

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

САБАТ ЗОРЯНА ІВАНІВНА

УДК 616.37-002.2:616.639-008.6-092]-08(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ, ОПТИМІЗАЦІЯ
КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАННЯ І РЕАБІЛІТАЦІЇ**

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

_____ Сабат З.І.

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

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Сабат 3. І. Клініко-патогенетичні особливості вегетативної дисфункції при хронічному панкреатиті, оптимізація комплексу лікування і реабілітації. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»).. – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Метою дослідження було на основі комплексної оцінки вегетативного статусу пацієнтів із хронічним панкреатитом та його взаємозв'язків із параметрами клінічного перебігу, функціонального стану підшлункової залози, ендотоксикозу, трофологічного статусу, якості життя і психоемоційного стану хворих підвищити ефективність протокольного лікування шляхом додаткового включення до нього вегетостабілізуючих і комплексних біорегуляційних засобів для корекції встановлених порушень.

У дослідженні прийняло участь 100 пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) поза загостренням. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю. Пацієнти були обстежені за допомогою стандартизованих загальноклінічних, лабораторних (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, абсолютна та відносна кількість гранулоцитів, лімфоцитів, моноцитів, лейкоцитарна формула, ШОЕ, параметри копрограми), біохімічних (глюкоза, загальний, прямий та непрямий білірубін, загальний білок, АЛТ, АСТ, загальний холестерин, середньомолекулярні пептиди із максимумом поглинання при довжинах хвиль 254 нм (СП-254) і 280 нм (СП-280), циркулюючі імунні комплекси (ЦК)), імуноферментних (фекальна α -еластаза), антропометричних (ІМТ), інструментальних (УЗД ПЗ,

короткоінтервальний запис варіабельності серцевого ритму (BCP)), соціологічних (анкетування) та статистичних методів.

Було встановлено наступні особливості клінічного перебігу ХП на тлі дисфункції автономної нервової системи (АНС): у 85 % обстежених за шкалою Вейна виявлено ознаки дисфункції АНС, що супроводжувалось достовірно нижчим ($p < 0,01$) рівнем усіх показників якості життя (ЯЖ) порівняно з контролем, вираженим нейротизмом (у 1,97 раза вище), верхнім рівнем помірної реактивної (РТ) та особистісної (ОТ) тривожності (у 1,60 та 1,55 раза відповідно), субклінічно вираженою тривогою та депресією (у 1,82 та 1,57 раза). Встановлено достовірно нижчий ($p < 0,01$) рівень функціональних резервів за загальною потужністю спектру (на 51,0 %), адаптаційного потенціалу за ПАРС (на 77,2 %), що згідно із даними кореляційного аналізу негативно позначається на психоемоційному стані пацієнтів, посилюється зі збільшенням віку, тривалості перебігу ХП і призводить до поглиблення екзокринної недостатності ПЗ. Доведено, що у пацієнтів із ХП наявна схильність до симпатикотонії, що підтверджується достовірним ($p < 0,01$) зростанням амплітуди моди (у 1,42 раза стосовно контролю), індексу напруження (у 1,87 раза), співвідношення LF/HF (у 1,40 раза), тенденцією до зменшення варіаційного розмаху (на 6,1 %). Динаміка індексу Кердо та кореляції A_{Mo} , ІН із тривалістю перебігу ХП свідчать про компенсаторну активацію симпатичного відділу АНС із хронізацією захворювання. Переважання патологічних реакцій гемодинаміки на проведення кліноортостатичної проби та асимпатикотонічна вегетативна реактивність, за даними BCP, вказують на виснаження компенсаторних механізмів регуляції вегетативного тону у пацієнтів із ХП.

Констатовано достовірний ($p < 0,01$) вплив вегетативних і психосоматичних порушень на клінічний перебіг ХП (на основі встановлених взаємозв'язків сумарного показника шкали GSRS із значенням шкали Вейна ($r = 0,349$), параметрами психологічного здоров'я за SF-36 ($r = -0,551$), РТ та ОТ

($r=0,469$ та $r=0,558$), нейротизму ($r=0,460$), тривоги та депресії за HADS ($r=0,596$ та $r=0,575$). Наявність дисфункції АНС у пацієнтів з ХП супроводжувалась порушеннями обміну речовин: анемією, гіпопротеїнемією, гіперглікемією та гіперхолестеринемією. Зниження функціональних резервів та адаптаційного потенціалу у пацієнтів з ХП за ВСР призводить до поглиблення трофологічної недостатності (кореляції рівня гемоглобіну та білку з ТР ($r=0,235$, $p<0,05$, $r=0,341$, $p<0,01$) і ПАРС ($r=-0,273$, $p<0,01$, $r=-0,234$, $p<0,05$), холестерину з ТР та ІН ($r=-0,199$, $r=0,207$, $p<0,05$). Кореляції маркерних показників інтоксикації із ТР, ПАРС, значенням шкали Вейна свідчать про впливовість дисбалансу АНС на порушення метаболічних процесів. Встановлено, що екзокринна недостатність ПЗ при ХП (за вмістом фекальної α -еластази) поглиблюється із посиленням симпатикотонії (за ІН) ($r=-0,283$, $p<0,01$).

Доведено тяжчий клінічний перебіг ХП пацієнтів із підвищеною масою тіла у порівнянні із такими із нормальною масою (за нижчим ($p<0,01$) вмістом фекальної α -еластази на 21,6 %, вищим сумарним балом копрограми – на 23,7 % та рівнем маркерних показників ендотоксикозу і запалення (за СП-254 – на 17,5 %, СП-280 – на 21,8 %, ЦК – на 10,2 %, $p<0,01$, ЛШ Кальф-Каліфа – на 30,1 %), більш вираженим зниженням функціональних резервів за ТР (на 15,3 %, $p<0,05$); більш частим підвищенням вмістів глюкози до стану предіабету і ЦД 2 типу, холестерину – до стану гіперхолестеринемії). Для осіб з ХП зі зниженою масою тіла характерні найтяжчі порушення екзокринної функції ПЗ, найнижчий рівень функціональних резервів за ТР, найбільш значні порушення адаптаційних процесів за ПАРС і схильність до симпатикотонії за LF/HF, а також більш виражений ендотоксикоз у порівнянні з особами з нормальною масою тіла (за СП-254 на 16,9 %, СП-280 на 21,0 %, ЦК на 13,7 %, $p<0,01$). У пацієнтів з ХП із підвищеним і зниженим ІМТ констатували переважання гуморально-метаболічного і зменшення частки нервового компоненту ВСР, а також більш виражені

психоемоційні та вегетативні порушення за шкалою Вейна і параметрами психоемоційного стану пацієнтів стосовно таких із нормальним ІМТ.

Встановлено наявність при ХП поза загостренням хронічного малоактивного запального процесу (за незначним зсувом лейкоцитарної формули вліво, що супроводжувалось вищим рівнем паличкоядерних нейтрофілів, ШОЕ, нижчим вмістом еозинофілів ($p < 0,01$) і лімфоцитів ($p < 0,05$) відносно контролю, більш високим вмістом у крові СП-254 – на 41,9 %, СП-280 – на 54,3 %, ЦК – на 67,1 %, $p < 0,01$); за ЛП Кальф-Каліфа у 37 % обстежених виявлено СЕІ легкого, у 29 % – середнього ступеня тяжкості; встановлено переважання неспецифічної захисної реакції орієнтування у 38 % у пацієнтів, несприятливі захисні реакції – у 26 %. Все це стало обґрунтуванням доцільності посилення протокольного лікування введенням засобів, які б оптимізували завершення запалення як захисної реакції організму.

