
	2	99,23± 7,93*	76,21± 6,62*£	54,25± 2,33*£¥
ПКК, МКМОЛЬ/(ХВ×Л)	1	52,81± 1,78	53,69± 1,57	52,56± 1,39
	2	63,29± 2,01*	69,21± 2,05*£	76,30± 1,27*£¥
α_1 -ІІ, Г/Л	1	1,96± 0,08	1,91± 0,07	1,89± 0,06
	2	1,59± 0,07*	1,46± 0,04*£	1,37± 0,02*£¥
α_2 -МГ, Г/Л	1	1,51± 0,08	1,51± 0,08	1,51± 0,08
	2	1,46± 0,07	1,47± 0,05	1,49± 0,03
Активність кінінази-ІІ, МКМОЛЬ/(ХВ×Л)	1	169,75± 4,92	161,39± 3,32	169,31± 4,83
	2	215,56± 6,58*	241,52± 4,51*£	265,38± 5,65*£¥
Примітки: 1) 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування; 2) всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких групи контролю ($p < 0,05$) і співставні між собою у групах порівняння ($p > 0,05$); 3) * - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,05$); 4) £ - вірогідна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$); 5) ¥ - вірогідна відмінність показників після лікування у 4-й групі стосовно таких у 3-й групі після лікування ($p < 0,05$).				

У ході дослідження було встановлено наявність позитивного ефекту в усіх трьох групах пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу, однак у групі ПЛ+АМ+ПМВ лікувальний ефект був достовірно більш вираженим стосовно такого у групі ПЛ+АМ, а ефективність програми з додатковим включенням АП перевищувала таку у попередній групі ПЛ+АМ+ПМВ: вміст ПРА знизився відповідно на 19,2 %, 31,7 % і 41,4 % відповідно, КК - на 77,8 % у групі

ПЛ+АМ, у 2,3 рази – у групі з включенням ПМВ і у 3,3 рази – у групі ПЛ+АМ+ПМВ+АП, вміст ПКК збільшився на 19,8 %, 28,9 % і 45,2 %, вміст α_1 -ІІ знизився на 20,1 %, 30,8 % і 37,9 %, рівень активності кінінази-ІІ зріс у групах 2-4 відповідно на 27,1 %, 49,4 % і 56,8 %. Вміст α_2 -МГ не зазнавав достовірних змін у ході лікування, але рівень його був підвищеним стосовно норми, що свідчило про його активацію як одного із захисних механізмів при коморбідності ХП із ЦД2 типу. Слід зазначити, що при використанні немедикаментозних програм також зберігалася тенденція щодо наявності статистично більш значимих ефектів за параметрами специфічного протеолізу, що пояснюється специфічністю тканини ПЗ щодо їх продукції, у той час як загальний протеоліз менш специфічний і притаманний для усіх тканин організму при наявності запального, деструктивного та інтоксикаційного процесу, що й притаманне для ХП і ЦД2 типу. Таким чином, отримані результати доводять достовірну активність застосування ПМВ східницького родошища і комбінації їх з АП щодо елімінації проявів запалення та його наслідків.

Важливим етапом дослідження було обґрунтування доцільності додаткового включення немедикаментозних методик у комплексній терапії пацієнтів з коморбідним перебігом ХП з ЦД2 типу щодо впливу їх на параметри ендотоксикозу, ПОЛ і АОЗ. У табл. 5.8 подано порівняльний аналіз динаміки параметрів ендотоксикозу, ПОЛ і АОЗ під впливом застосування досліджуваних лікувальних програм у 2-4 групах пацієнтів з коморбідним перебігом ХП і ЦД2 типу.

Було виявлено позитивну динаміку досліджуваних показників в усіх трьох групах пацієнтів, проте у групі з додатковим включенням курсу ПМВ, а особливо у групі із включенням комбінації ПМВ і АП лікувальний ефект щодо корекції ЕІ і ПОЛ був вагомим такого у групі ПЛ+АМ: ІЕІ знизився відповідно на 47,5 %, 61,1 % і 110,7 %, вміст МСМ1 знизився на 48,3 %, 59,0 % і 72,2 %, вміст МСМ2 – на 43,8 %, 69,2 % і 94,6 %, вміст МА знизився на 38,3 %, 41,1 % і 110,3 %, вміст ЦК – на 31,6 %, 81,9 % і 100,0 % ($p < 0,05$).

Таблиця 5.8 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів ендотоксикозу, про- та антиоксидантного захисту у групах пацієнтів з ХП із ЦД2 типу з використання різних лікувальних програм

Параметр ЕІ, ПОЛ-АОЗ		Група порівняння		
		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	3 група (ПЛ+АМ+ПМВ) (n=30)	4 група (ПЛ+АМ+ПМВ+АП) (n=25)
ІЕІ, %	1	58,69± 1,33	57,63± 1,29	58,82± 1,18
	2	40,23± 2,10*	35,67± 1,31* [£]	27,59± 1,22* ^{£¥}
МСМ1	1	568,44± 18,29	573,49± 17,23	574,89± 17,11
	2	382,78± 10,47*	361,23± 9,25* [£]	334,11± 7,86* ^{£¥}
МСМ2	1	276,26± 7,86	285,76± 8,91	286,26± 7,99
	2	191,84± 7,11*	169,21± 7,29* [£]	147,53± 1,23* ^{£¥}
МА, мкмоль/л	1	5,89± 0,09	5,75± 0,08	5,91± 0,05
	2	4,26± 0,11*	3,99± 0,09* [£]	2,81± 0,09* ^{£¥}
ЦК, ум. од.	1	129,38± 1,41	131,07± 3,39	130,35± 1,29
	2	98,29± 1,21*	72,15± 0,96* [£]	65,19± 1,65* ^{£¥}
ГВ, мкмоль/л	1	44,34± 2,71	44,58± 0,93	46,34± 0,69
	2	56,41± 1,10*	58,50± 1,05* [£]	62,51± 2,13* ^{£¥}
СОД, ум.од.	1	40,95± 0,95	39,30± 0,71	41,35± 0,89
	2	57,63± 0,43*	58,35± 0,95* ^{£¥}	62,15± 1,85* ^{£¥}
Каталаза, %	1	13,51± 0,30	12,89± 0,25	13,55± 0,21
	2	16,98± 0,23*	16,51± 0,29*	17,88± 0,57* ^{£¥}
ЦП, мг/л	1	341,70± 9,45	345,55± 8,99	339,73± 7,41
	2	298,07±	275,75±	245,60±

		3,39*	9,35* [£]	9,61* ^{£¥}
Аскорбінова кислота, мг/л	1	4,23± 0,21	4,32± 0,20	4,19± 0,17
	2	8,19± 0,36*	9,23± 0,21* [£]	10,26± 0,25* ^{£¥}
Токоферол, мкмоль/л	1	68,14± 2,54	69,74± 2,59	70,19± 1,89
	2	99,41± 2,28*	100,19± 2,04*	107,04± 1,24* ^{£¥}
Ретинол, мкмоль/л	1	0,93± 0,04	0,94± 0,04	0,92± 0,03
	2	1,50± 0,05*	1,52± 0,04*	1,61± 0,02* ^{£¥}
Комплемент (С _{Н50}), гем.од.	1	145,81 ±2,27	144,75 ±2,27	139,87 ±2,27
	2	236,30 ±3,71*	245,29 ±2,06* [£]	289,30 ±4,91* ^{£¥}

Примітки: 1) 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування;
 2) всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких групи контролю ($p < 0,05$) і співставні між собою у групах порівняння ($p > 0,05$);
 3) * - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,05$);
 4) £ - вірогідна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$);
 5) ¥ - вірогідна відмінність показників після лікування у 4-й групі стосовно таких у 3-й групі після лікування ($p < 0,05$).

Водночас ефект лікувальних програм із додатковим включенням немедикаментозних методик був достовірно більш значимим на посилення АОЗ як ферментних систем у порівнянні з таким програми ПЛ+АМ (підвищення СОД відбулось у 2-4 групах після лікування відповідно на 41,5 %, 48,7 % і 51,2 %, каталази – на 21,4 %, 27,9 % і 31,6 %, ферментів групи вільного глутатіону – на 27,3%, 31,1 % і 36,9 %), так і неферментних антиоксидантів (підвищення вмісту вітаміну С в 1,9 рази, 2,1 рази і 2,5 рази, вітаміну Е (токоферолу)– на 45,9 %, 43,5 % і 52,9 %, провітаміну А (ретинолу) – на 61,3 %, 61,7 % і 75,0 % ($p < 0,05$)). Також відбулось достовірно більш значиме зниження вмісту церулоплазміну - на 14,6 %, 25,4 % і 38,2 % проти такого на 10,0 % у групі ПЛ і підвищення сумарного вмісту компонентів комплексу – на 61,6 %, 70,0 % і

106,4 % проти 44,6 % у групі ПЛ. Всі ці отримані дані довели високу ефективність введення немедикаментозних методик (ПМВ і АП) до лікувальної програми ПЛ+АМ коморбідних хворих на ХП із ЦД2 типу щодо зниження параметрів ендотоксикозу й оксидативного стресу, а також щодо посилення антиоксидантного захисту ферментних і неферментних систем і компонентів системи комплементу.

Таблиця 5.9 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів МФТК пацієнтів з ХП із ЦД2 типу у групах дослідження щодо впливу різних лікувальних програм

Параметр МФТК, lg КУО/г		Група порівняння		
		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	3 група (ПЛ+АМ+ПМВ) (n=30)	4 група (ПЛ+АМ+ПМВ+АП) (n=25)
Лактобактерії	1	(3,70±0,79) ×10 ⁵	(3,65±0,57) ×10 ⁵	(3,79±0,34) ×10 ⁵
	2	(5,84±0,59) ×10 ^{6*}	(9,59±0,38) ×10 ^{6*£}	(4,75±0,99) ×10 ^{7*£¥}
Біфідобактерії	1	(3,98±0,81) ×10 ⁶	(3,78±0,69) ×10 ⁶	(4,10±0,73) ×10 ⁶
	2	(1,09±0,16) ×10 ^{8*}	(6,98±0,81) ×10 ^{8*£}	(9,19±0,26) ×10 ^{8*£¥}
Загальне число E.coli	1	(1,73±0,43) ×10 ⁸	(1,85±0,39) ×10 ⁸	(1,80±0,33) ×10 ⁸
	2	(7,03±0,39) ×10 ^{6*}	(4,10±0,47) ×10 ^{6*£}	(1,06±0,22) ×10 ^{6*£¥}
Лактозонегативн а E.coli	1	(1,24±0,30) ×10 ⁶	(1,31±0,29) ×10 ⁶	(1,30±0,34) ×10 ⁶
	2	(1,35±0,49) ×10 ^{4*}	(7,29±0,30) ×10 ^{3*£}	(2,70±0,49) ×10 ^{3*£¥}
Гриби Candida albicans	1	(3,23±0,79) ×10 ⁴	(3,55±0,46) ×10 ⁴	(3,28±0,33) ×10 ⁴
	2	(2,78±0,78) ×10 ^{3*}	(9,23±0,79) ×10 ^{2*£}	(2,30±0,94) ×10 ^{2*£¥}
Золотистий стафілокок	1	(3,07±0,81) ×10 ³	(2,87±0,39) ×10 ³	(2,97±0,53) ×10 ³
	2	(1,05±0,21) ×10 ^{3*}	(7,94±0,25) ×10 ^{2*£}	(1,45±0,30) ×10 ^{2*£¥}
УПМ (палички, коки)	1	(1,10±0,32) ×10 ⁶	(1,22±0,29) ×10 ⁶	(1,19±0,30) ×10 ⁶

	2	(3,45±0,71) ×10 ^{3*}	(8,65±0,41) ×10 ^{2*£}	(3,70±0,55) ×10 ^{2*£¥}
Гемолітичні м/о	1	(1,16±0,50) ×10 ³	(1,17±0,27) ×10 ³	(1,20±0,31) ×10 ³
	2	(0,79±0,15) ×10 [*]	(0,06±0,50) ×10 ^{*£}	0
Ступінь ДБК	1	0,97± 0,14	1,09± 0,12	1,07± 0,09
	2	(0,30±0,08)*	0	0
<p>Примітки: 1) 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування; 2) всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких групи контролю (p<0,05) і співставні між собою у групах порівняння (p>0,05); 3) * - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування (p<0,05); 4) £ - вірогідна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 2-й групі після лікування (p<0,05); 5) ¥ - вірогідна відмінність показників після лікування у 4-й групі стосовно таких у 3-й групі після лікування (p<0,05).</p>				

У табл. 5.9 подано порівняльний аналіз динаміки параметрів МФТК за вивченням бактеріограм фекальних мас пацієнтів з ХП із ЦД2 типу під впливом ПЛ+АМ і програм з включенням ПМВ і АП.

У 2-й групі було встановлено вищий рівень ефективності за усіма параметрами МФТК стосовно таких у групі ПЛ: кількість лактобактерій у 2-й групі була на порядок більше, ніж в групі ПЛ, біфідобактерій - відповідно на два порядки, число E.coli і грибів - на порядок менше, лактозонегативних E.coli – на два порядки, гемолітичних мікроорганізмів, золотистого стафілококу і УПМ – на три порядки менше, ніж у групі ПЛ (p<0,05). Включення ПМВ і АП достовірно покращило параметри МФТК стосовно таких після ПЛ+АМ у рамках свого цифрового порядку, практично призвівши до нормалізації стану МФТК і ліквідації ДБК (p<0,05). Було встановлено, що ПМВ за запропонованою схемою не порушують стан МФТК, а сприяють нормалізації її: збільшилась кількість біфідобактерій у рамках одного порядку, зменшилась кількість лактозонегативних штамі на один порядок, стафілококів і грибків – на два порядки, УПМ – на три порядки, гемолітичних кишечник паличок – на один порядок стосовно таких результатів ПЛ+АМ. Включення АП сприяло

збільшенню лактобактерій на порядок, повній елімінації гемолітичних мікроорганізмів, а також покращенню всіх параметрів бактеріограми стосовно таких у групі ПЛ+АМ+ПМВ ($p < 0,05$).

Таким чином, було доведено достовірну дієвість включення немедикаментозних програм (ПМВ і АП) до протокольної терапії коморбідних пацієнтів з ХП і ЦД2 типу, посиленої адеметіоніном, щодо корекції дисбіотичних змін товстої кишки і навіть нормалізації стану МФТК за рахунок протизапальної і детоксикаційної активності даних методів, а також стимулюючий їх вплив на процес травлення і покращення метаболічних процесів в організмі таких пацієнтів.

5.3 Порівняльний аналіз динаміки параметрів якості життя пацієнтів з коморбідним перебігом ХП із ЦД2 типу за міжнародними опитувальниками GSRS і SF-36 під впливом комплексів лікування з включенням питних мінеральних вод і акупресури

Наступним етапом дослідження запропонованих комплексів лікування з додатковим включенням адеметіоніну і немедикаментозних методик (ПМВ і АП) було вивчення ефективності їх на стан ЯЖ пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу за шкалами міжнародних опитувальників GSRS та SF-36.

Таблиця 5.10 – Порівняльний аналіз динаміки шкал опитувальника якості життя GSRS пацієнтів з ХП із ЦД2 типу у групах дослідження щодо впливу різних лікувальних програм

Шкала опитувальника GSRS, бал		Група порівняння		
		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	3 група (ПЛ+АМ+ПМВ) (n=30)	4 група (ПЛ+АМ+ПМВ+АП) (n=25)
AP (абдомінальний біль)	1	10,50±0,29	11,12±0,25	11,16±0,21
	2	7,90±0,14*	6,15±0,23 *£	5,37±0,31 *£¥
RS (гастральний)	1	11,88±0,31	11,93±0,28	11,85±0,35
	2	8,82±0,20*	7,25±0,29*£	5,87±0,34*£¥

рефлюкс)				
DS (діарея)	1	10,70±0,69	10,89±0,56	10,68±0,38
	2	8,63±0,32*	6,98±0,44*£	5,69±0,28*£¥
CS (закреп)	1	8,67±0,51	8,47±0,66	8,56±0,59
	2	7,19±0,25*	5,92±0,23*£	5,07±0,20*£¥
IS (диспепсія)	1	14,39±0,42	14,56±0,23	14,44±0,36
	2	10,87±0,29*	9,06±0,21*£	7,98±0,19*£¥

Примітки: 1) 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування;
2) всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно такої групи контролю ($p < 0,05$) і співставні між собою у групах порівняння ($p > 0,05$);
3) * - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,05$);
4) £ - вірогідна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$);
5) ¥ - вірогідна відмінність показників після лікування у 4-й групі стосовно таких у 3-й групі після лікування ($p < 0,05$).

Отриманні результати опитування за шкалами опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS представлено у табл. 5.10. Аналіз динаміки параметрів ЯЖ за шкалами спеціалізованого гастроентерологічного опитувальника під впливом ПЛ+АМ, ПЛ+АМ+ПМВ і ПЛ+АМ+ПМВ+АП встановив статистично значимі ($p < 0,05$) зміни у цих групах стосовно таких до лікування за усіма параметрами на відміну від групи ПЛ, де статистично значимими виявилися зміни лише за трьома шкалами (абдомінальний біль, гастральний рефлюкс і диспепсія).

Було доведено статистично значиму більш сильну ефективність лікування із додатковим включенням ПМВ, а особливо ПМВ у комбінації з АП стосовно такої у групі ПЛ+АМ за динамікою параметрів шкал даного опитувальника: абдомінальний біль знизився у 2-4 групах відповідно на 32,9 %, 80,8 % і 107,8 %, гастральний рефлюкс – на 34,7 %, 64,6 % і 101,9 % ($p < 0,05$), діареї – на 23,9 %, 56,0 % і 87,7 % ($p < 0,001$), закрепу – на 20,6 %, 43,1 % і 68,8 % ($p < 0,05$), диспепсії – на 32,4 %, 60,7 % і 80,9 % ($p < 0,01$). Все наведене вище дозволило довести більш статистично значиму ефективність комплексної терапії із додатковим включенням курсів ПМВ східницького роду, а також комбінації ПМВ і акупресури стосовно протокольної терапії

з адеметіоніном за шкалами ЯЖ міжнародного опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS.

У ході дослідження було проведено також аналіз отриманих параметрів за шкалами ЯЖ опитувальника SF-36. Отримані результати представлено у табл. 5.11.

Таблиця 5.11 – Порівняльний аналіз динаміки динаміки значень шкал опитувальника якості життя SF-36 пацієнтів з ХП із ЦД2 типу у групах дослідження щодо впливу різних лікувальних програм

Шкала опитувальника SF-36, бал		Група порівняння		
		2 група (ПЛ+АМ) (n=27)	3 група (ПЛ+АМ+ПМВ) (n=30)	4 група (ПЛ+АМ+ПМВ+АП) (n=25)
RP (рольове функціонування)	1	37,93±0,50	38,54±0,46	38,56±0,71
	2	50,10±0,89*	67,78±1,20*£	79,95±1,02*£¥
PF (фізичне функціонування)	1	32,80±0,93	33,85±0,78	32,98±0,63
	2	41,80±0,79*	62,79±0,82*£	80,73±0,80*£¥
BP (інтенсивність болю)	1	33,15±0,76	35,18±0,45	34,67±0,66
	2	44,61±0,63*	63,52±0,84*£	85,67±0,41*£¥
GH (загальний стан здоров'я)	1	37,33±0,79	37,79±1,56	38,35±1,09
	2	47,67±0,81*	64,26±1,24*£	89,87±0,84*£¥
VT (життєва активність)	1	38,03±0,51	39,54±0,49	38,15±0,56
	2	45,95±0,46*	57,28±1,06*£	69,23±0,82*£¥
SF (соціальне функціонування)	1	51,63±1,14	52,78±1,23	53,04±1,06
	2	61,26±0,73*	75,56±0,92*£	85,07±0,69*£¥
RE (емоційне функціонування)	1	51,76±1,40	53,65±1,23	52,70±1,57
	2	62,26±0,97*	74,93±1,16*£	85,77±0,74*£¥
MH (психологічне здоров'я)	1	55,29±1,06	56,31±1,10	56,25±1,23
	2	67,39±0,64*	72,44±0,72*£	77,97±0,70*£¥

Примітки: 1) 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування;
2) всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно такої групи контролю (p<0,05) і співставні між собою у групах порівняння (p>0,05);
3) * - вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно

таких у своїй групі до лікування ($p < 0,001$);
 4) £ - вірогідна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$);
 5) ¥ - вірогідна відмінність показників після лікування у 4-й групі стосовно таких у 3-й групі після лікування ($p < 0,05$).

Встановили статистично значиму ($p < 0,001$) динаміку параметрів шкал ЯЖ за опитувальником SF-36 в усіх трьох групах пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу під впливом ПЛ+АМ, а також у групах із додатковим включенням ПМВ і АП, однак дієвість комплексів у 2-4 групах збільшувалась відповідно: динаміка рівня рольового функціонування склала 31,6 %, 74,4 % і 105,1 % ($p < 0,001$), фізичного функціонування – на 27,3 %, 85,3 % і 145,5 %, інтенсивність болю – на 36,4 %, 82,9 % і 145,7 % ($p < 0,001$), загального стану здоров'я – на 29,7 %, 68,4 % і 136,8 % ($p < 0,001$), життєвої активності – на 21,1 %, 42,5 % і 81,6 % ($p < 0,001$), соціального функціонування – на 17,3 %, 43,4 % і 57,4 % ($p < 0,001$), емоційного функціонування – на 19,2 %, 38,9 % і 62,3 % ($p < 0,01$), психологічного здоров'я – на 21,8 %, 28,6 % і 39,3 % ($p_1 < 0,05$). Таким чином, було доведено достовірно вищу ефективність комплексного лікування із включенням курсу ПМВ східницького родовища стосовно такої протокольного лікування із включенням адеметіоніну, а також встановлено достовірно вищу ефективність програми лікування хворих на ХП із ЦД2 типу із комбінованим застосуванням ПМВ і акупресури за запропонованою схемою стосовно програми лікування з ПМВ без акупресури за впливом на ЯЖ як за фізичним її компонентом, так і за психічним компонентом. Слід відмітити вищий рівень впливовості запропонованих немедикаментозних методик на корекцію ЯЖ за фізичним компонентом, а за впливом на психічний компонент ЯЖ найвищий рейтинг дієвості мала методика акупресури.

Результати розділу та їх обговорення. Отже, наводимо основні отримані результати даного етапу дослідження:

- використання ПМВ, хоч і не дало значного посилення ефекту щодо впливу на астенізацію ЦНС, анемію і гіповітамінози, однак достовірно не дало

погіршення цих симптомів, значно посиливши ефект щодо корекції проносів, закрєпів і больового синдрому ($p < 0,05$);

- встановили, що включення при коморбідності ХП і ЦД2 типу до протокольного лікування із сублінгвальним адеметіоніном і ПМВ додаткового курсу АП призвело до посилення ефективності його щодо корекції абдомінального болю - на 6,0 %, диспепсії - на 14,7 %, закрєпу – на 9,7 %, проносу – на 13,0 %, астено-невротичного - на 16,0 %, анемії – на 12,7 %, гіповітамінозів – на 14,0 % ($p < 0,05$);

- констатували, що включення до ПЛ+АМ курсу лікування ПМВ східницького родовища забезпечило кращий ефект щодо зменшення ІМТ на 15,9 % проти 9,5 %, збільшення ОМП на 5,4 % ($p < 0,05$), що засвідчило дієвість курсу лікування ПМВ щодо оптимізації жирового обміну і соматичного пулу білка проти медикаментозної програми ПЛ+АМ;

- довели, що ПМВ були більш дієвими у порівнянні з медикаментозною програмою лікування щодо динаміки вмісту ТГ, ЛПНГ і коефіцієнту атерогенності (відповідно 44,3 %, 18,6 % і 17,5 %), а акупресура сприяла корекції усіх параметрів ліпідограми більш суттєво, ніж ПМВ (за коефіцієнтом атерогенності на 36,5 %, $p < 0,05$);

- встановили, що включення курсу ПМВ до стандартної терапії ХП із ЦД2 типу покращувало результати лікування з відновлення функціонального і структурного стану ПЗ (за підвищенням вмісту фекальної α -еластази на 6,8 %, зниженням вмісту глюкози – на 26,5 %, глікованого гемоглобіну – на 24,8 %, бального УЗ-показника структури ПЗ – на 48,6 % ($p < 0,05$);

- додавання курсу АП до комбінації ПЛ+АМ+ПМВ достовірно посилило дієвість лікування за динамікою функціональної спроможності ПЗ і відновлення її структури (за підвищенням вмісту фекальної α -еластази на 29,3 %, зниженням вмісту глюкози – на 11,7 %, глікованого гемоглобіну – на 33,7 %, індексу НОМА - на 65,6 %, бального УЗ-показника структури ПЗ – на 9,9 % ($p < 0,05$);

- довели більш значимий ефект включення курсу ПМВ східницького родовища за запропонованою схемою у порівнянні з медикаментозною

програмою на зниження глибини запалення і функціонального стану печінки (за вмістом лейкоцитів – на 7,4 %, ШОЕ – на 42,4 %, СРП – на 37,9 % ($p < 0,05$), вмістом білірубину – на 15,9 % та ін.);

- включення курсу акупресури до ПЛ+АМ-ПМВ посилило її дієвість на зниження глибини запалення (за ШОЕ – на 37,0 %, за СРП – на 12,8 % ($p < 0,05$)) і покращення функціонального стану печінки (за зниженням вмісту білірубину – на 19,4 %, підвищенням гемоглобіну – на 9,0 %, загального білка – на 17,8 %), що дозволило стверджувати про протизапальну активність АП, оптимізуючий її вплив на білковий обмін і функції печінки.