Група з 34 пацієнтів отримувала загальноприйняте лікування (ЗПЛ) згідно із клінічним діагнозом і запропонованим МОЗ України протоколом (наказ № 638 від 10.09.2014 р.): ферменти, інгібітори протонної помпи, спазмолітики і/або прокінетики при наявності відповідних скарг. У другій групі, що включала 33 пацієнти, протокольне лікування було підсилене засобом гінкго білоби (мемоплант) по 1 таб. 40 мг 3 рази на добу курсом один місяць. Було сформовано також третю групу з 33 осіб, які окрім ЗПЛ та мемопланту, одержували курс біорегуляційної терапії (БРТ): момордика композитум по 1 ампулі 2,2 мл внутрішньом'язово 2 рази на тиждень № 10, траумель С по 1 ампулі 2,2 мл внутрішньом'язово через день № 10 та ньюрексан по 1 таб. 3 рази на добу курсом один місяць. Через 6 місяців частині пацієнтів другої групи ($n=21$) проводився аналогічний повторний курс лікування препаратом гінкго білоби, третьої ($n=20$) – мемопланту та БРТ.

Доведено доцільність додаткового підсилення протокольної терапії ХП із супутньою дисфункцією АНС вегетостабілізуючим засобом гінкго білоба і

курсом БРТ: відновлено нормотонію за показниками ВСР, покращено реакцію на ортостаз при використанні мемопланту і нормалізовано – при додатковому приєднанні курсу БРТ; досягнуто зростання адаптаційного потенціалу, функціональних резервів і покращення вегетативної регуляції за відсотковим складом спектру ВСР – в обидвох групах. Це сприяло більш значній позитивній динаміці клінічного перебігу ХП за шкалою GSRS стосовно такої під впливом ЗПЛ: в середньому оцінка знизилась на 22,2 % в першій групі, 39,9 % – в другій і 50,9 % – в третій, досягнуто більш значне покращення компонентів ЯЖ за SF-36: фізичний зріс на 15,96 % у першій групі, 37,59 % – в другій та на 60,60 % – в третій групі, психологічний – на 23,78 %, 53,78 % та 86,94 % відповідно. Відбулась більш ефективна корекція психоемоційних порушень: у першій групі РТ та ОТ знизились на 13,21 % та 11,45 % відповідно, нейротизм – на 19,61 %, тривога змінилась до субклінічної (на 16,36 %), депресія – на 7,06 %, у групі ЗПЛ та мемоплант: РТ, ОТ та нейротизм зменшились до нижньої межі помірного рівня на 23,58 %, 19,36 % та 33,21 % відповідно, тривога та депресія – до нормального рівня (на 25,52 % та 16,20 %). Приєднання курсу БРТ сприяло зниженню ОТ до нижньої межі помірного рівня, нормалізації РТ, нейротизму, тривоги та депресії, показники зменшилась на 29,09 %, 34,36 %, 46,52 %, 39,06 % та 28,33 % відповідно. Включення до ЗПЛ мемопланту супроводжувалось тенденцією до більш значного зростання рівня фекальної α -еластази у порівнянні із ЗПЛ, більш вираженою динамікою індикаторних показників СЕІ ($p < 0,05$ щодо ЦК та $p < 0,01$ щодо СП-254 і СП-280). Додатковий курс БРТ ще більше посилив ефективність лікування, що проявлялось у достовірно вищому рівні α -еластази відносно групи ЗПЛ ($p < 0,01$), більш дієвому зниженні ендотоксикозу ($p < 0,001$), а також покращенні параметрів трофологічного статусу.

Доведено за результатами річного моніторингу стану пацієнтів з ХП із дисфункцією АНС, що комплексне відновне лікування з включенням

препарату гінкго білоби сприяло зменшенню кількості загострень на 17,76 %, госпіталізацій – на 5,11 %, скоротило середню тривалість госпіталізації на 10,0 %, $p < 0,05$, а при додатковому приєднанні курсу БРТ названі показники зменшились відповідно на 37,5 %, 12,0 % та 33,8 %, $p < 0,01$. Приєднання до лікування вегетостабілізуючого засобу гінкго білоби і особливо курсу БРТ сприяло позитивній динаміці вегетативних порушень, що супроводжувалось зменшенням гастроентерологічних скарг за GSRS (сумарна оцінка знизилась відповідно на 8,67 % і 7,50 %, $p < 0,01$).

Таким чином, проведені дослідження призвели до теоретичного узагальнення і науково-практичного вирішення завдання підвищення ефективності лікування і реабілітації пацієнтів з ХП із дисфункцією АНС поза загостренням із підсиленням протокольної терапії вегетостабілізуючим засобом гінкго білоби та курсом БРТ на основі оцінки клінічного перебігу та динаміки лабораторно-інструментальних параметрів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено особливості дисфункції АНС при ХП в залежності від ІМТ пацієнтів та клінічного перебігу захворювання. Поглиблено патогенетичні уявлення щодо впливу вегетативної дисфункції на функціональний стан ПЗ, параметри ендотоксикозу, трофологічного статусу, ЯЖ та психоемоційний стан пацієнтів. Доповнено наукові дані щодо обтяжувального впливу порушень жирового обміну, запального процесу на клінічний перебіг ХП: у пацієнтів із понаднормовим індексом маси тіла і наявним хронічним запальним процесом виявлено тяжчий ступінь екзокринної недостатності, більш часте підвищення рівня глюкози та загального холестерину порівняно з особами із нормальною масою.

Вперше запропоновано, оцінено та доведено доцільність додаткового включення до протокового лікування пацієнтів з ХП та дисфункцією АНС вегетостабілізуючого препарату гінкго білоби та комбінації біорегуляційних засобів за авторською схемою на основі позитивної динаміки клінічних

синдромів захворювання, ендотоксикозу, функціонального стану ПЗ, параметрів трофологічного статусу, покращення психоемоційного стану та якості життя пацієнтів. Вперше доведено ефективність запропонованих лікувальних програм для досягнення стабільної ремісії захворювання протягом року за кількістю загострень, госпіталізацій, середньою тривалістю епізоду госпіталізації, якістю життя та психоемоційним станом пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано підсилення протокольного лікування пацієнтів із ХП поза загостренням та супутньою дисфункцією АНС засобом гінкго білоби (мемоплант) по 1 таб. 3 рази на добу курсом один місяць. Для пацієнтів із більш вираженою дисфункцією АНС та екзокринною недостатністю ПЗ запропоновано включення до попередньої лікувальної програми курсу БРТ (траумель С, момордика композитум, ньюрексан) за запропованою авторською методикою. Результати дисертаційного дослідження впроваджено у навчальний процес і практику лікувально-профілактичних закладів України.

Ключові слова: хронічний панкреатит, автономна нервова система, варіабельність серцевого ритму, біорегуляційна терапія, вегетостабілізуючий препарат гінкго білоби, комплексне лікування і реабілітація.

ABSTRACT

Sabat Z. I. Clinical and pathogenetic features of autonomic dysfunction in chronic pancreatitis, optimization of the treatment and rehabilitation complex. – Qualifying scientific work with manuscript copyrights.

The dissertation for the scientific degree of Doctor of Philosophy on specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The aim of the study was to increase the effectiveness of protocol treatment based on a comprehensive assessment of the autonomic status of patients with chronic pancreatitis and its interrelationship with the parameters of the clinical course, the functional state of the pancreas, endotoxiosis, trophological status, quality of life and the psycho-emotional state of patients by including vegetatostabilizing and complex bioregulatory agents in it to correct the identified disorders.