- довели, що курс ПМВ дозволив зменшити диспротеїнемію із збільшенням альбуміно-глобулінового коефіцієнта на 41,7 %, а додаткове включення АП дозволило збільшити його на 34,4 %, $p < 0,05$, що засвідчило дієвість даних немедикаментозних методик для оптимізації протизапальної дії і білкового статусу;

- констатували підсилення дієвості медикаментозного лікування за рахунок включення ПМВ на систему протеолізу, особливо специфічного (за більшим зниженням вмісту ПРА на 12,5 %, КК – у 2,3 рази, вмісту α_1 -ІІ - на 10,7 %, також більш значимим збільшенням вмісту ПКК – 8,9 %, активності кінінази-ІІ – на 22,3 %, $p < 0,05$), а за рахунок застосування курсу АП відбулось збільшення ефективності комбінації медикаментозної терапії з ПМВ (за більшим зниженням вмісту ПРА на 9,7 %, КК – у 3,3 рази, вмісту α_1 -ІІ - на 7,1 %, також більш значимим збільшенням вмісту ПКК – 16,3 %, активності кінінази-ІІ – на 7,8 %, $p < 0,05$);

- встановили достовірно вищу ефективність введення немедикаментозних методик (ПМВ і АП) до лікувальної програми ПЛ+АМ коморбідних хворих на ХП із ЦД2 типу щодо зниження параметрів ендотоксикозу й оксидативного стресу (сумарно на 20,56 % і 35,1 відповідно), а також щодо посилення антиоксидантного захисту ферментних (сумарно на 5,8 % і 4,0 %) і неферментних систем (сумарно на 6,4 % і 20,9 % відповідно) і компонентів системи комплементу (відповідно на 8,4 % і 36,4 %);

- довели, що ПМВ за запропонованою схемою не порушують стан МФТК, а сприяють нормалізації її: збільшилась кількість біфідобактерій у рамках одного порядку, зменшилась кількість лактозонегативних штамі на один порядок, стафілококів і грибків – на два порядки, УПМ – на три порядки, гемолітичних кишечник паличок – на один порядок стосовно таких результатів ПЛ+АМ ($p<0,05$);
- встановили, що включення АП сприяло збільшенню лактобактерій на порядок, сприяло повній елімінації гемолітичних мікроорганізмів, а також покращенню всіх параметрів бактеріограми стосовно таких у групі ПЛ+АМ+ПМВ ($p<0,05$);
- довели, що включення до медикаментозної програми ПМВ більш значимо покращило динаміку параметрів якості життя за опитувальником GSRС (сумарно на 32,14 %), а посилення включенням АП збільшило ефективність комбінованої програми медикаментів і курсу ПМВ додатково сумарно на 28,38 % ($p<0,001$), а за параметрами шкал опитувальника SF-36 фізичного (сумарно на 46,5 % і 55,6 % відповідно) і психічного (сумарно на 18,5 % і 21,8 % відповідно) компонентів ($p<0,001$).

Результати даного розділу висвітлено у наступних власних друкованих роботах [17, 18, 22, 23, 31, 113]:

14. Бабінець ЛС, Редьква ОВ, Сасик ГМ. Ефективність рефлексотерапії у комплексній реабілітації хворих на цукровий діабет. *Сімейна медицина*. 2017;6(74):33-7.

15. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Клінічні й патогенетичні аспекти застосування акупресури в комплексній реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Gastroenterologia*. 2020;54(3):140-5.

16. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність питних мінеральних вод і акупресури у комплексній корекції клінічного перебігу коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу. *Фітотерапія*. 2020;4:10-5.

17. Babinets LS, Sasyk HM, Halabitska IM, Mykuliak VR. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice. *Acta Balneologia*. 2021;1(163):33-7.

18. Бабінець ЛС, Редьква ОВ, Сасик ГМ. Програма комплексної реабілітації хворих на цукровий діабет із застосуванням голкорексфлексотерапії. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2018;15-16(436-437):18-9.

19. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Стан ферментних і неферментних антиоксидантів при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу на етапі реабілітації. В: Зб. тез наук.-практ. конф. з міжнар. участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»; 2020 лист 26–27; Київ. Київ: ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»; 2020, с. 96.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і практичне вирішення науково-практичного завдання – підвищення ефективності амбулаторного лікування і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу шляхом додаткового включення до протокольної терапії сублінгвального адеметіоніну, курсу питних мінеральних вод східницького родовища і акупресури із науковим обґрунтуванням запропонованих лікувальних програм за динамікою комплексу клінічних і лабораторно-інструментальних патогенетичних параметрів.

1. Доведено, що пацієнти з хронічним панкреатитом поза загостренням у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у стадії суб- або компенсації на амбулаторному етапі мали патологічні прояви, які потребують корекції: клінічні синдроми (у 100,0 % - диспепсичний; у 95,6 %, - астено-невротичний; у 90,5 % - вегетативні порушення; у 84,5 % - больовий абдомінальний; у 69,3 % - ознаки гіповітамінозів та ін.); екскреторна недостатність ПЗ легкого ступеня (за вмістом фекальної α -еластази (165,39 \pm 5,71) мкг/г); зниження структурного стану ПЗ за УЗ-бальним показником середнього ступеня і тяжкого (у 80,3 % і 8,8 % пацієнтів); підвищення рівня глюкози до (7,52 \pm 0,18) ммоль/л і глікозильованого гемоглобіну - до (7,12 \pm 0,17)% на тлі цукрознижувальної терапії; анемія легкого ступеня (108,29 \pm 0,58) г/л ($p < 0,05$ щодо контролю); запальний синдром за збільшеним вмістом С-реактивного протеїну у крові до (11,22 \pm 0,27) мг/л ($p < 0,05$ стосовно контролю).

2. Встановлено, що при коморбідності ХП і ЦД2 типу достовірно менша кількість пацієнтів мала больовий синдром стосовно таких з ізольованим ХП (79,5 % проти 92,0 %), частішими були закрепи (50,0 % проти 20,0 %), астено-невротичний синдром (98,2 % і 64,0 %), синдром вегетативних розладів (97,3 % і 72,5 %), різноспрямовані зміни апетиту (88,4 % і 20,0 %), констатували більшу схильність до надлишку маси (42,0 % пацієнтів із надлишком маси тіла проти 8,0 %; 23,2 % пацієнтів з ожирінням при відсутності таких при ХП), поглиблення екскреторної недостатності ПЗ від легкого до середнього ступеня

тяжкості (за вмістом фекальної α -еластази – відповідно $(110,35 \pm 1,81)$ мкг/г проти $(159,56 \pm 4,15)$ мкг/г), більш високий вміст HbA1c при коморбідності проти ізольованого ХП ($(7,71 \pm 0,16)\%$ проти $(5,66 \pm 0,10)\%$), глюкози - відповідно $(8,89 \pm 0,33)$ ммоль/л проти $(5,27 \pm 0,11)$ ммоль/л), рівня індексу НОМА - $3,29 \pm 0,07$ проти $1,63 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), поглиблення структурних змін за бальним УЗ-показником $(6,25 \pm 0,67)$ бала проти $(3,89 \pm 0,78)$ бала). Доведено зниження ЯЖ пацієнтів з коморбідністю ХП і ЦД2 типу стосовно таких з ізольованим ХП за міжнародним опитувальником GSRS сумарно на 20,8 %, за шкалами SF-36, окрім шкали інтенсивності болю, сумарно за фізичним компонентом і психічним компонентами - на 28,5 % і 24,6 % відповідно ($p < 0,0001$).

3. Констатовано ускладнювальний вплив цукрового діабету 2 типу на ЗСН ПЗ при ХП через посилення гіпоксії (збільшення сили кореляцій між гемоглобіном і фекальною α -еластазою хворих на ізольований ХП і ХП у поєднанні із ЦД2 типу відповідно $r = 0,477$ і $r = 0,501$, $p < 0,05$), глибини запалення за рівнем СРП (встановлені кореляції між СРП і фекальною α -еластазою відповідно $r = -0,423$ і $r = -0,565$, $p < 0,05$); змін стану печінки (встановлені кореляції між білірубінном і фекальною α -еластазою відповідно $r = -0,341$ і $r = -0,517$, $p < 0,05$); зниження інкреторної функції ПЗ і зростання інсулінорезистентності (збільшення сили кореляцій між рівнями HbA1c і білірубінном відповідно $r = 0,433$ і $r = 0,612$, $p < 0,05$); через посилення порушення білкового обміну при супутньому ЦД2 типу (зменшення альбуміну на 22,5 %, вищі рівні глобулінів (за вмістом γ -глобуліну - на 15,1 % ($p < 0,05$); через достовірну вищу активацію калікреїн-кінінової системи, загального та специфічного протеолізу, ендотоксикозу і перекисного окиснення ліпідів (сумарно на 23,8 %, $p < 0,05$), ослаблення ферментної ланки АОЗ сумарно на 14,1 % і неферментної – сумарно на 27,6 %, $p < 0,05$, глибше виснаження системи комплементу - на 13,7 %; поглиблення дисбіозу товстої кишки (ДБК I-II ст. у 72,0 % пацієнтів з ХП проти 84,8 % таких із ХП із ЦД2 типу при поглибленні ступеня ДБК в 1,83 рази, $p < 0,0001$).

4. Доведено, що запропоноване включення до протокольного лікування поєднання ХП і ЦД2 типу курсу сублінгвального адеметіоніну призвело до посилення ефективності його за корекцією абдомінального болю - на 8,2 %, диспепсії - на 17,8 %, закрепи - на 7,4 %, проносу - на 12,9 %, астено-невротичного - на 21,5 %, алергічного - на 15,9 %, вегетативного - на 20,1 % ($p < 0,05$); за зменшенням індексу маси тіла - на 9,5 % ($p < 0,05$), оптимізацією ліпідограми (сумарно на 15,5 %), за відновленням стану ПЗ (за підвищенням вмісту фекальної α -еластази - на 14,5 %, зниженням глюкози - на 5,6 % і глікозильованого гемоглобіну - на 4,51 %, індексу НОМА - на 18,8 %, бального УЗ-показника структури ПЗ - на 40,8 % ($p < 0,05$); за зниженням глибини запалення за СРП - на 12,8 % ($p < 0,05$) і покращенням стану печінки (за вмістом білірубіну - на 27,5 % та ін.), за нормалізацією протеїнограми ($p < 0,05$); за достовірно вищим ефектом щодо параметрів калікреїн-кінінової системи і протеолізу (сумарно на 13,4 %), корекції ендотоксикозу і ПОЛ (сумарно на 22,0 %, $p < 0,05$); більш значимого посилення системи ферментних (сумарно на 10,9 %) і неферментних антиоксидантів (сумарно на 26,3 %, $p < 0,05$); за кращою корекцією дисбіотичних змін товстої кишки; за більш значимою динамікою параметрів шкал опитувальника GSRС (сумарно на 13,7 %, $p < 0,01$), а також показників шкал опитувальника SF-36 ($p < 0,001$).

5. Доведено достовірну дієвість включення курсу питних мінеральних вод східницького родовища до комплексного медикаментозного лікування пацієнтів з ХП і ЦД2 типу за достовірним посиленням ефекту щодо корекції проносів, закрів і больового синдрому ($p < 0,05$); оптимізації жирового і соматичного білкового обміну (за зменшенням ІМТ - на 6,1 %, тригліцеридів - на 44,3 %, коефіцієнту атерогенності - на 17,5 %), збільшенням ОМП - на 5,4 % ($p < 0,05$); функціонального і структурного стану ПЗ (за підвищенням вмісту фекальної α -еластази - на 6,8 %, зниженням вмісту глюкози - на 26,5 %, глікозильованого гемоглобіну - на 24,8 %, бального УЗ-показника структури ПЗ - на 48,6 % ($p < 0,05$); на зниження глибини запалення і функціонального стану печінки (за вмістом лейкоцитів - на 7,4 %, ШОЕ - на 42,4 %, СРП - на 37,9 % ($p < 0,05$), вмістом білірубіну - на 15,9 % та ін.); зменшити

диспротеїнемію із збільшенням альбуміно-глобулінового коефіцієнта на 41,7 %, на систему протеолізу, особливо специфічного (за більшим зниженням вмісту ПРА- на 12,5 %, КК – у 2,3 рази, вмісту α_1 -ІІІ - на 10,7 %, також більш значимим збільшенням вмісту ПКК – 8,9 %, активності кінінази-ІІ – на 22,3 %, $p < 0,05$), щодо зниження параметрів ендотоксикозу й оксидативного стресу (сумарно на 20,56 %), а також щодо посилення антиоксидантного захисту ферментних (сумарно на 5,8 %) і неферментних систем (сумарно на 6,4 %, $p < 0,01$) і компонентів системи комплементу (на 8,4 %); довели, що ПМВ не порушують стан МФТК, а сприяють нормалізації її: збільшилась кількість біфідобактерій у рамках одного порядку, зменшилась кількість лактозонегативних штамів на один порядок, стафілококів і грибків – на два порядки, УПМ – на три порядки, гемолітичних кишечних паличок – на один порядок стосовно медикаментозного комплексу ($p < 0,05$); довели, що включення ПМВ сприяло покращенню якості життя за опитувальниками GSRS (сумарно на 32,14 %) і SF-36 за фізичною (сумарно на 46,5 %) і психічною (сумарно на 18,5 %) компонентами ($p < 0,001$).

6. Науково обгрунтовано, що включення при коморбідності ХП і ЦД2 типу до комбінації медикаментозного лікування із питними мінеральними водами додаткового курсу акупресури призвело до посилення ефективності щодо корекції клінічних синдромів сумарно на 12,3 %, ліпідограми (за коефіцієнтом атерогенності на 36,5 %, $p < 0,05$); функціональної спроможності ПЗ і відновлення її структури (за підвищенням вмісту фекальної α -еластази - на 29,3 %, зниженням вмісту глюкози – на 11,7 %, глікозильованого гемоглобіну – на 33,7 %, індексу НОМА - на 65,6 %, бального УЗ-показника структури ПЗ – на 9,9 % ($p < 0,05$); щодо зниження глибини запалення (за ШОЕ – на 37,0 %, за СРП – на 12,8 % ($p < 0,05$)) і покращення стану печінки (за зниженням вмісту білірубину – на 19,4 %, підвищенням гемоглобіну – на 9,0 %, загального білка – на 17,8 %), щодо зменшення диспротеїнемії із збільшенням альбуміно-глобулінового коефіцієнта на 34,4 %, $p < 0,05$; щодо оптимізації показників кінінового обміну і протеолізу (за більш значимим зниженням вмісту ПРА - на 9,7 %, КК – у 3,3 рази, вмісту α_1 -ІІІ - на 7,1 %, збільшенням вмісту ПКК – на

16,3 %, активності кінінази-II – на 7,8 %, $p<0,05$); щодо зниження параметрів ендотоксикозу й оксидативного стресу (сумарно на 35,1 %) і посилення антиоксидантного захисту ферментних (сумарно на 4,0 %) і неферментних (сумарно на 20,9 %) систем і компонентів системи комплементу (на 36,4 %); встановлено, що включення АП сприяло збільшенню лактобактерій на порядок, сприяло повній елімінації гемолітичних мікроорганізмів, а також покращенню всіх параметрів бактеріограми ($p<0,05$); доведено, що включення акупресури збільшило ефективність комбінованої програми медикаментів і курсу ПМВ за покращенням якості життя за опитувальниками GSRS сумарно на 28,38 % ($p<0,001$) опитувальником SF-36 за фізичною (сумарно на 55,6 %) і психічною (сумарно на 21,8 %) компонентами ($p<0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1) Рекомендовано включати до протокольної комплексної терапії пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу поза загостренням курсу амінокислотного препарату адеметіоніну (сублінгвальні таблетки Агепта по 400 мг) по одній таблетці 2 рази на добу за 30-60 хв до прийому їжі тривалістю один місяць з метою метаболічного, антиоксидантного, протизапального і детоксикаційного відновлення функціонального стану підшлункової залози і печінки.

2) Рекомендовано додатково до протокольного комплексу амбулаторного лікування із адеметіоніном тривалістю один місяць за запропонованою вище схемою включати курс прийому питних мінеральних вод східницького родовища за розробленою методикою з метою покращення більш глибоко порушеної функціональної спроможності підшлункової залози і печінки, детоксикації і метаболічної активації курсом 14 днів: слабомінералізовану мінеральну воду типу «Нафтуса» (східницьке джерело №18) призначати на початку лікування (1-2 дні) по 2,5-5,0 мл/кг маси тіла з переходом по мірі адаптації до оптимальної дози 9,0-10,0 мл/кг маси тіла, підігрітою до 37-40°C, на три прийоми в день за 60 хв до їжі; через 60 хв після їжі хворим з ХП у поєднанні з ЦД 2 типу призначати середньомінералізовану мінеральну воду джерела 2С (содова) східницького родовища по 2,5-5,0 мл/кг маси тіла з переходом по мірі адаптації до оптимальної дози 9,0-12,0 мл/кг маси тіла, підігрітою до 37-40°C, на три прийоми в день.

3) При наявності виражених астено-невротичного, больового, алергічного синдромів і вегетативної дисфункції при хронічному панкреатиті у коморбідності з цукровим діабетом 2 типу додатково до попередньої програми з адеметіоніном і курсом питних мінеральних вод східницького родовища рекомендовано включати курс акупресури за розробленою схемою із 11 сеансів щоденно (або через день після 7 сеансів): 1 сеанс - G4, E36 – гальмування; 2 - V41 – гальмування; 3 - V43, V17 – збудження; 4 - АТ мозку та ПЗ – гальмування; 5 -с – V28, Z13 – гальмування; 6 - V26 – гальмування; 7 - Ррб,

V36, АТ мозку, залоз внутрішньої секреції – збудження; 8 - E3, V20 – гальмування; 9 - V41, E33 – гальмування; 10 - V17, АТ мозку – гальмування; 11 - G11, E36 – гальмування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Лещук ЯЛ, Кристопчук СА, Федець АБ. Гіперліпідемії: сучасний погляд на проблему з позиції гастроентеролога (огляд літератури та опис клінічного випадку). *Львів. мед. часоп.* 2014;20(1):95-103.
2. Алан ГБ Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. В: Меньшикова ВВ, пер. с англ.; Лукичева ТИ, ред. пер. 4-е изд. Москва: Лабора; 2013. 1279 с.
3. Алексеева ОП, Долбин ИВ, Федоренко АА. Липидный обмен у больных кардиальным синдромом X и его взаимоотношение с нарушением функции печени и поджелудочной железы. *Мед. альманах.* 2009;2:182-6.
4. Аметов АС, Валитов БИ, Черникова НА. Терапевтическое обучение больных: прошлое, настоящее, будущее. *Сахарный диабет.* 2012;1:71-7.
5. Архій ЕЙ, Прилипко ЛБ, Галай БМ. Варіабельність ланок гомеостазу в маніфестації системної запальної відповіді при хронічному панкреатиті у поєднанні з гіпертонічною хворобою, шляхи корекції. *Проблеми клініч. педіатрії.* 2019;1:9-17. DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.9-17.
6. Архій ЕЙ, Прилипко ЛБ, Галай БМ. Оцінка екзокринної функції підшлункової залози у пацієнтів на хронічний панкреатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *East. Ukr. Med. J.* 2019;(7-1):39-47. DOI: 10.21272/eumj.
7. Архій ЕЙ, Прилипко ЛБ, Горленко ОМ, Галай БМ. Розлади системи антиоксидантного захисту у пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпертонічною хворобою та шляхи корекції. *Проблеми клініч. педіатрії.* 2019;2:57-65. DOI 10.24144/1998-6475.2019.44.57-65.
8. Бабинец ЛС, Мигенько ЛМ, Мигенько БО. Патогенетические аспекты формирования дисфункции поджелудочной железы при хроническом панкреатите с дислипидемией. *Наука в центр. России.* 2012;2:45-51.

9. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології. *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2013;1:7-10.
10. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Патогенетичні аспекти клінічного перебігу хронічного панкреатиту: роль про- і антиоксидантного статусу. *Здоров'я України*. 2016. Режим доступу: content/uploads/2016/04/Gastro_1_2016_for_site_optimizir.pdf.
11. Бабінець ЛС, Захарчук УМ, Підручна СР, Шевченко НО, Сасик ГМ, Земляк ОС, Адамів ГВ. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту у коморбідності із цукровим діабетом (калікреїн-кініновий дисбаланс і ендотоксикоз). *Сімейна медицина*. 2018;1(75):91-4.
12. Бабінець ЛС, Земляк ОС, Сасик ГМ. Порухення калікреїн-кінінової системи у хворих з хронічним панкреатитом в коморбідності з цукровим діабетом. В: Papers of the 11th International Scientific Conference “*Science progress in European countries: new concepts and modern solutions*”; 2019 Dec 20; Stuttgart. Stuttgart, Germany; 2019, с. 328-32.
13. Бабінець ЛС, Кицай КЮ, Сасик ГМ, Грималюк НВ. Стан соматичного пулу білка як маркер трофологічного статусу при хронічному панкреатиті, поєднаному з ожирінням. *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2018;2(34):235-7.
14. Бабінець ЛС, Мігенько ЛМ. Дисліпідні розлади у клініці хронічного панкреатиту: патогенез, діагностика, можливості корекції. *Новини медицини та фармації*. 2014;489:28-33. Режим доступу: <http://mif-ua.com/archive/article/38090>.
15. Бабінець ЛС, Палихата МВ, Сасик ГМ. Можливості комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит на етапі первинної медичної допомоги (огляд літератури). *Вестник Клуба панкреатологов*. 2018;2(39):4-1
16. Бабінець ЛС, Пінкевич ОЯ, Яковлева УМ, Ялінська ГП, Качмар ОА. Клініко-патогенетичні аспекти застосування рефлексотерапії у комплексному лікуванні гіпертонічної хвороби. В: *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ. 2012;21(кн. 2):375-81.

17. Бабінець ЛС, Редьква ОВ, Сасик ГМ. Ефективність рефлексотерапії у комплексній реабілітації хворих на цукровий діабет. *Сімейна медицина*. 2017;6(74):33-7.

18. Бабінець ЛС, Редьква ОВ, Сасик ГМ. Програма комплексної реабілітації хворих на цукровий діабет із застосуванням голкорексотерапії. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2018;15-16(436-437):18-9.

19. Бабінець ЛС, Сасик ГМ, Земляк ОС. Оцінка ендотоксикозу при коморбідності хронічного панкреатиту та цукрового діабету. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «*Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці*»; 2018 груд 5; Київ. Київ; 2018, с. 6-7.

20. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Аналіз функціональної спроможності підшлункової залози при коморбідності хронічного панкреатиту з цукровим діабетом 2-го типу. *Сімейна медицина*. 2020;5-6(91-92):47-50.

21. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Антиоксидантний захист при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу в амбулаторній практиці. В: *Актуальні аспекти вищої медичної освіти за фахом «Загальна практика-сімейна медицина»* : навч.-наук. посіб. Бабінець ЛС, ред. Тернопіль : Осадца Ю. В. 2021;652:385-6.

22. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність комплексної програми реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. В: Матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф. присвяченої 165-річчю від дня народження І. Я. Горбачевського «*Здобутки клінічної та експериментальної медицини*»; 2019 черв 13; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 7.

23. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність питних мінеральних вод і акупресури у комплексній корекції клінічного перебігу коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу в умовах курорту Східниця. *Фітотерапія*. 2020;4:150-3.

24. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність Східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із цукровим діабетом. В: *Хронічний панкреатит і коморбідні стани* : наук.-метод. посіб. Бабінець ЛС, ред. Чугалі: Нат Агро; 2019, с. 249-54; 272.

25. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність Східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. *Вестник Клуба панкреатологов*. 2019;4:34-8.

26. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Застосування Східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2019;4(449):69.

27. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Застосування Східницьких питних мінеральних вод для корекції дисбіозу при хронічному панкреатиті у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2020 черв 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 7.

28. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Клінічні й патогенетичні аспекти застосування акупресури в комплексній реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Gastroenterologia*. 2020;54(3):140-5.

29. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Укр. терапевт. журн*. 2020;2:37-42.

30. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Реабілітаційні можливості оптимізації якості життя пацієнтів при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів»; 2020 жовт 8–9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 7-8.

31. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Стан ферментних і неферментних антиоксидантів при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу на етапі реабілітації. В: Зб. тез наук.-практ. конф. з міжнар. участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»; 2020 листоп 26–27; Київ. Київ: ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»; 2020, с. 96.

32. Бабінець ЛС, Шевченко НО, Сасик ГМ, Земляк СО. Дисліпідемія та чинники її прогресування при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету. *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2018;1(33):44-8.
33. Бабінець ЛС. Аналіз впливу різних етіологічних чинників на виникнення хронічного панкреатиту. *Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту*. 2013;7(2/1):444-5.
34. Бабінець ЛС. Цукровий діабет 2-го типу: положення європейських протоколів щодо лікування і співпраці з пацієнтом у первинній медичній практиці. *Укр. терапевт. журн.* 2020;3:46-51.
35. Бабінець ЛС, Пінкевич ОЯ. Класична акупунктура та цзю-терапія в комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Вісник наукових досліджень*. 2009;2(55):9-11.
36. Барна ОМ, Аліфер ОО, Новицька АМ, Корост ЯВ. Оцінка якості життя у пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями. *Ліки України*. 2015;4:9-12.
37. Бойко ВВ, Песоцький ОМ, Кулик ІА, Павличенко СА, Шадрін ОВ, Шевченко ОМ, та ін. Окисний стрес при хронічному рецидивуючому панкреатиті. *Харківська хірургічна школа*. 2013;4:92-5.
38. Бойко ВВ, Песоцький ОМ, Кулик ІА. Порухення зовнішньосекреторної та ендокринної функції підшлункової залози при хронічному панкреатиті. *Медицина сьогодні і завтра*. 2012;(3/4):145-8.
39. Будрейко ОА. Навчання самоконтролю цукрового діабету як фактор підвищення ефективності лікування захворювання у дітей. *Международ. журн. педиатр. акуш. и гинекол.* 2015;8(1):19.
40. Буклис ЗР. Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения. *Клинич. перспективи гастроентерологии, гепатологии*. 2004;2:10-5.
41. Вайнилович ЕГ, Лущик МЛ, Данилова МЛ, Данилова ЛИ. Влияние амбулаторной программы интенсивного обучения пациентов с сахарным диабетом на качество. *Здравоохранение*. 2014;11:6-10.