In the study participated 100 patients with chronic pancreatitis (CP) who were treated on the outpatient basis. The control group consisted of 20 practically healthy individuals of comparable age and gender. Patients were examined using standardized general clinical, laboratory (erythrocytes, hemoglobin, leukocytes, absolute and relative number of granulocytes, lymphocytes, and monocytes, leukocyte formula, erythrocyte sedimentation rate (ESR), coprogram parameters), biochemical (glucose, total bilirubin, direct and indirect bilirubin, total protein, ALT, AST, total cholesterol, medium molecules during photolorimetry at a wavelength of 254 nm (MM-254) and 280 nm (MM-280), circulating immune complexes (CIC)), immunoenzymatic (faecal α -elastase), anthropometric (body mass index), instrumental (ultrasound of the pancreas, heart rate variability (HRV)), sociological (questionnaire) and statistical methods.

The following features of the clinical course of CP against a backdrop of dysfunction of the autonomic nervous system (ANS) were established: in 85 % of examined patients, according to the Wayne questionnaire, signs of ANS dysfunction were found, which was accompanied by a significantly lower ($p < 0.01$) level of all indicators of quality of life compared to controls, expressed neuroticism (1.97 times higher), upper level of moderate reactive (RA) and personal (PA) anxiety (1.60 and 1.55 times, respectively), subclinical anxiety and depression (1.82 and 1.57 times, respectively). A significantly lower level ($p < 0.01$) of functional reserves was established in terms of the total power (TP) of the spectrum (by 51.0 %) and the adaptation potential for an indicator of the activity of

regulatory systems (IARS) (by 77.2 %), which, according to the data of the correlation analysis, negatively affects the psycho-emotional state of patients, intensifies with increasing age, the duration of the course of CP and leads to deepening of exocrine pancreatic insufficiency. It has been proven that patients with CP have a tendency to sympathicotonia, which is accompanied by a significant ($p<0.01$) increase in mode amplitude (A_{M0}) (1.42 times higher compared to the control), stress index (SI) (1.87 times), ratio LF/HF (1.40 times), a tendency to decrease in the range of variation (by 6.1 %). The dynamics of Kerdo's index and the correlations of A_{M0} , SI with the duration of CP indicate compensatory activation of the sympathetic division of the ANS with the chronicity of the disease. The predominance of pathological hemodynamic reactions to the clinorthostatic test and asympathictonic autonomic reactivity, according to HRV data, indicate the depletion of compensatory mechanisms for the regulation of autonomic tone in patients with CP.

A reliable influence ($p<0.01$) of autonomic and psychosomatic disorders on the clinical course of CP was established (based on the relationships of the total score of the GSRS scale with the value of the Wayne scale ($r=0.349$), parameters of psychological health according to the SF-36 ($r=-0.551$), RA and PA ($r=0.469$, $r=0.558$), neuroticism ($r=0.460$), anxiety and depression according to the HADS score ($r=0.596$ and $r=0.575$)). The presence of ANS dysfunction in patients with CP was accompanied by metabolic disorders: anemia, hypoproteinemia, hyperglycemia and hypercholesterolemia. A decrease in functional reserves and adaptation potential in patients with CP according to HRV leads to a deepening of trophic insufficiency (correlation of hemoglobin and protein levels with TP ($r=0.235$, $p<0.05$, $r=0.341$, $p<0.01$) and IARS ($r=-0.273$, $p<0.01$, $r=-0.234$, $p<0.05$), cholesterol with TP and SI ($r=-0.199$, $r=0.207$, $p<0.05$)). Correlations of marker indicators of intoxication with TP, IARS, and the value of the Wayne scale indicate the influence of the imbalance of the ANS on the disturbance of metabolic processes. It was established that the exocrine insufficiency of the pancreas in CP

(according to fecal α -elastase content) deepens with increasing sympathicotonia (according to SI) ($r=-0.283$, $p<0.01$).

A more severe clinical course of CP in patients with increased body weight compared to those with normal weight was proven (by 21.6 % lower fecal α -elastase content, $p<0.01$, higher total coprogram score – by 23.7 %, $p<0.01$, the level of marker indicators of endotoxemia and inflammation (for MM-254 – by 17.5 %, MM-280 – by 21.8 %, CIC – by 10.2 %, $p<0.01$, LII Kalf- Kalif – by 30.1 %), a more pronounced decrease in functional reserves in terms of total spectrum power (by 15.3 %, $p<0.05$); more frequent increase in glucose to the state of prediabetes and type 2 diabetes and cholesterol to the state of hypercholesterolemia). People with CP with reduced body weight are characterized by the most severe impairment of the exocrine function of the pancreas, the lowest level of functional reserves according to TP, the most significant impairment of adaptation processes according to the IARS indicator, and a tendency to sympathicotonia according to LF/HF, as well as more pronounced endotoxemia compared to individuals with normal body weight (for MM-254 by 16.9 %, MM-280 by 21.0 %, CIC by 13.7 %, $p<0.01$). In patients with CP with increased and decreased BMI, a predominance of the humoral-metabolic and a decrease in the share of the nervous component of HRV, as well as more pronounced psychoemotional and autonomic disorders according to the Wayne scale and parameters psychoemotional state of patients in relation to those with normal body weight.

The presence of a chronic low-active inflammatory process without an exacerbation of CP was established (by a slight shift of the leukocyte formula to the left, which was accompanied by a higher level of band neutrophils, ESR, a lower content of eosinophils ($p<0.01$) and lymphocytes ($p<0.05$) compared to the control, more high content of MM-254 – by 41.9 %, MM-280 – by 54.3 %, CIC – by 67.1 %, respectively); according to LII Kalf-Kalif, 37 % of the examined had the syndrome of endogenous intoxication (SEI) of mild severity, and 29 % – of

moderate severity; the predominance of a non-specific protective reaction of orientation was established in 38 % of patients, the unfavorable protective reactions – in 26 %. All this became the justification for the feasibility of strengthening the protocol treatment by introducing agents that would optimize the termination of inflammation as a protective reaction of the body.

A group of 34 patients received protocol treatment (PT) according to the clinical diagnosis and the protocol proposed by the Ministry of Health of Ukraine (Order No. 638 of 10.09.2014): proton pump inhibitors, enzymes, antispasmodics and/or prokinetics in the presence of relevant complaints. In the second group, which included 33 patients, the PT was enhanced with a course of the vegetostabilizing drug ginkgo biloba (memoplant), used 1 tab 3 times, a course of one month. A third group of 33 people was also formed, who, in addition to PT and memoplant, received a course of complex bioregulatory therapy (BRT): momordica compositum (1 ampoule 2.2 ml intramuscularly 2 times a week №10), traumeel S (1 ampoule 2.2 ml intramuscularly every other day No. 10) and neurexan (1 tab 3 times a day, course one month) according to the proposed scheme. After 6 months, part of the patients of the second group (n=21) underwent a similar repeated course of treatment with the drug ginkgo biloba (memoplant), the third (n=20) – memoplant and BRT.

The expediency of additional use in the protocol therapy of CP with accompanying autonomic dysfunction of the vegetostabilizing agent ginkgo biloba and a course of BRT has been proven: normotonia according to HRV indicators has been restored, the reaction to orthostasis has improved with using a memoplant, and normalized – with the additional joining of the BRT course; an increase in adaptation potential, functional reserves and improvement of autonomic regulation in terms of the percentage composition of the HRV spectrum was achieved in both groups. This contributed to a more significant positive dynamics of the clinical course of CP according to the values of the scales of the GSRS questionnaire in relation to those under the influence of PT: on average, the total

dynamics according to the questionnaire was 22.2 % in the first group, 39.9 % in the second and 50.9 % in the third, a more significant improvement was achieved in both the physical and psychological components of the quality of life according to SF-36: the physical component increased by 15.96 % in the first group, by 37.59 % in the second and by 60.60 % in the third group, psychological – by 23.78 %, 53.78 % and 86.94 %, respectively. There was a more effective correction of psychoemotional disorders: in the first group, RA and PA decreased by 13.21 % and 11.45 %, respectively, neuroticism – by 19.61 %, anxiety changed to subclinical (by 16.36 %), depression – by 7.06 %, in the PT and memoplant group: RA, PA and neuroticism decreased to the lower limit of a moderate level by 23.58 %, 19.36 % and 33.21 %, respectively, anxiety and depression – to the normal level (by 25.52 % and 16.20 %). Additional inclusion of the BRT course contributed to the reduction of PA to the lower limit of a moderate level, normalization of RA, neuroticism, anxiety and depression, indicators decreased by 29.09 %, 34.36 %, 46.52 %, 39.06 % and 28.33 %, respectively. The inclusion of memoplant in the PT was accompanied by a tendency to a more significant increase in the level of faecal α -elastase in comparison with the PT, more pronounced dynamics of SEI indicators ($p < 0.05$ in relation to CIC and $p < 0.01$ in relation to MM-254 and MM-280). An additional course of BRT further enhanced the effectiveness of the treatment, which was manifested in a significantly higher level of α -elastase compared to the PT group ($p < 0.01$), a more effective reduction of endotoxemia ($p < 0.001$), as well as an improvement in parameters of trophic status.

Based on the results of monitoring during the year of the condition of patients with CP with autonomic dysfunction, it was proven that complex restorative treatment including the drug of ginkgo biloba contributed to a reduction in the number of exacerbations by 17.76 %, hospitalizations by 5.11 %, and reduced the average duration of hospitalization by 10.0 %, $p < 0.05$, and with the additional addition of the BRT course, these indicators decreased by 37.5 %, 12.0

% and 33.8 %, respectively, $p < 0.01$. Joining the treatment the vegetostabilizing drug ginkgo biloba and especially the course of BRT contributed to the positive dynamics of vegetative disorders, which was accompanied by a decrease in gastroenterological complaints according to the GSRS (the total score decreased by 8.67 % and 7.50 %, respectively, $p < 0.01$).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the features of ANS dysfunction in CP were determined depending on the patients' BMI and the clinical course of the disease. The pathogenetic concepts regarding the influence of autonomic dysfunction on the functional state of the pancreas, parameters of endotoxiosis, trophic status, quality of life and psychoemotional state of patients are deepened. Added scientific data on the aggravating effect of lipid metabolism disorders, the inflammatory process (according to leukocyte indices of blood) on the clinical course of CP: in patients with an excess body mass index and an existing chronic inflammatory process, a more severe degree of exocrine insufficiency of pancreas, a more frequent increase in the level of glucose and total cholesterol compared to with individuals of normal weight.

Thus, the conducted research led to a theoretical generalization and a scientific and practical solution to the task of increasing the effectiveness of treatment and rehabilitation of patients with CP with ANS dysfunction outside of an exacerbation with the inclusion in the protocol therapy of the vegetostabilizing agent ginkgo biloba and a course of BRT based on the assessment of the clinical course and the dynamics of laboratory and instrumental parameters.

For the first time, the expediency of including in the protocol treatment of patients with CP and ANS dysfunction the vegetostabilizing drug ginkgo biloba and a combination of bioregulatory agents according to the author's scheme was proposed, evaluated and proven, based on the positive dynamics of clinical syndromes of the disease, endotoxiosis, the functional state of the pancreas, parameters of trophic status, improvement of the psycho-emotional state and quality of life of patients. For the first time, the effectiveness of the proposed

treatment programs for achieving a stable remission of the disease during the year was proven in terms of the number of exacerbations, hospitalizations, average duration of the hospitalization episode, quality of life and psycho-emotional state of patients with CP.

Practical significance of the obtained results. It is proposed to include in the protocol treatment of patients with CP without exacerbation and concomitant dysfunction of the ANS the drug ginkgo biloba (memoplant) 1 tab 3 times a day, a course of one month. For patients with more pronounced ANS dysfunction and exocrine pancreatic insufficiency, it is suggested to include in the preliminary treatment program a course of BRT (traumel C, momordica compositum, neurexan) according to the author's proposed method. The results of the dissertation research have been introduced into educational process and the medical practice of the medical and preventive institutions of Ukraine.

Key words: chronic pancreatitis, autonomic nervous system, heart rate variability, bioregulatory therapy, vegetostabilizing drug ginkgo biloba, complex treatment and rehabilitation.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації

1. Babinets LS, Sabat ZI, Salamadze OO, Onufryk ZY. Comparative analysis of complex programs of renewal treatment of patients with chronic pancreatitis. Acta balneologica. 2023;1(173):36-40. DOI: 10.36740/ABAL202301106
2. Sabat ZI, Babinets LS, Levchuk LD. Assessment of the impact of endotoxemia in chronic pancreatitis on the psycho-emotional state and autonomic status of patients. Pharmacologyonline [Internet]. 2021;3:60-6. Available from https://pharmacologyonline.silae.it/files/newsletter/2021/vol3/PhOL_2021_3_N006_Sabat.pdf

3. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив вегетативної дисфункції на зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози при хронічному панкреатиті. Гастроентерологія. 2022;56(4):13-19. DOI: 10.22141/2308-2097.56.4.2022.512

4. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49

5. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Ефективність комплексної корекції ендотоксикозу при хронічному панкреатиті у ході відновного лікування. Сімейна медицина. Європейські практики. 2022;4(102):47-51. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2022.274657

6. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Стан параметрів варіабельності серцевого ритму пацієнтів із хронічним панкреатитом в залежності від індексу маси тіла. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2022;3:83-8. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13295

7. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив ендотоксикозу на вегетативний статус пацієнтів з хронічним панкреатитом. Здоров'я суспільства. 2021;10(3):77-82. DOI:10.22141/2306-2436.10.3.2021.246348

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи:

8. Бабінець ЛС, Сабат ЗІ. Застосування індексу Кердо та кліно-ортостатичної проби для оцінки стану вегетативної нервової системи у пацієнтів з хронічним панкреатитом. В: Матюха ЛФ, редактор. Збірн. праць наук. практ. конф. з міжнар. участю Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів; 2019 Груд 5-6; Київ. Київ: Видавництво Ліра-К; 2015, с. 9-11.

9. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Інформативність міжнародних опитувальників при вегетативній дисфункції на тлі хронічного панкреатиту.

In: Siebenberg L, editor. 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. 285-8.

10. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС, Редьква ОВ. Настороженість щодо екзокринної недостатності підшлункової залози у коморбідних пацієнтів з диспепсичними і тривожними розладами. В: М'ясоєдов ВВ, Бабак ОЯ, редактори. Збірник тез та постерних робіт Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку; 2020 Бер-Трав; Харків. Харків: ХНМУ; 2020, с. 64-6.

11. Редьква ОВ, Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Ад'ювантні можливості комплексної корекції функцій підшлункової залози при цукровому діабеті 2 типу у коморбідності з хронічним панкреатитом. В: Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. 2020 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 25.

12. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Психо-емоційний стан пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи. In: Holdenblat M, editor. Sectoral research XXI: characteristics and features: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the III International Scientific and Theoretical Conference. 2022 Apr 22; Chicago. Chicago, USA; 2022, 3, с. 84-88. DOI:10.36074/scientia-22.04.2022

13. Бабінець ЛС, Сабат ЗІ. Динаміка стану якості життя при хронічному панкреатиті з вегетативною дисфункцією під впливом препарату гінкго білоба. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної і експериментальної медицини; 2020 Чер 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 6.

14. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Ефективність біорегуляційної терапії при хронічному панкреатиті із супутньою вегетативною дисфункцією. В: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції Сучасні аспекти

діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2020 Жов 8-9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 50-51.

15. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Оцінка ефективності комбінації біорегуляційної терапії та вегетотропного препарату гінкго білоби при хронічному панкреатиті. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю VIII наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології; 2020 Лис 26-27; Дніпро. Дніпро: Заславський; 2020, 54(4), с. 112

16. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Оцінка впливу вегетативного статусу при хронічному панкреатиті на загальноклінічні параметри обміну речовин. В: Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 37.

17. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив препарату гінкго білоби та біорегуляційної терапії на психо-емоційний стан пацієнтів з хронічним панкреатитом. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 Чер 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 43-44.

18. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Інформативність гематологічних індексів при хронічному панкреатиті. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 Чер 9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022, с. 29-30.

ЗМІСТ

	Перелік умовних скорочень та термінів	22
	Вступ	25
Розділ 1	Клініко-патогенетичні особливості вегетативних і психо-соматичних розладів при хронічному панкреатиті. Методи корекції. Сучасний погляд на проблему (огляд літератури)	35
1.1	Сучасні уявлення щодо етіопатогенезу хронічного панкреатиту	35
1.2	Структура та функції автономної нервової системи, роль порушень її діяльності в патогенезі хронічного панкреатиту	40
1.3	Проблема психо-соматичних розладів при хронічному панкреатиті	46
1.4	Сучасні підходи до лікування вегетативних та психо-соматичних порушень при їх поєднанні з хронічним панкреатитом	53
1.5	Біорегуляційна терапія, обґрунтування застосування в комплексі лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом	59
Розділ 2	Клінічна характеристика пацієнтів та методи дослідження	68
2.1	Клінічна характеристика груп обстежуваних пацієнтів	68
2.2	Характеристика методів дослідження обстежуваних пацієнтів	73
2.2.1	Загально-клінічні методи дослідження	73
2.2.2	Методики оцінювання якості життя та психо-	

		20
	емоційного стану пацієнтів з хронічним панкреатитом	76
2.2.3	Методики вивчення стану автономної нервової системи	79
2.2.4	Методики визначення наявності та ступеня тяжкості ендогенної інтоксикації	85
2.3	Характеристика програм лікування	88
2.4	Статистичний аналіз результатів дослідження	90
Розділ 3	Клініко-патогенетичні особливості автономного статусу при хронічному панкреатиті	92
3.1	Оцінка впливу дисфункції автономної нервової системи на якість життя та психоемоційний стан пацієнтів із хронічним панкреатитом	92
3.2	Характеристика автономного статусу пацієнтів з хронічним панкреатитом	98
3.3	Аналіз параметрів ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті в поєднанні з дисфункцією автономної нервової системи	108
3.4	Особливості клініко-лабораторних і структурних параметрів підшлункової залози при хронічному панкреатиті та їхні взаємозалежності із психоемоційним та автономним статусом пацієнтів	115
Розділ 4	Оцінка ефективності диференційованих лікувальних програм пацієнтів з хронічним панкреатитом	125
4.1	Аналіз ефективності запропонованих програм лікування за динамікою клінічного перебігу та параметрів якості життя пацієнтів з хронічним панкреатитом	125

4.2	Оцінка дієвості лікувальних програм за впливом на психоемоційний стан пацієнтів з хронічним панкреатитом	130
4.3	Аналіз ефективності програм лікування за впливом на ендогенну інтоксикацію, функціональний стан підшлункової залози та деякі параметри обміну речовин	134
4.4	Динаміка вегетативних порушень у пацієнтів з хронічним панкреатитом під дією запропонованих програм лікування	137
4.5	Оцінка ефективності запропонованих програм реабілітації за впливом на клінічний перебіг хронічного панкреатиту із супутньою вегетативною дисфункцією за якістю життя та психоемоційного стану пацієнтів	144
Розділ 5	Аналіз та узагальнення результатів дослідження	150
	Висновки	162
	Практичні рекомендації	167
	Список використаних джерел	168
	Додатки	194

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АНС	– автономна нервова система
БРП	– біорегуляційні препарати
БРТ	– біорегуляційна терапія
ВВТ	– вихідний вегетативний тонус
ВЗ	– вегетативне забезпечення
ВІ	– вегетативний індекс Кердо
ВР _т	– вегетативна реактивність
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ДТ	– діастолічний артеріальний тиск
Е-НПЗ	– екзокринна недостатність підшлункової залози
ЗПЛ	– загальноприйняте лікування
ІА	– індекс адаптації
ІЗЛ	– індекс зсуву лейкоцитів
ІЛГ	– лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс
ІМТ	– індекс маси тіла
ІН	– індекс напруги регуляторних систем
ІН _{орт}	– індекс напруги під час ортостазу
ІН _ф	– індекс напруги в положенні лежачи (фоновий)
ІРВН	– індекс реактивної відповіді нейтрофілів
КОП	– кліноортостатична проба
ЛІ	– лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа
ОТ	– особистісна тривожність
ПАРС	– показник активності регуляторних систем
РТ	– реактивна тривожність
СЕІ	– синдром ендогенної інтоксикації
СП-254	– середньомолекулярні пептиди з максимумом поглинання при довжині хвилі 254 нм

СП-254	– середньомолекулярні пептиди з максимумом поглинання при довжині хвилі 280 нм
СТ	– систолічний артеріальний тиск
УПФ	– умовно-патогенна флора
ХП	– хронічний панкреатит
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
ЯІ	– ядерний індекс інтоксикації
ЯЖ	– якість життя
ВР	– інтенсивність болю
A_{Mo}	– амплітуда моди
АР	– абдомінальний біль
СS	– синдром закрепу
DS	– діарейний синдром
GRA	– вміст гранулоцитів у лейкоцитарній формулі (у %)
GH	– загальний стан здоров'я
GSRS	– Gastrointestinal Symptom Rating Scale
HADS	– Hospital Anxiety and Depression Scale
Hb	– гемоглобін
HF	– потужність високих частот
IS	– диспепсичний синдром
LF	– потужність низьких частот
LYM	– вміст лімфоцитів у лейкоцитарній формулі (у %)
M	– стандартна похибка середнього
MON	– вміст моноцитів у лейкоцитарній формулі (у %)
MH	– психічне здоров'я
PF	– фізичне функціонування
RE	– рольове (емоційне) функціонування
RP	– рольове (фізичне) функціонування
RS	– рефлюкс-синдром

SD	– стандартне відхилення
SDNN	– стандартне відхилення R-R інтервалів
SF	– соціальне функціонування
SF-36	– 36-Item Short Form Survey
TP	– загальна потужність спектру
VLF	– потужність дуже низьких частот
VT	– життєва активність
WBC	– лейкоцити
X	– варіаційний розкид

ВСТУП

Актуальність теми. Захворюваність і поширеність хронічного панкреатиту (ХП) в Україні значно перевищує середньоєвропейський рівень. За даними статистики 2012 р., названі показники склали відповідно 4-8 та 25 випадків на 100 тис. населення в країнах Європи та 226 і 2471 випадок в Україні. Така розбіжність в кількості пацієнтів може бути зумовлена гіпердіагностикою захворювання при проведенні візуалізаційних методів дослідження, незбалансованим харчуванням, зловживанням алкоголем серед населення тощо [3, 116]. Станом на 2014 р. показники практично не змінилися: поширеність хронічного панкреатиту в Україні склала 2474,7 випадків на 100 тис. населення (873,8 тис. випадків), а захворюваність – 215,8 випадків на 100 тис. населення (76 тис. нових випадків) [123]. Протягом останніх років в країнах Європи середній вік пацієнтів із ХП знизився від 50 до 39 років, на 30 % зросла частка жінок із цим захворюванням [3].

ХП є типовим соматичним захворюванням із вираженим психологічним компонентом, який спричинений соматичним дистресом (больовий і диспепсичний симптомокомплекс, необхідність дотримуватись дієти тощо), загрозливими для життя ускладненнями, інвалідизацією. Усе це негативно позначається на якості життя та зумовлює різноманітні зміни у психоемоційній сфері пацієнтів: від ситуаційних реакцій до порушень, що можуть досягати клінічного рівня [50].