42. Винокурова ЛВ. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите : автореф. дисс. д-ра мед. наук : 14.00.47. Москва; 2009. 24 с.
43. ВООЗ. Глобальный доклад по диабету. 2016. Режим доступа: www.who.int/diabetes/global-report.
44. Гаваа Л. Традиционные и современные аспекты восточной медицины. Москва: Московские учебники и картолитография; 2000. 400 с.
45. Горовиц ЗС, Токарева ЕВ, Хлинова ОВ, Желобов ВГ, Елькин ВД. Комплексная оценка состояния микробиоценоза кишечника у больных хроническим панкреатитом. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013;4:73-6.
46. Гравіровська НГ, Макарчук ВА. Показники оксидативного стресу та стан екзокринної функції підшлункової залози при ускладненому панкреатиті. *Гастроентерологія*. 2012;46:88-102.
47. Гриб ВА. Якість життя хворих на цукровий діабет 2-го типу, ускладнений поліневропатією. *Український вісник психоневрології*. 2013;21(3):13-9.
48. Грузева ТС, Талієнко ЛІ. Сучасні медико-соціальні аспекти проблеми раціонального харчування в Україні. *Східноєвроп. журн. громад. здоров'я*. 2015;1:107-8.
49. Губергиц НБ, Христинич ТМ. Клическая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь»; 2013. 236 с.
50. Губергриц НБ, Беяева НВ, Клочков АЕ, Фоменко ПГ. Хронический панкреатит: работа над ошибками. *Суч. гастроентерологія*. 2015;3:97-104.
51. Джигоев ИГ, Скупневский СВ, Батагова ФЭ, Ремизов ОВ, Кабоева БН. Влияние гидрокарбонатной углекисло-хлоридно-натриевой воды на функции печени при экспериментальном токсическом гепатите. *Совр. пробл. науки и образования*. 2018;4:25-31.
52. Ефремова ОА, Болховитина ОА. Хронический панкреатит: учеб.-метод. пособ. Белгород: БелГУ; 2016. 47 с.

53. Жукова ЛА, Гуламов АА, Кузнецов ЕВ. Самоконтроль и обучение как факторы, модифицирующие качество компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа с поражением нижних конечностей. *Медицинский совет*. 2015;4:88-91.

54. Законодавство України. Критерії встановлення ступеня стійкої втрати професійної працездатності у відсотках працівникам, яким заподіяно ушкодження здоров'я, пов'язане з виконанням трудових обов'язків. 2020. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/go/z1388-12>.

55. Захарчук УМ, Бабінець ЛС, Складанюк ЛІ, Рябокони СС, Сивирин ІО, Войцехівська ТВ. Шкала SF-36 для оцінки впливу цукрового діабету на якість життя хворих на хронічний панкреатит. *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2014;1:157.

56. Зуев КА, Когут ДГ. Новые возможности профилактики сахарного диабета 2-го типа. *Міжнар. ендокринолог. журн.* 2013;6:29-36.

57. Ивашкин ВТ, Шифрин ОС, Соколина ИА, Леонович АЕ, Ашитко МА, Лемина ТЛ. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение. *Рос. журнал гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2006;16(4):32-7.

58. Клигуленко ЕН Зозуля ОА. Человеческий сывороточный альбумин (прошлое и будущее). *Медицина неотложных состояний*. 2017;5:26-30. DOI: 10.22141/2224-0586.5.84.2017.109356.

59. Кравчун НА, Ильина ИМ. Концепция профилактики сахарного диабета 2-го типа: время действовать. *Міжнар. ендокринолог. журн.* 2013;6:37-40.

60. Кучерявый ЮА, Москалева АБ, Свиридова АВ. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2012;7:10-6.

61. Кучерявый ЮА. Особенности микронутриентного статуса пациентов с хроническим панкреатитом. *Фарматека*. 2015;2:31-8.

62. Левит Ш, Филиппов ЮИ, Горельшев АС. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию. *Сахарный диабет*. 2013;1(58):91-102.

63. Мала гірнича енциклопедія: у 3 т. В: Білецький ВС, ред. Донецьк:

Східний видавничий дім; 2013. III. 644 с.

64. Матюха ЛФ, Смаль БО. Навчання пацієнтів як невід'ємна складова комплексного підходу у лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. *Сімейна медицина*. 2019;3(83):26-30.

65. Матюха ЛФ, Титова ТА, Бухановська ТМ, Смаль БО. Український досвід медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом. *Wiad. Lek. (Warsaw, Poland: 1960)*. 2016;69(3 cz. 2):465-70.

66. Мачерет ЕЛ, Коркушко АО. Основы электро- и акупунктуры. Київ: Здоров'я; 1993. 390 с.

67. Меринова НИ, Козлова НМ, Колесниченко ЛС. Перекисное окисление липидов и антиоксидантный статус в патогенезе хронического панкреатита. *Сиб. мед. журн.* 2012;3:17-20.

68. Мингазова СК. Профиль иммуноферментов воспаления у больных хроническим панкреатитом. *Фундам. исследования*. 2014;4:310-3.

69. Михайлова ЕА, Демченко ОА. Психологическая концепция реабилитации детей с сахарным диабетом. *Пробл. екологічної та медичної генетики і клініч. імунології*. 2010;4(100):433-9.

70. Містерство охорони здоров'я України. Всесвітній день боротьби з діабетом: що треба знати про хворобу. Київ; 2020. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/health/vsesvitnij-den-borotbi-z-diabetom-scho-treba-znati-pro-hvorobu>.

71. МКБ 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Режим доступу: <http://mkb-10.com/index.php?pid=5325>.

72. Никберг И. Медицинский самоконтроль и образ жизни больного сахарным диабетом. Донецк: Изд-ль Заславский А.Ю.; 2012, с. 9-10.

73. Осипенко МФ, Бордин ДС, Бикбулатова ЕА. Доказательная база применения лекарственных препаратов в лечении хронического панкреатита. *Поликлиника*. 2015;4:2-4.

74. Охлобистин АВ. Препараты пищеварительных ферментов: основные группы и показания к применению. *Consilium medicum*. 2013;2:8-9.

75. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Показники ефективності диспансерного нагляду хворих з поєднанням хронічного панкреатиту і артеріальної гіпертензії. *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2017;2:145-6.

76. Передерій ВГ, Ткач СМ. Основи внутрішньої медицини: у 3 т. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи. Вінниця: Нова книга; 2009. Т. 1. 636 с.

77. Петров АВ, Суворова АА, Суворова ЛА, Стронгин ЛГ, Логутова ДВ, Глебов СП. Практика самоконтроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по результатам работы областного мобильного диабетологического центра. *Сахарный диабет*. 2012;2:32-7.

78. Прилипко ЛБ, Архій ЕЙ. Копрологічне дослідження у діагностиці хронічного панкреатиту в клінічній практиці. В: Матеріали XVI міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 2019 берез 28–29; Харків. Харків: ХНУ ім. В. Н. Каразіна; 2019, с. 205-6.

79. Прилипко ЛБ. Клініко-патогенетичні особливості хронічного панкреатиту: залежність зовнішньосекреторної недостатності від вираженості запальної відповіді організму. *Проблеми клін. педіатрії*. 2017;(1-2):41-4.

80. Прудіус ПГ. Досвід роботи школи хворих на цукровий діабет у Вінницькому обласному клінічному високоспеціалізованому ендокринологічному центрі. *Міжнар. ендокринол. журн*. 2015;5:123-5.

81. Решетилів ЮІ, Колкіна ВЯ. Гиперлипидемический панкреатит. *Буковин. мед. вісн*. 2011;15(2):238-40.

82. Ройтберг ГЕ, Струтынский АВ. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учеб. пособ. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. 637 с.

83. Русин ВІ, Сирчак ЕС, Филип СС, Серветник ПФ. Роль α -1-антитрипсина в формуванні хронічного панкреатита і його ускладнень. *Новости хирургии*. 2016;4:355-60. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.4.355.

84. Светлова ОВ, Гурьева ИВ. Новый уровень технологий – новый уровень самоконтроля в управлении сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2015;7:48-50.
85. Скворцов ВВ, Тумаренко АВ, Халилова УА. Обострение панкреатита: диагностика и лечение. *Мед. алфавит*. 2017;1(9):50-5.
86. Склярів ЄЯ, Курляк НВ, Половинко НФ. Інформативність клініко-лабораторних та ультразвукових показників на амбулаторно-поліклінічному етапі діагностики хронічного панкреатиту. *Мед. гідрологія та реабілітація*. 2011;9(1):8-11.
87. Сулейманова АД, Любина ЕН. Роль минеральных веществ в регуляции процессов свободнорадикального окисления в организме. *Actualscience*. 2016;2(1):7-8.
88. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів. В: Мостовий ЮМ, ред. 19-те вид. доп. і перероб. Вінниця, 2019. 1011 с.
89. Ткач СМ. Практические подходы к диагностике хронического панкреатита. *Сучасна гастроентерологія*. 2013;1:136-46.
90. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2-го типу. Київ: ДП «Державний експертний центр МОЗ України»; 2012. 118 с.
91. Ферфецька КВ. Клінічні особливості хронічного панкреатиту поєданого з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. *Буковин. мед. вісник*. 2016;20(1):170-2.
92. Формування мінеральних вод України: монографія. В: Шестопалова ВМ, ред. Київ: Наукова Думка; 2009. 311 с.
93. Фролков ВК, Бобровницький ІП, Балакин СА, Данилов ОИ. Энтероинсулярная ось, метаболический синдром и минеральные воды. В: Десятый Всерос. форум «Здравница 2010»; 2010 май 21; Москва. Москва; 2010, с. 161-2.
94. Хижняк ОО, Барабаш НЕ, Тихонова ТМ. Роль системы обучения в формировании активной мотивации к самоконтролю у больных сахарным диабетом. *Міжнар. ендокринолог. журн*. 2014;5:116-20.

95. Хільчевський ВК, Осадчий ВІ, Курило СМ. Основи гідрохімії. Київ: Ніка-Центр; 2012. 312 с.
96. Христич ТН. Липидный спектр крови при хроническом панкреатите и коморбидности с ишемической болезнью сердца: возможности коррекции. *Гастрознтерология*. 2014;3:56-63.
97. Христич ТН. Персистенция хронической воспалительной реакции, ее роль в развитии хронического панкреатита, ожирения и рака поджелудочной железы. *Лікарська справа*. 2014;11:3-8.
98. Христич ТМ, Гонцарюк ДО. Коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця: загальні етіологічні та патогенетичні ланки розвитку й особливості. *Здоров'я України*. 2018;4:34-7. Режим доступу: <http://health-ua.com/article/40060-komorbdnst-hronchnogo-pankreatitu-z-shemchnoyu-hvoroboyu-sertcyu-zagaln-et>.
99. Центр медичної статистики МОЗ України. Медичні кадри та мережа закладів охорони здоров'я системи МОЗ України за 2017–2018 роки. Київ; 2019. Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVIII.html>.
100. Черных ВФ, Здыбский ВИ, Климович ЛВ. Акупунктура и гомеосиниатрия в клинической практике: пособ. для врачей. Харьков: Золотые страницы; 2012. 102 с.
101. Чумак СА. Терапевтичне навчання і самоконтроль як провідна ланка в лікуванні цукрового діабету 1-го типу у дітей. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2012;1:35-8.
102. Шевченко БФ, Бабий АМ, Татарчук ОМ, Макаруч ВА, Петишко ОП. Неинвазивная оценка фиброзной трансформации и активности воспаления поджелудочной железы при хроническом панкреатите. *Новости хирургии*. 2015;3:275-85.
103. Шепелев АП, Шовкун ЛА. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии. Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО; 2012. 363 с.
104. Шимонько І. Трускавець і Східниця. Курорти передгір'я Карпат. Дрогобич: видавець Святослав Сурма; 2009. 260 с.

105. Шнорренбергер КК. Специальные техники акупунктуры и прижигания. Изд.: Профит Стайл; 2018. 314 с.
106. Якість життя та прихильність до лікування в клініці внутрішніх хвороб: навч. посіб. В: Кривенко ВІ, Качан ІС, Пахомова СІ, Федорова ОП, Колесник МЮ, Непрядкіна ІВ, Гріненко ТЮ, уклад. Запоріжжя; 2015. 80 с.
107. Al Slamah T, Nicholl B, Alslail F, Melville C. Self-management of type 2 diabetes in gulf cooperation council countries: a systematic review. *PLoS One*. 2017;12(12):0189160. DOI: 10.1371/journal.pone.0189160.
108. Altman D. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall; 2020.
109. An effective model of diabetes care and education: revising the AADE7 Self-Care Behaviors®. *Diabetes Educ*. 2020;46(2):139-60. DOI: 10.1177/0145721719894903.
110. Arakawa Y. Trace elements maintaining the vital functions. *Nihon Rinsho*. 2016;74(7):1058-65.
111. Arnich N, Sirot V, Riviere G, Jean J, Noel L, Guerin T, et al. Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the 2nd French Total Diet Study. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(7):2432-49. DOI: 10.1016/j.fct.2012.04.016.
112. 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. (Warsaw, Poland: 1960)*. 2020; 73(10):2238-40.
113. Babinets LS, Sasyk HM, Halabitska IM, Mykuliak VR. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice. *Balneologia*. 2021;1:12-5.
114. Babinets LS, Shevchenko NA, Sasyk HM, Zemlyak OS. Research of lipid exchange diffusion of medium-age patients with chronic pancreatitis with diabetes mellitus. *J Educ Health Sport*. 2017;7(11):309-18.
115. Battista M, Labonté M, Ménard J, Jean-Denis F, Houde G, Ardilouze J, Perron P. Dietitian-coached management in combination with annual endocrinologist

follow up improves global metabolic and cardiovascular health in diabetic participants after 24 months. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012;37(4):610-20.