Автономна нервова система (АНС) є своєрідною сполучною ланкою між тілом і психікою [114]. Всі системи та органи нашого тіла знаходяться під постійним контролем АНС, яка у поєднанні з гуморальними впливами забезпечує адаптацію до мінливих умов внутрішнього та зовнішнього середовища [22]. Практично немає таких патологічних станів, у розвитку і перебігу яких не брали б участі вегетативні розлади. В одних випадках вони є

чинниками патогенезу та домінують у клінічній картині захворювання, в інших – виникають вторинно у відповідь на ушкодження різних органів і систем організму і представлені помірно [8]. Закономірною реакцією на стрес та одним із патогенетичних механізмів виникнення захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), в тому числі панкреатиту, є дисбаланс ланок АНС з активацією симпатичного та пригніченням парасимпатичного відділу [8, 74]. Захворювання виникають при неспроможності АНС, процесу запалення, нейроендокринної та імунної систем, епітеліального бар'єру регулюватись до нормального стану при дії стресорів [74, 202]. Перспективною у плані профілактики та корекції стресових пошкоджень є біорегуляційна терапія (БРТ), яка належить до методів, здатних обмежувати надмірну стрес-реакцію та нормалізувати недостатню, а також включати механізми самовідновлення [42, 127].

У сучасній літературі знайдено недостатньо даних щодо стану АНС у пацієнтів із ХП. Більшість наукових праць присвячена вивченню вегетативних дисфункцій у дітей як при захворюваннях ШКТ, так й інших систем. У своїх дослідженнях Лембрик І.С. [53] відмітила помірно виражене напруження регуляторних систем організму серед дітей із реактивним панкреатитом (диспанкреатизмом) і нормальний варіант кліноортостатичної проби, у той час як при ХП адаптаційні можливості організму перебували на межі виснаження. Превалювання парасимпатикотонії було встановлено у дітей з ХП та супутнім ерозивним гастродуоденітом, симпатикотонії – при коморбідності ХП із хронічним холециститом. В іншому дослідженні з використанням кардіоінтервалографії виявлено, що у дітей з високою тривожністю та вираженими клінічними симптомами ХП переважала симпатикотонія, що супроводжувалось мінімальною чи помірною гіпоацидністю, рідше нормаацидністю. У дітей із низьким та середнім рівнем тривожності, помірними порушеннями функціонального стану ПЗ та печінки

домінувала парасимпатикотонія, результати рН-метрії шлунка у цих пацієнтів вказували на гіперацидність [54].

Щодо стану АНС при ХП серед дорослого населення знайдено лише декілька публікацій. Бабінець Л.С., Медвідь І.І. [62] вказують на виснаження функціональних резервів і зниження адаптаційного потенціалу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім ХП, Губергріц Н.Б. [29] – на посилення парасимпатичних впливів у пацієнтів із супутнім хронічним необструктивним бронхітом в ортостазі, що може негативно вплинути на стан бронхіального дерева, Buscher Н.С. [142] – на активацію симпатичної ланки АНС у пацієнтів з хронічним панкреатитом з вираженим больовим синдромом. Однак, нами не було знайдено публікацій, які б досліджували стан АНС за допомогою варіабельності серцевого ритму (ВСР) при ХП із врахуванням хронізації патології.

Враховуючи особливості вегетативної дисфункції при гастроентерологічній патології, а саме полісистемний характер, зміни переважно на рівні центральної ланки вегетативної регуляції, висновок про стан АНС при захворюваннях органів травлення, зокрема ХП, можна зробити на основі оцінки вегетативної регуляції серцево-судинної системи, зокрема на основі вивчення ВСР [23, 114, 118]. Зміни серцевого ритму є чутливою та ранньою прогностичною ознакою відхилень вегетативного балансу і виникнення багатьох захворювань. Останніми роками аналіз ВСР знаходить все більше застосування при захворюваннях ШКТ: гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі, виразковій хворобі, синдромі подразненого кишечника, хронічних запальних захворюваннях кишечника [57].

Враховуючи постійне зростання числа пацієнтів із ХП, що збільшилось вдвічі протягом останніх 30 років, початок захворювання у працездатному віці з первинною інвалідизацією, що досягла 15,0 % та смертністю у 20,0 %, пошук лікувально-реабілітаційних програм, що дозволять сповільнити процес прогресування захворювання та покращити якість життя

пацієнтів, становить важливу соціально-економічну проблему [1]. Комплексні біорегуляційні препарати і натуропатичні стандартизовані фітопрепарати, зокрема препарати гінкго білоби, набагато рідше викликають алергічні реакції у порівнянні з синтетичними ліками, діють м'яко та поступово, можуть застосовуватись протягом тривалого часу, є ефективним доповненням до протокольної терапії, оскільки дозволяють зменшувати дозування й тривалість прийому препаратів із небажаними побічними ефектами, покращують якість життя. Усе назване підвищує прихильність до лікування, що робить їх важливою складовою корекції вегетативних і психоемоційних порушень в осіб з ХП і дозволяє в результаті подовжувати термін ремісії [130, 155, 168, 211].

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).

Мета дослідження: на основі комплексної оцінки вегетативного статусу пацієнтів із хронічним панкреатитом та його взаємозв'язку із параметрами клінічного перебігу, функціонального стану підшлункової залози, ендотоксикозу, трофологічного статусу, якості життя і психоемоційного стану хворих підвищити ефективність протокольного лікування шляхом включення до нього вегетостабілізуючих і комплексних біорегуляційних засобів із метою корекції встановлених порушень.

Завдання дослідження:

1) визначити наявність вегетативної дисфункції у пацієнтів з хронічним панкреатитом поза загостренням шляхом анкетування опитувальником Вейна, оцінки вегетативного статусу за допомогою короткоінтервального запису показників варіабельності серцевого ритму, розрахунку індексу

Кердо, виконання активної кліноортостатичної проби, а також проаналізувати її особливості в залежності від індексу маси тіла та клінічного перебігу захворювання;

2) оцінити вплив вегетативної дисфункції на якість життя (на основі опитувальників GSRs, SF-36), психоемоційний стан пацієнтів із хронічним панкреатитом (за шкалами Спілбергера-Ханіна, Айзенка, HADS);

3) проаналізувати параметри ендогенної інтоксикації (на основі лейкоцитарних індексів, вмісту середньомолекулярних пептидів, циркулюючих імунних комплексів), показники обміну речовин і трофологічного статусу (за рівнями гемоглобіну, глюкози, загального білку, загального холестерину), екзокринної функції (на основі вмісту фекальної α -еластази, бальної оцінки копрограми), а також структурного стану підшлункової залози (за даними УЗД) у пацієнтів із хронічним панкреатитом поза загостренням в залежності від індексу маси тіла та їх взаємозв'язок із дисфункцією автономної нервової системи;

4) вивчити ефективність запропонованих лікувальних програм із підсиленням протокольного лікування вегетостабілізуючим препаратом гінкго білоби та комбінацією біорегуляційних засобів за динамічною оцінкою вегетативного статусу, клінічного перебігу, якості життя, психоемоційного стану пацієнтів із хронічним панкреатитом, впливом на ендогенну інтоксикацію, функціональний стан підшлункової залози та деякі параметри обміну речовин;

5) оцінити ефективність реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом протягом року під дією запропонованих програм лікування за їх впливом на якість життя, психоемоційний стан, річну кількість загострень, госпіталізацій та середню тривалість епізоду госпіталізації.

Об'єкт дослідження – особливості дисфункції автономної нервової системи у пацієнтів із хронічним панкреатитом поза загостренням.

Предмет дослідження – вегетативний статус осіб із хронічним панкреатитом, вплив дисфункції АНС на якість життя, психоемоційний стан пацієнтів (тривожність, нейротизм, тривогу, депресію), параметри ендогенної інтоксикації, екзокринну функцію та структурний стан ПЗ, трофологічний статус; доцільність підсилення протокового лікування вегетостабілізуючим препаратом гінґко білоби та курсом комбінації біорегуляційних засобів за корекцією клінічних синдромів захворювання, впливом на психоемоційний стан, якість життя пацієнтів, ендогенну інтоксикацію, функціональний стан ПЗ та деякі параметри обміну речовин, а також ефективністю запропонованого лікування у досягненні тривалої стабільної ремісії захворювання.

Методи дослідження: стандартизовані загальноклінічні (скарги, анамнез, дані об'єктивного обстеження), лабораторні (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, абсолютна та відносна кількість гранулоцитів, лімфоцитів та моноцитів, лейкоцитарна формула, ШОЕ, параметри копрограми), біохімічні (глюкоза, загальний білірубін, прямий та непрямий білірубін, загальний білок, АЛТ, АСТ, загальний холестерин, середньомолекулярні пептиди із максимумом поглинання при довжині хвилі 254 нм та 280 нм, циркулюючі імунні комплекси), імуноферментні (фекальна α -еластаза), антропометричні (індекс маси тіла), інструментальні (УЗД ПЗ, короткоінтервальний запис варіабельності серцевого ритму (BCP)), соціологічні (анкетування), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. За результатами виконаних досліджень, вперше встановлено особливості дисфункції автономної нервової системи при хронічному панкреатиті в залежності від індексу маси тіла пацієнтів та клінічного перебігу захворювання. Поглиблено патогенетичні уявлення щодо впливу вегетативної дисфункції на функціональний стан підшлункової залози, параметри ендотоксикозу, трофологічного статусу, якість життя та психоемоційний стан пацієнтів.

Доповнено наукові дані щодо обтяжуючого впливу порушень жирового обміну, запального процесу (за лейкоцитарними індексами крові) на клінічний перебіг хронічного панкреатиту: у пацієнтів із понаднормовим індексом маси тіла і наявним хронічним запальним процесом виявлено тяжчий ступінь екзокринної недостатності, більш часте підвищення рівня глюкози та загального холестерину порівняно з особами із нормальною масою.

Вперше запропоновано, оцінено та доведено доцільність додаткового включення до протокольного лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та дисфункцією автономної нервової системи вегетостабілізуючого препарату гінкго білоби та комбінації біорегуляційних засобів за авторською схемою на основі позитивної динаміки клінічних синдромів захворювання, ендотоксикозу, функціонального стану підшлункової залози, параметрів трофологічного статусу, покращення психоемоційного стану та якості життя пацієнтів. Вперше показано ефективність запропонованих лікувальних програм для досягнення стабільної ремісії захворювання протягом року за кількістю загострень, госпіталізацій, середньою тривалістю епізоду госпіталізації, якістю життя та психоемоційним станом пацієнтів із хронічним панкреатитом.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано підсилення протокольного лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом поза загостренням та супутньою дисфункцією автономної нервової системи препаратом гінкго білоби (мемоплант) по 1 таблетці 3 рази на добу під час їжі, запиваючи половиною склянки води, курсом один місяць, який окрім вегетостабілізуючого, володіє також антиоксидантним, протизапальним, імуномодулюючим ефектами, що патогенетично обґрунтовує доцільність його застосування.

Для пацієнтів із більш вираженою вегетативною дисфункцією та екзокринною недостатністю підшлункової залози запропоновано включення

до попередньої лікувальної програми курсу біорегуляційної терапії (траумель С, момордика композитум, ньюрексан) за запропонованою авторською методикою.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у практику терапевтичного відділення № 2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 3» Одеської міської ради, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги» м. Тернополя, гастроентерологічного відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої допомоги», терапевтичного відділення КНП «Лікарня святого Мартина» Мукачівської міської ради Закарпатської області; навчальний процес на кафедрі терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедрі терапії та сімейної медицини Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто здійснено пошук та аналіз літератури за темою дисертації, розроблено дизайн дослідження; проведено набір та обстеження пацієнтів, оцінено результати лабораторних та інструментальних досліджень, виконано аналіз та статичне опрацювання отриманих результатів. Здобувач самостійно написала всі розділи дисертації, сформулювала висновки та практичні рекомендації, впровадила отримані результати у лікувальний та навчальний процеси, а також підготувала до друку наукові праці на основі власних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на XXIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.); підсумковій LXIII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.); Всеукраїнській науково-

практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 25-26 червня 2020 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 8-9 жовтня 2020 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики – сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 25-26 лютого 2021 р.); XXV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.); підсумковій LXIV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 24-25 червня 2021 р.); науковому симпозиумі з міжнародною участю «Проблемні питання функціональних розладів органів травлення та коморбідності у загальнолікарській практиці, особливості фармацевтичної опіки» (м. Тернопіль, 16-17 грудня 2021 р.); підсумковій LXV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 23-24 червня 2022 р.); науковому симпозиумі з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 15-16 грудня 2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря

загальної практики - сімейного лікаря», у рамках якої відбулась науково-практична конференція «Основні сучасні концепції діагностики та лікування захворювань і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози» (м. Тернопіль, 23-24 лютого 2023 р.).

Публікації. Основні матеріали дисертації було опубліковано у 18 наукових працях, серед них 5 статей у наукових фахових виданнях України, 2 – в іноземних журналах, з них одна – у виданні, що індексується наукометричною базою Web of Science; 11 тез в матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 212 сторінках, ілюстрована 31 рисунком та 28 таблицями; складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень із узагальненням та аналізом результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 225 наукових праць (129 – кирилицею, 96 – латиницею), додатків. Бібліографічний опис використаних джерел та додатки викладено на 44 сторінках.

РОЗДІЛ 1

КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНИХ І ПСИХО-СОМАТИЧНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ. МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасні уявлення щодо етіопатогенезу хронічного панкреатиту

На даний час в Україні спостерігається напружена ситуація щодо хронічного панкреатиту (ХП), про що свідчить тенденція до зростання захворюваності та поширеності ХП. Близько чверті пацієнтів, які звертаються до лікарів-гастроентерологів і займають понад 10 % ліжок у стаціонарі, складають хворі на ХП [50]. Серед чоловіків основною причиною розвитку ХП є надмірне вживання алкоголю, в жінок переважає біліарний панкреатит [137, 145, 187, 213]. Також до ХП можуть призводити отруєння, травми, вірусні захворювання, операції та ендоскопічні маніпуляції, психогенні впливи, які викликають спазм судин, а також м'язів на виході жовчних і панкреатичних протоків [59, 201, 208, 212].