116. Baumer Y, McCurdy S, Weatherby TM, Mehta NN, Halbherr S, Halbherr P, et al. Hyperlipidemia-induced cholesterol crystal production by endothelial cells promotes atherogenesis. *Nat Commun*. 2017;8(1):1129. DOI: 10.1038/s41467-017-01186-z.

117. Bellin MD, Whitcomb DC, Abberbock J, Sherman S, Sandhu BS, Gardner TB, et al. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1457-65.

118. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;136(1):149-59.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.028.

119. Bhardwaj P, Thareja S, Prakash S, Saraya A. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis. *Trop Gastroenterol*. 2004;25(2):69-72.

120. Bhardwaj P, Yadav RK. Chronic pancreatitis: role of oxidative stress and antioxidants. *Free Radic Res*. 2013;47(11):941-9. DOI: 10.3109/10715762.2013.804624.

121. Bhattacharjee A, Prasad SK, Pal S, Maji B, Syamal AK, Mukherjee S. Synergistic protective effect of folic acid and vitamin B12 against nicotine-induced oxidative stress and apoptosis in pancreatic islets of the rat. *Pharm Biol*. 2016;54(3):433-44. DOI: 10.3109/13880209.2015.1043561.

122. Bian Y, Wang L, Chen C, Lu JP, Fan JB, Chen SY, et al. Quantification of pancreatic exocrine function of chronic pancreatitis with secretin-enhanced MRCP. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):7177-82. DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7177.

123. Bitton S, Pettei MJ. Exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatr Rev*. 2016;37(2):85-7. DOI: 10.1542/pir.2015-0084.

124. Bouwense SA, De Vries M, Schreuder LT, Olesen SS, Frokjaer JB, Drewes AM, et al. Systematic mechanism-orientated approach to chronic pancreatitis

pain. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 7;21(1):47-59. DOI: 10.3748/wjg.v21.il.47.

125. Bragg DA, Walling A. Metabolic syndrome: hyperlipidemia. *FP Essent*. 2015;435:17-23.

126. Buehler MW, Martignoni ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:93. DOI: 10.1186/1471-230X-9-93.

127. Cai GH, Huang J, Zhao Y, Chen J, Wu HH, Dong YL, et al. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2013;16(6):521-32.

128. Capurso G, Archibugi L, Stigliano S, Delle Fave G. Epidemiology, clinical features and treatment of chronic pancreatitis: current knowledge and future perspectives. *Recenti Prog Med*. 2016;107(6):328-36. DOI: 10.1701/2296.24696.

129. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129-139. DOI: 10.2147/CEG.S168266.

130. Chrvala C, Sherr D, Lipman R. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns*. 2016;99(6):926-43. DOI: 10.1016/j.pec.2015.11.003.

131. Cote GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(3):266-73. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.015.

132. Cotie L, Prince S, Elliot C, Ziss M, McDonnell L, Mullen K, et al. The effectiveness of eHealth interventions on physical activity and measures of obesity among working-age women: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2018;19(10):1340-58. DOI: 10.1111/obr.12700.

133. Cullen JJ, Mitros FA, Oberley LW. Expression of antioxidant enzymes in diseases of the human pancreas: another link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas*. 2003;26(1):23-7.

134. Cunningham A, Crittendon D, White N, Mills G, Diaz V, LaNoue M. The effect of diabetes self-management education on HbA1c and quality of life in

African-Americans: a systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):367. DOI: 10.1186/s12913-018-3186-7.

135. De la Iglesia D, Vallejo-Sendra N, Lopez-Lopez A, Iglesias-Garcia J, Lariho-Noia J, Nieto-Garcia L, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: a prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):277-83. DOI: 10.1111/jgh.14460.

136. De-Las-Heras-Castano G. The study of chronic pancreatitis epidemiology - the big challenge. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106(4):237-8.

137. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2016;45(2):241-7. DOI:10.1097/MPA.0000000000000434.

138. Diabeteseducator.org. 2020. Access mode: <https://www.diabeteseducator.org/docs/default-source/practice/Entrepreneurial-DE/reimbursement-tips-2009.pdf?sfvrsn=0>.

139. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(5):523-31. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283567dea.

140. Dítě P, Novotný I, Nechutová H, Trna J. Chronic pancreatitis - classification, diagnosis and therapy. *Rozhl Chir.* 2012;91(12):684-91.

141. Dominguez Munoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):233-41. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.008.

142. Dominguez-Munoz JE, Lucendo A, Carballo LF, Iglesias-Garcia J, Tenias JM. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106(4):239-45.

143. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(Suppl 2):12-6. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x.

144. Doostfateme M, Taghi Ayatollah S, Jafari P. Power and sample size calculations in clinical trials with patient-reported outcomes under equal and unequal group sizes based on graded response model: a simulation study. *Value Health.* 2016;19(5):639-647. DOI: 10.1016/j.jval.2016.03.1857.

145. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(5):720-31. DOI: 10.1016/j.pan.2017.07.006.
146. Eprovide.mapi-trust.org. ePROVIDE™ - online support for clinical outcome assessments. 2020. Access mode: <https://eprovide.mapi-trust.org>.
147. Fang M. Trends in diabetes management among US adults: 1999-2016. *J Gen Internal Med*. 2020;35(5):1427-34. DOI: 10.1007/s11606-019-05587-2.
148. Ferguson S, Swan M, Smaldone A. Does diabetes self-management education in conjunction with primary care improve glycemic control in Hispanic patients? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Educ*. 2015;41(4):472-84. DOI: 10.1177/0145721715584404.
149. Fiiebl HS. Biliary pancreatitis: remove gallbladder immediately. *MMW Fortschr Med*. 2015;157(20):40.
150. Fitzgerald J, Funnell M, Anderson R, Nwankwo R, Stansfield R, Piatt G. Validation of the revised brief diabetes knowledge test (DKT2). *Diabetes Educ*. 2016;42(2):178-87.
151. Fu H, McMahon S, Gross C, Adam T, Wyman J. Usability and clinical efficacy of diabetes mobile applications for adults with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017;131:70-81. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.06.016.
152. Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Zinc/copper ratio: a predictor of pancreatic function in chronic pancreatitis? *Trop Gastroenterol*. 2016;37(1):19-26.
153. Gorter KJ, Wens J, Khunti K, Claramunt XC, Topsever P, Drivsholm T, et al. The European EUCCLID pilot study on care and complications in an unselected sample of people with type 2 diabetes in primary care. *Prim Care Diabetes*. 2010;4:17-23.
154. Greer JB, Thrower E, Yadav D. Epidemiologic and mechanistic associations between smoking and pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015;13(3):332-46. DOI: 10.1007/s11938-015-0056-9.

155. Grigsby B, Rodriguez-Rilo H, Khan K. Antioxidants and chronic pancreatitis: theory of oxidative stress and trials of antioxidant therapy. *Dig Dis Sci*. 2012;57(4):835-41. DOI: 10.1007/s10620-012-2037-3.
156. Gutierrez A, Fortmann A, Savin K, Clark T, Gallo L. Effectiveness of diabetes self-management education programs for US latinos at improving emotional distress: a systematic review. *Diabetes Educ*. 2018;45(1):13-33. DOI: 10.1177/0145721718819451.
157. Guyan PM, Uden S, Braganza JM. Heightened free radical activity in pancreatitis. *Free Radic Biol Med*. 1990;8(4):347-54. DOI: 10.1016/0891-5849(90)90100-w.
158. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(5):395-9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000195.
159. Hanlon P, Yeoman L, Gibson L, Esiovwa R, Williamson A, Mair F, Lowrie R. A systematic review of interventions by healthcare professionals to improve management of non-communicable diseases and communicable diseases requiring long-term care in adults who are homeless. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020161. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020161.
160. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015;13(3):347-53. DOI: 10.1007/s11938-015-0057-8.
161. Hildebrand J, Billimek J, Lee J, Sorkin D, Olshansky E, Clancy S, Evangelista L. Effect of diabetes self-management education on glycemic control in Latino adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Patient Educ. Couns*. 2020;103(2):266-75. DOI: 10.1016/j.pec.2019.09.009.
162. Hirano K, Saito T, Mizuno S, Tada M, Sasahira N, Isayama H, et al. Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Gut Liver*. 2014;8(5):563-8. DOI: 10.5009/gnl13366.
163. Horlenko O, Arkhij E, Prylypko L, Moskal O, Derbak M, Halay B. “Lipid triad” in patients with chronic pancreatitis in combination with arterial hypertension. *Arch Dis Childhood*. 2019;104(Suppl 3):291-2. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.684.

164. Horlenko O, Moscal O, Arhiy E, Prylypko L, Derbak M, Halay B. Inflammatory response in chronic pancreatitis patients with exocrine insufficiency and ways correction. *Eur J Pediatr*. 2017;176(1445-558):1487-8.
165. IDF diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. 150 p.
166. Issa Y, Bruno MJ, Bakker OJ, Besselink MG, Schepers NJ, Van Santvoort HC, et al. Treatment options for chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(9):556-64. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.74.
167. Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, et al. Evidencebased clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(2):85-92. DOI: 10.1007/s00535-015-1149-x.
168. Itu.int. Measuring digital development: Facts and figures 2019. 2020. Access mode: <https://www.itu.int/en/itu-d/statistics/pages/facts/default.aspx>.
169. Joiner K, Nam S, Whittemore R. Lifestyle interventions based on the diabetes prevention program delivered via eHealth: a systematic review and meta-analysis. *Prev Medicine*. 2017;100:194-207. DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.04.033.
170. Jupp J, Fine D, Johnson CD. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):219-31. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.005.
171. Kempeneers MA, Besselink MG, Issa Y, Van Hooft JE, Van Goor H, Bruno MJ, et al. Multidisciplinary treatment of chronic pancreatitis: an overview of current step-up approach and new options. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2017;161:D1454.
172. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(5):374-82. DOI:10.1097/MOG.0000000000000386.
173. Kirkwood B, Sterne J, Kirkwood B. Essential medical statistics. Malden, Mass.: Blackwell Science; 2013.
174. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17060. DOI: 10.1038/nrdp.2017.60.
175. Kongstad M, Valentiner L, Ried-Larsen M, Walker K, Juhl C, Langberg H. Effectiveness of remote feedback on physical activity in persons with type 2

diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Telemed Telecare*. 2017;25(1):26-34. DOI: 10.1177/1357633X17733772.

176. Kothari D, Ketwaroo G, Freedman SD, Sheth SG. The impact of risk factors of chronic pancreatitis on secretin pancreatic function testing: results of a 20-year study. *Pancreas*. 2017;46(7):887-90. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000871.

177. Krechler T, Kocna P, Vanickova Z, Svestka T, Lukas M, Dosedel J, et al. Faecal elastase-1 - its use in diagnosis of chronic pancreatitis. *Cas Lek Cesk*. 2006;145(6):480-3.

178. Law R, Lopez R, Costanzo A, Parsi MA, Stevens T. Endoscopic pancreatic function test using combined secretin and cholecystokinin stimulation for the evaluation of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(4):764-8. DOI: 10.1016/j.gie.2011.11.011.

179. Lederle FA, Bloomfield HE. Hypertriglyceridemia and pancreatitis - new evidence that less is more. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):744-5. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.0602.

180. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(7):405-15. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.91.

181. Levy P, Dominguez-Munoz E, Imrie C, Lohr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(5):345-54. DOI: 10.1177/2050640614548208.

182. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1702-12. DOI: 10.1007/s10620-017-4602-2.

183. Li JN, Lai YM, Qian JM, Guo T, Lil H, Tang XY. Trends in etiologies of chronic pancreatitis within 20 years: analysis of 636 cases. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(21):3556-9.

184. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2018;42(Suppl 1):S46-S60. DOI: 10.2337/dc19-S005.

185. Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, Castineiras-Alvarino M, Nieto-Garcia L, Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012;12:305-10. DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.006.
186. Lohr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(2):79-83. DOI: 10.1177/2050640613476500.
187. Luth S, Teyssen S, Forssmann K, Kolbel C, Krummenauer F, Singer MV. Fecal elastase-1 determination: “gold standard” of indirect pancreatic function tests? *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(10):1092-9. DOI: 10.1080/003655201750422729.
188. Madzak A, Olesen SS, Haldorsen IS, Drewes AM, Frokjer JB. Secretin-stimulated MR1 characterization of pancreatic morphology and function in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(2):228-36. DOI: 10.1016/j.pan.2017.01.009.
189. Maislos M, Weisman D. Multidisciplinary approach to patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus: a prospective, randomized study. *Acta Diabetologica*. 2014;41(2):44-8. DOI: 10.1007/s00592-004-0143-1.
190. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016;387(10031):1957-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0.
191. Malik AM. Biliary pancreatitis. Deadly threat to the elderly. Is it a real threat? *Int J Health Sci (Qassim)*. 2015;9(1):35-9. DOI: 10.12816/0024681.
192. Marin S, Pardo O, Bagueña R, Font G, Yusa V. Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the region of Valencia, Spain: a total diet study. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2017;34(2):228-40. DOI: 10.1080/19440049.2016.1268273.
193. Marinov V, Gaidarski R, Draganov K. Some aspects of the etiology and the pathogenesis of chronic pancreatitis. *Khirurgiiia*. 2011;1:12-21.
194. Martenstyn JA, Touyz S, Maguire S. Impact of weight loss interventions on patient-reported outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review. *J Eat Disord*. 2021;9(1):19. DOI: 10.1186/s40337-021-00375-y.
195. Martinez-Moneo E, Stigliano S, Hedstrom A, Kaczka A, Malvik M,

Waldthaler A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16(6):988-94. DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.008.

196. Masamune A, Kume K, Shimosegawa T. Sex and age differences in alcoholic pancreatitis in Japan: a multicenter nationwide survey. *Pancreas*. 2013;42(4):578-83. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31827a02bc.

197. McBain H, Mulligan K, Haddad M, Flood C, Jones J, Simpson A. Self-management interventions for type 2 diabetes in adult people with severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011361.

198. Meier JJ, Menge BA, Breuer TG, Müller CA, Tannapfel A, Uhl W, Schmidt WE, Schrader H. Functional assessment of pancreatic b-cell area in humans. *Diabetes*. 2009;58(7):1595-603. DOI: 10.2337/db08-1611.

199. Melitas C, Meiselman M. Metabolic pancreatitis: pancreatic steatosis, hypertriglyceridemia, and associated chronic pancreatitis in 3 patients with metabolic syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2018;12(2):331-6. DOI: 10.1159/000490042.

200. Mikhael E, Hassali M, Hussain S. Effectiveness of diabetes self-management educational programs for type 2 diabetes mellitus patients in Middle East Countries: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:117-38. DOI: 10.2147/DMSO.S232958.

201. Murray E, Sweeting M, Dack C, Pal K, Modrow K, Hudda M, et al. Web-based self-management support for people with type 2 diabetes (HeLP-Diabetes): randomised controlled trial in English primary care. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016009. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016009.

202. Nagaoka Y, Takanashi K, Minami S, Sasaki N, Nishihori Y, Takayanagi N, et al. Malabsorption syndrome due to chronic pancreatitis resulting in severe zinc deficiency. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2002;91(1):453-5. DOI: 10.2169/naika.91.453.

203. Nandhakumar N, Green MR. Interpretations: how to use faecal elastase testing. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010;95(4):19-23. DOI: 10.1136/adc.2009.174359.

204. Navarro-Alarcon M, López-G de la Serrana H, Perez-Valero V, Lopez-

Martinez C. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci Total Environ.* 1999;228(1):79-85. DOI: 10.1016/s0048-9697(99)00034-0.

205. Nhmrc.gov.au. Clinical Practice Guidelines for the management of overweight and obesity. NHMRC; 2020. Access mode: <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/clinical-practice-guidelines-management-overweight-and-obesity>.

206. Nowihska P, Kasacka I. Changes in the pancreas caused by different types of hypertension. *Acta Biochim Pol.* 2017;64(4):591-5. DOI: 10.18388/abp.2017_1504.

207. Oehler G. Diagnosis and classification of hyperlipoproteinemias in the practice. *ZFA.* 1977;53(12):670-3.

208. Onizuka S, Ito M, Sekine I, Tsunoda T, Eto T. Spontaneous pancreatitis in spontaneously hypertensive rats. *Pancreas.* 1994;9(1):54-61.

209. Park SM, Lee HS, Kim SY, Ahn JH, Kim JH, Koo JS, et al. Clinical characteristics of chronic pancreatitis according to the history of pancreatitis. *Korean J Gastroenterol.* 2009;53(4):239-45.

210. Park WG. Clinical chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2016;32(5):415-21. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000293.

211. Pezzilli R. Pain in chronic pancreatitis: from the bench to the bedside. *JOP.* 2012;13:245-6.

212. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *FLOORes.* 2018;7:pII:F1000 Faculty Rev-607. DOI: 10.12688/flooresearch.12852.1.

213. Pimazoni-Netto A, Rodbard D, Zanella EM. Rapid improvement of glycemic control in type 2 diabetes using weekly intensive multifactorial interventions: structured glucose monitoring, patient education, and adjustment of therapy - a randomized controlled trial. *Diabetes Tech Ther.* 2011;13(10):997-1004.

214. Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, Frokjaer JB, Drewes AM. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7282-91. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7282.

215. Powers M, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell M, Hess Fischl A, et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(8):1323-34. DOI: 10.1016/j.jand.2015.05.012.
216. Pujahari AK. Chronic pancreatitis: a review. *Indian J Surg*. 2015;77(Suppl 3):1348-58. DOI: 10.1007/s12262-015-1221-z.
217. Rajesh G, Girish BN, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Diet, nutrient deficiency and chronic pancreatitis. *Trop Gastroenterol*. 2013;34(2):68-73.
218. Rajesh G, Kumar H, Menon S, Balakrishnan V. Pancreatitis in the setting of the metabolic syndrome. *Indian J Gastroenterol*. 2012;31(2):79-82. DOI: 10.1007/s12664-012-0172-6.
219. Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, Rajkumar JS, Bapaye A, Kini D, et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(2): 133-9. DOI:10.1016/j.pan.2013.01.009.
220. Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1745-50. DOI: 10.1007/s10620-017-4518-x.
221. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(6):441-8. DOI: 10.1007/s12328-018-0881-1.
222. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012;379(9822):1256-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
223. Riemenschneider H, Saha S, van den Broucke S, Maindal H, Doyle G, Levin-Zamir D, et al. State of diabetes self-management education in the European Union member states and Non-EU countries: the diabetes literacy project. *J Diabet Res*. 2018:1467171. DOI: 10.1155/2018/1467171.
224. Robles L, Vaziri ND, Ichii H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of pancreatitis: effect of antioxidant therapy. *Pancreat Disord Ther*. 2013;3(1):112.
225. Rose P, Fraine E, Hunt LP, Acheson DW, Braganza JM. Dietary

antioxidants and chronic pancreatitis. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1986;40(2):151-64.

226. Rotstein OD. Circulating cytokines in predicting development of severe acute pancreatitis. *Crit Care.* 2014;18(5):575. DOI: 10.1186/s13054-014-0575-0.

227. Rupasinghe SN, Siriwardena AK. Long-term outcome of patients with chronic pancreatitis treated with micronutrient antioxidant therapy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16(2):209-14. DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60128-5.

228. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses. *EBioMedicine.* 2015;2(12):1996-2002. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.023.

229. Sanyal C, Stolee P, Juzwishin D, Huserea D. Economic evaluations of eHealth technologies: a systematic review. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198112. DOI: 10.1371/journal.pone.0198112.

230. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(3): 195-203. DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.

231. Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol.* 2007;42(2): 101-19.

232. Schrader H, Menge BA, Zeidler C, Ritter PR, Tannapfel A, Uhl W, Schmidt WE, Meier JJ. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. *Diabetologia;* 2019;53(6):1062-9. DOI: 10.1007/s00125-010-1705-0.

233. Shah MH, Roshan R, Desai R, Kadam SS. Neonatal hyperlipidemia with pancreatitis: Novel gene mutation of lipoprotein lipase. *J Postgrad Med.* 2018;64(4):247-9. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_73117.

234. Sikkens EC, Cahen DL, Van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatology.* 2012;12(1):71-3. DOI: 10.1016/j.pan.2011.12.010.

235. Silva Rde B, Ramalho FS, Ramalho LZ. The effect of anti-hypertensive drugs on the obstructive pancreatitis in rats. *Acta Cir Bras.* 2010;25(5):396-400.

236. Simmons D, Wenzel H, Zgibor J. Integrated diabetes care. Switzerland: Springer; 2016.
237. Simonsen N, Koponen A, Suominen S. Patients' assessment of chronic illness care: a validation study among patients with type 2 diabetes in Finland. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):412. DOI: 10.1186/s12913-018-3206-7.
238. Simonson W. Update on statin drugs for lipid disorders. *Geriatr Nurs*. 2018;39(3):350-1. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2018.04.016.
239. Singhvi A, Yadav D. Myths and realities about alcohol and smoking in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):355-61. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000466.
240. Sri Manjari K, Nallari P, Vidyasagar A, Jyothy A, Venkateshwari A. Plasma TGF- β 1, MMP-1 and MMP-3 levels in chronic pancreatitis. *Indian J Clin Biochem*. 2012;27(2):152-6. DOI: 10.1007/s12291-011-0167-6.
241. Static.diabetesaustralia.com.au. 2020. Access mode: <http://static.diabetesaustralia.com.au/s/fileassets/diabetes-australia/659c89a3-dcc2-4a2e-86e5-cc1d09956c60.pdf>.
242. Stone M, Charpentier G, Doggen K, Kuss O, Lindblad U, Kellner C, et al. Quality of care of people with type 2 diabetes in Eight European countries. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2628-38.
243. Tandon RK, Garg PK. Oxidative stress in chronic pancreatitis: pathophysiological relevance and management. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(10):2757-66. DOI: 10.1089/ars.2011.4115.
244. Turner R. Chronic pancreatitis: negotiating the complexities of diagnosis and management. *Aust Fam Physician*. 2015;44(10):718-22.
245. Van Gossum A, Closset P, Noel E, Cremer M, Neve J. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis. *Digestive Dis Sci*. 1996;41(6):1225-31. DOI: 10.1007/BF02088241.
246. Vaquero Raya EC. Chronic pancreatitis: beyond alcohol. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(8):577-84. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.03.002.
247. Viun T, Pasiashvili L. Pathogenetic links of the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease and their role in the formation of

complications. *Georgian Med News*. 2018;283:81-4.

248. Vonlaufen A, Wilson JS, Apte MV. Molecular mechanisms of pancreatitis: current opinion. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(9):1339-48. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05520.x.

249. Vrca Botica M. Rano otkrivanje šećerne bolesti tipa 2 u obiteljskoj medicini (Early Detection of Diabetes Type 2 in Family Medicine). In: Vrca Botica M, Pavlić Renar I, eds. *Šećerna bolest u odraslih (Diabetes in Adults)*. 1. Zagreb: Školska knjiga; 2012, pp. 30-9.

250. Vujasinovic M, Hedstrom A, Maisonneuve P, Valente R, Von Hom H, Lohr JM, et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(5):600-7. DOI: 10.3748/wjg.v25.i5.600.

251. Watanabe T, Kudo M, Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol*. 2017;10(2):283-98. DOI: 10.1038/mi.2016.101.

252. Whitcomb DC. Primer on precision medicine for complex chronic disorders. *Clin Trans Gastroenterol*. 2019;10(7):e00067. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000067.

253. Whitehouse C, Sharts-Hopko N, Smeltzer S, Horowitz D. Supporting transitions in care for older adults with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Res Gerontol Nurs*. 2017;11(2):71-81. DOI: 10.3928/19404921-20180223-02.

254. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2192-9. DOI: 10.1038/ajg.2011.328.

255. Yang D, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(5):396-403. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000377.

256. Yang XO, Li JN, Qian JM. The role of fecal elastase-1 in pancreatic diseases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2006;45(4):285-8.

257. Yu JH, Kim H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(46):17324-9. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17324.

258. Zafrir B, Saliba W, Jubran A, Hijazi R, Shapira C. Severe hypertriglyceridemia - related pancreatitis: characteristics and predictors of

recurrence. *Pancreas*. 2019;48(2):182-6. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001235.

259. Zhang P, Hire D, Espeland M, Knowler W, Thomas S, Tsai A, Glick H. Impact of intensive lifestyle intervention on preference-based quality of life in type 2 diabetes: Results from the Look AHEAD trial. *Obesity. (Silver Spring)*. 2016;24(4):856-64. DOI: 10.1002/oby.21445.

260. Zhong Y, Zou R, Cao J, Peng M. Glutathione S-transferase M1 and glutathione S-transferase T1 genotype in chronic pancreatitis: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2015;43(1):9-16. DOI: 10.1177/0300060514549218.

ДОДАТОК А

Список

1. Babinets LS, Shevchenko NA, Sasyk NM, Zemlyak OS. Research of lipid exchange diffusion of medium-age patients with chronic pancreatitis with diabetes mellitus. *J Educ Health Sport*. 2017;11:309-18.
2. Бабінець ЛС, Редьква ОВ, Сасик ГМ. Ефективність рефлексотерапії у комплексній реабілітації хворих на цукровий діабет. *Сімейна медицина*. 2017;6(74):33-7.
3. Бабінець ЛС, Захарчук УМ, Підручна СР, Шевченко НО, Сасик ГМ, Земляк ОС, Адамів ГВ. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту у коморбідності із цукровим діабетом (калікреїн-кініновий дисбаланс і ендотоксикоз). *Сімейна медицина*. 2018;1(75):91-4.
4. Бабінець ЛС, Шевченко НО, Сасик ГМ, Земляк СО. Дисліпідемія та чинники її прогресування при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету. *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2018;1(33):44-9.
5. Бабінець ЛС, Палихата МВ, Сасик ГМ. Можливості комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит на етапі первинної медичної допомоги (огляд літератури). *Вестник Клуба панкреатологов*. 2018;2(39):4-11.
6. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність Східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. *Вестник Клуба панкреатологов*. 2019;4:34-8.
7. Babinets LS, Halabitska IM, Borovyk IO, Redkva OV, Sasyk NM. The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis. *Wiad Lek. (Warsaw, Poland: 1960)*. 2020; 73(10):2238-40.
8. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Укр. терапевт. журн*. 2020;2:37-42.

9. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Аналіз функціональної спроможності підшлункової залози при коморбідності хронічного панкреатиту з цукровим діабетом 2-го типу. Сімейна медицина. 2020;5-6(91-92):47-50.
10. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Клінічні й патогенетичні аспекти застосування акупресури в комплексній реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Gastroenterologia. 2020;54(3):140-5.
11. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність питних мінеральних вод і акупресури у комплексній корекції клінічного перебігу коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу. Фітотерапія. 2020;4:10-5.
12. Babinets LS, Sasyk HM, Halabitska IM, Mykuliak VR. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice. Acta Balneologia. 2021;1(163):33-7.
13. Бабінець ЛС, Редьква ОВ, Сасик ГМ. Програма комплексної реабілітації хворих на цукровий діабет із застосуванням голкорексфлексотерапії. Здоров'я України 21 сторіччя. 2018;15-16(436-437):18-9.
14. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Застосування східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. Здоров'я України 21 сторіччя. 2019;4(449):69.
15. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. В: Хронічний панкреатит і коморбідні стани: наук.-метод. посіб. Бабінець ЛС, ред. Чугалі: Нат Агро; 2019, с. 249-54; 272.
16. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Антиоксидантний захист при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу в амбулаторній практиці. В: Актуальні аспекти вищої медичної освіти за фахом «Загальна практика-сімейна медицина»: навч.-наук. посіб. Бабінець ЛС, ред. Тернопіль : Осадца Ю. В. 2021;652:385-6.

17. Бабінець ЛС, Сасик ГМ, Земляк ОС. Оцінка ендотоксикозу при коморбідності хронічного панкреатиту та цукрового діабету. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці»; 2018 груд 5; Київ. Київ; 2018, с. 6-7.

18. Бабінець ЛС, Кицай КЮ, Сасик ГМ, Грималюк НВ. Стан соматичного пулу білка як маркер трофологічного статусу при хронічному панкреатиті, поєднаному з ожирінням. Здобутки клініч. і експерим. медицини. 2018;2(34):235-7.

19. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність комплексної програми реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. В: Матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф. присвяченої 165-річчю від дня народження І. Я. Горбачевського «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2019 черв 13; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 7.

20. Бабінець ЛС, Земляк ОС, Сасик ГМ. Порушення калікреїн-кінінової системи у хворих з хронічним панкреатитом в коморбідності з цукровим діабетом. В: Papers of the 11th International Scientific Conference “Science progress in European countries: new concepts and modern solutions”; 2019 Dec 20; Stuttgart. Stuttgart, Germany; 2019, с. 328-32.

21. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Застосування Східницьких питних мінеральних вод для корекції дисбіозу при хронічному панкреатиті у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2020 черв 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 7.

22. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Реабілітаційні можливості оптимізації якості життя пацієнтів при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів»; 2020 жовт 8–9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 7-8.

23. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Стан ферментних і неферментних антиоксидантів при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу на етапі реабілітації. В: Зб. тез наук.-практ. конф. з міжнар. участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»; 2020 лист 26–27; Київ. Київ: ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»; 2020, с. 96.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

-Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці», 5 грудня 2018 р.;

-Підсумкова LXII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» присвячена 165-річчю від дня народження І.Я. Горбачевського» 13 червня 2019 р.;

-11th International Scientific Conference “Science progress in European countries: new concepts and modern solutions”: December 20, 2019, Stuttgart, Germany;

-підсумкова LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» 12 червня 2020 р.;

-Всеукр. науково-практ. конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів», 8-9.10.2020 р.;

-Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «VII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоритичній та клінічній гастроентерології» 26-27 листопада 2020 р.;

-Все укр. науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики - сімейного лікаря» 25-26 лютого 2021 р.;

-науково-практична онлайн-конференція «Шості Трускавецькі читання: ADVANCED SCIENCE 2021. COVID-19, LONG-COVID, постковідний синдром та реабілітація в практиці лікаря-інтерніста. Виклики сьогодення. Актуальні проблеми світової панкреатології. Дієтичні та курортні фактори лікування захворювань підшлункової залози», 11-13 березня 2021 р., м. Трускавець.

ДОДАТОК В 1



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Головний лікар
 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»
 Ісвчук Р.Д.
 “ 7 ” _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** *Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу*
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри ПМСД та загальної практики-сімейної медицини Сасик Г.М.
3. **Джерело інформації:** Бабінець Л.С., Сасик Г.М. Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Український терапевтичний журнал. 2020. №2. С. 37-42.
4. **Впроваджено** відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.
5. **Термін впровадження:** січень 2020 року по грудень 2020 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 51.
7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 51 (клінічне покращення і позитивна динаміка лабораторних параметрів).
8. **Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
9. **Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати наукових досліджень використані у комплексному лікуванні і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
11. **Зауваження, пропозиції:** Пропонується використовувати програму комплексного лікування і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у лікувально-профілактичному процесі. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

/
 Завідувач відділення внутрішніх хвороб
 КНП «Тернопільська комунальна
 міська лікарня № 2»


 Л.І. Складанюк

ДОДАТОК В. 2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП «Закарпатська обласна
 клінічна лікарня імені Андрія Новака»
 Закарпатської обласної ради
 Яцина Ю.Ю.
 (підпис) (П.І.Б.)
 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі,1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри ПМСД та загальної практики-сімейної медицини Сасик Г.М.
3. **Джерело інформації:** Бабінець Л.С., Сасик Г.М. Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Український терапевтичний журнал. 2020. №2. С. 37-42.
4. **Впроваджено** Гастроентерологічне відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради
5. **Термін впровадження:** січень 2020 року по грудень 2020 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 35.
7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 35 (клінічне покращення і позитивна динаміка лабораторних параметрів).
8. **Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
9. **Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати наукових досліджень використані у комплексному лікуванні і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
11. **Зауваження, пропозиції:** Пропонується використовувати програму комплексного лікування і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у лікувально-профілактичному процесі. Зауважень немає.

Завідувачка гастроентерологічним
 відділенням КНП «Закарпатська
 обласна клінічна лікарня
 імені Андрія Новака» Закарпатської
 обласної ради Брич Н.І.

Відповідальний за впровадження _____

(підпис)

(П.І.Б.)

ДОДАТОК В. 3

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор

ТзОВ ГКК “Карпати”

Грицак Л. Я.

2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** *Клінічні й патогенетичні аспекти застосування акупресури в комплексній реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.*
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі,1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри ПМСД та загальної практики-сімейної медицини Сасик Г.М.
3. **Джерело інформації:** Бабінець Л.С., Сасик Г.М. *Клінічні й патогенетичні аспекти застосування акупресури в комплексній реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Гастроентерологія. Gastroenterologia. 2020;54(3):140-145.*
4. **Впроваджено у порядок надання первинної медико-санітарної допомоги пацієнтам** ТзОВ ГКК «Карпати» м. Трускавця за адресою м. Трускавець, вул. Карпатська, 2.
5. **Термін впровадження:** січень 2020 року по грудень 2020 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 56.
7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 56 (клінічне покращення і позитивна динаміка лабораторних параметрів).
8. **Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
9. **Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати наукових досліджень використані у застосуванні акупресури в комплексній реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на рівні ТзОВ ГКК «Карпати».
11. **Зауваження, пропозиції:** Пропонується використовувати програму застосування акупресури в комплексній реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у лікувально-профілактичному процесі на рівні ТзОВ ГКК «Карпати» м. Трускавця. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар
ТзОВ ГКК “Карпати”

В. В. Цимбрила 1

«23» листопада 2020 р.

ДОДАТОК В. 4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

ФОП
Пляк М.Я.
ГОК “ТуСтань”

« 15 »

2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Застосування східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри ПМСД та загальної практики-сімейної медицини Сасик Г.М.
3. **Джерело інформації:** Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Застосування східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»; 2019;4(449): 69.
4. **Впроваджено у порядок надання первинної медико-санітарної допомоги пацієнтам ГОК «ТуСтань»** смт. Східниця за адресою смт. Східниця, вул. Золота Баня 2А.
5. **Термін впровадження:** січень 2019 року по грудень 2019 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 56.
7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 56 (клінічне покращення і позитивна динаміка лабораторних параметрів).
8. **Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
9. **Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати наукових досліджень щодо застосування Східницьких мінеральних вод використані у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом на рівні ГОК “ТуСтань”.
11. **Зауваження, пропозиції:** Пропонується використовувати програму комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом із застосуванням Східницьких мінеральних вод у лікувально-профілактичному процесі на рівні ГОК “ТуСтань” смт. Східниця. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

/Головний лікар
ГОК “ТуСтань”
смт. Східниця

О.М.Чиж

« 15 » 2 грудня 2019 р.

ДОДАТОК В. 5



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Декан медичного факультету
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
проф.Болдіжар О.О.
(П.І.Б.)

(підпис)

« 14 » грудня 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі,1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри ПМСД та загальної практики-сімейної медицини Сасик Г.М.
3. **Джерело інформації:** Бабінець Л.С., Сасик Г.М. Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Український терапевтичний журнал. 2020. №2. С. 37-42.
4. **Впроваджено** у порядок викладання кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»
5. **Термін впровадження:** січень 2020 року по грудень 2020 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 51.
7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 51 (клінічне покращення і позитивна динаміка лабораторних параметрів).
8. **Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
9. **Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати наукових досліджень дозволили покращити процес викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 3-4 курсу УжНУ щодо комплексного лікування і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
11. **Зауваження, пропозиції:** Пропонується використовувати програму комплексного лікування і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у викладанні на кафедрі. Зауважень немає.

Завідувачка кафедри
пропедевтики внутрішніх
хвороб медичного факультету
ДВНЗ «УжНУ»
д.мед.н., проф. Сірчак Є.С.

Відповідальний за впровадження

(підпис)

(П.І.Б.)

ДОДАТОК В. 6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор з надання
первинної медичної допомоги
КНП «ЦПМСД» м. Тернополя
Н.І. Боднар

« 21 » 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** *Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу*
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри ПМСД та загальної практики-сімейної медицини Сасик Г.М.
3. **Джерело інформації:** Бабінець Л.С., Сасик Г.М. Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу . Український терапевтичний журнал. 2020. №2. С. 37-42.
4. **Впроваджено** у порядок надання первинної медико-санітарної допомоги населенню КНП «ЦПМСД» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.
5. **Термін впровадження:** січень 2020 року по грудень 2020 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 51.
7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 51 (клінічне покращення і позитивна динаміка лабораторних параметрів).
8. **Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
9. **Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати наукових досліджень використані у комплексному лікуванні і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на рівні первинної медико-санітарної допомоги.
11. **Зауваження, пропозиції:** Пропонується використовувати програму комплексного лікування і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у лікувально-профілактичному процесі на рівні первинної медико-санітарної допомоги КНП «ЦПМСД» м. Тернополя. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор з надання
первинної медичної допомоги
КНП «ЦПМСД» м. Тернополя

« 21 »



2020 р.

Н.І. Боднар

ДОДАТОК В. 7

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної
роботи ТНМУ імені
І.Я. Горбачевського МОЗ України
проф. А.Г. Дульга



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** *Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу*
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри ПМСД та загальної практики-сімейної медицини Сасик Г.М.
3. **Джерело інформації:** Бабінець Л.С., Сасик Г.М. Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Український терапевтичний журнал. 2020. №2. С. 37-42.
4. **Впроваджено у порядок викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина»** щодо надання первинної медико-санітарної допомоги населенню на кафедрі ПМСД та загальної практики-сімейної медицини медичного факультету
5. **Термін впровадження:** січень 2020 року по грудень 2020 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 51.
7. **Позитивні результати (кількість спостережень):** 51 (клінічне покращення і позитивна динаміка лабораторних параметрів).
8. **Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
9. **Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати наукових досліджень дозволили покращити процес викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6 курсу ТНМУ щодо комплексного лікування і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на рівні первинної медико-санітарної допомоги.
11. **Зауваження, пропозиції:** Пропонується використовувати програму комплексного лікування і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у викладанні дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6 курсу ТНМУ. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри ПМСД та ЗП-СМ
ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
канд. мед. наук

«23» грудня 2020 р. І.О.Боровик