До відносно рідкісних форм ХП належать: медикаментозний, ідіопатичний, генетичний та аутоімунний [10, 28, 164, 178, 187, 196, 212]. Медикаментозний панкреатит розвивається в 3,0–5,0 %, може провокуватись деякими антибіотиками (цефтріаксон, ампіцилін, тетрациклін, ізоніазид, рифампіцин, еритроміцин), противірусними препаратами (диданозін, нелфінавір), діуретиками (хлортіазид, гідрохлортіазид, фуросемід), препаратами, що застосовуються при захворюваннях ШКТ (ранітидин, омепразол, октреотид), при захворюваннях серцево-судинної системи (еналаприл, каптоприл, лозартан, аміодарон); імуносупресантами та цитостатиками (дексаметазон, паклітаксел, цитозин, такролімус) тощо [10, 28]. Особливістю ідіопатичного панкреатиту є його рання маніфестація,

зазвичай у віці до 20 років. При підозрі на це захворювання насамперед потрібно виключити муковісцидоз, після цього паразитарні інфекції, при необхідності виконати генетичне обстеження [10, 28]. Аутоімунний панкреатит є діагнозом виключення. Це рідкісне захворювання сполучної тканини з ураженням підшлункової залози (ПЗ), органів гепато-біліарного тракту, слинних залоз, лімфовузлів та інших органів. Характерними лабораторними змінами будуть наявність антинуклеарних, антигладком'язових, антимитохондріальних антитіл, а також антитіл до цитоплазми нейтрофілів, карбоангідрази I, II та IV, лактоферину, присутність ревматоїдного фактора, зростання в сироватці крові рівня панкреатичних ферментів, глобулінів, а саме IG4, холестаза. Остаточо діагноз верифікують на основі гістологічного дослідження біопсійного матеріалу, при якому виявляють запалення, прогресуючий фіброз паренхіми та деструкцію проток залози [10, 28, 196].

ХП найчастіше діагностують у найбільш працездатному віці, приблизно 30-50 років, що на тлі розвитку ранніх ускладнень, рівня інвалідизації та летальності складає важливу соціально-економічну проблему [50]. Порушення толерантності до глюкози спостерігається у 2/3 пацієнтів, у третини розвивається цукровий діабет, у половини хворих виникає екзокринна недостатність підшлункової залози (Е-НПЗ) [151, 167]. Тривалість захворювання на ХП більше, ніж 20 років, підвищує ризик виникнення раку залози в 5 разів [50, 138, 144, 156].

Особливу увагу привертає ХП при метаболічному синдромі, який також має тенденцію до «помолодшання». Вчені зазначають, що у пацієнтів з надвагою тривалість життя зменшується в середньому на 5 років, а при значному ожирінні – на 15 років [10, 176]. У дослідженні Тейхмана та співавторів було показано, що у жінок з ожирінням ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$) спостерігається зниження концентрації фекальної еластази-1 порівняно з людьми із нормальною масою тіла [174, 217]. Жирова тканина та ділянки її

некрозу є важливим джерелом прозапальних медіаторів, таких як MCP-1 (моноцитарний хемоатрактантний білок-1), TNF- α (пухлинний фактор некрозу- α), HGF (фактор росту гепатоцитів), PAI-1 (інгібітор активатора плазміногену-1), інтерлейкіни 6 і 8, сприяючи розвитку системної запальної реакції [174, 180, 200]. Надмірна маса тіла також пов'язана зі зростанням вироблення реактивних форм кисню, які, своєю чергою, пошкоджують тканини, у тому числі клітини ПЗ [174]. Концентрація тригліцеридів корелює з важкістю ушкодження ПЗ [174, 200, 220].

ПЗ виробляє протягом доби понад два літри секрету, в якому містяться більше 20 травних ферментів (ліполітичних, протеолітичних, амілолітичних) та бікарбонатів [10]. ПЗ має значні компенсаторні можливості, порушення травлення та всмоктування поживних речовин у пацієнтів з ХП з'являються при пошкодженні близько 90 % її клітин [10, 221]. При недостатності ферментів відбувається неповне розщеплення інгредієнтів травного хімусу, що призводить до прискорення транзиту кишкового вмісту. У міру прогресування ферментної недостатності процес травлення фактично зміщується в дистальні відділи шлунково-кишкового тракту і стає неповноцінним. Виникають метаболічні розлади білкового, жирового обміну, порушується всмоктування мінералів (залізо, кальцій, магній, цинк, селен), жиророзчинних вітамінів А, D, E і К [190, 192, 193]. Клінічні симптоми такого гіповітамінозу (блідість, сухість та знижений тургор шкіри, ламкість нігтів, випадіння волосся, підшкірні геморагії) можуть випереджати симптоми мальабсорбції і дуже характерні для хворих на ХП [59, 139, 225]. Найчастіше симптоми дефіциту стосуються вітаміну D. Внаслідок порушення його всмоктування та зменшення надходження кальцію у пацієнтів з ХП може розвинути зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що призводить до остеопенії та остеопорозу [131, 134, 153, 161, 215, 221]. В епоху COVID-19 надзвичайно цікаві наукові звіти, які свідчать про те, що пацієнти з дефіцитом вітаміну D3 ризикують захворіти важкою формою SARS-CoV-2 [159, 181]. Автори цього

дослідження постулюють, що дефіцит вітаміну D3 сприяє розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, а смертність зростає з віком та наявністю хронічних захворювань, які пов'язані із зниженням рівня вітаміну D3. Окрім профілактичної мети щодо COVID-19, прийом цього вітаміну відповідає загальним рекомендаціям щодо ведення пацієнтів з ХП [171, 181]. Люди з ХП мають підвищений ризик дефіциту вітаміну B12, при якому можуть виникати втомлюваність, запаморочення, труднощі з концентрацією уваги, відчуття поколювання і оніміння рук та ніг, анемія, посилюється ризик серцевого нападу та інсульту [192, 221]. Низька концентрація вітамінів С і Е в організмі внаслідок недостатнього надходження цих інгредієнтів з їжею або надмірного використання внаслідок вживання алкоголю чи куріння є одним з етіологічних факторів ХП [162, 213, 221].

Щоб уникнути ускладнень, слід розглянути застосування вітамінно-мінеральних добавок (переважно антиоксидантних), навіть якщо у пацієнта не виявляються явні симптоми їх дефіциту [206, 221, 224, 225]. Оксидативний стрес стимулює фіброз органу і може бути відповідальним за виникнення болю, крім того, сприяє утворенню кальцинатів у ПЗ і розвитку таких ускладнень, як діабет і рак ПЗ [160, 178, 191, 221].

Внаслідок діареї пацієнти з ХП втрачають значний відсоток калорій і поживних речовин, включаючи білки. Дефіцит білка може бути причиною поглиблення патологічних змін у ПЗ, зниження концентрації бікарбонатів, що призводить до зниження рН в дванадцятипалій кишці, викликає осадження жовчних кислот і, як наслідок, зменшує активність ліпази [221].

Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ тісно пов'язана з інтенсивністю больового синдрому, що підтверджується появою болю після прийому їжі. Виникнення больового синдрому зумовлено секреторним напруженням ПЗ, внутрішньопротоковою гіпертензією внаслідок наявності в протоках кальцинатів, стриктур. Зниження рівня секреторного напруження можна досягнути замісною ферментною терапією, яка зменшує нейрогормональні

стимули [59]. Введення екзогенних ферментів ПЗ призводить до зменшення секреції холецистокініну, знижує тиск у протоках ПЗ і на основі механізму негативного зворотного зв'язку зменшує біль [225]. В останнє десятиліття були проведені дослідження, які чітко показують, що прогноз пацієнтів з ХП багато в чому залежить від ранньої діагностики та належного лікування екзокринної дисфункції [147, 150, 181, 225].

У 90 % у пацієнтів з ХП спостерігаються поліневропатії, пов'язані з функціональними змінами периферичних нервів [59]. Бокман та ін. спостерігали патологічні зміни периневрія в ПЗ при ХП, які призводять до того, що нерви піддаються впливу активованих ферментів, запальних медіаторів. Тривала та інтенсивна стимуляція нервів зумовлює вивільнення кількох нейромедіаторів, таких як субстанція Р, кальцитонін ген-зв'язаного пептиду, що полегшують ноцицептивну передачу сигналів нейронам другого порядку в спинному мозку [184].

ХП негативно впливає на якість життя та психоемоційний стан пацієнтів, більш, ніж у 80 % виявляються депресивні та тривожні стани різного ступеня вираженості [50, 186, 214]. У більшості пацієнтів гастроентерологічного профілю спостерігається підвищений рівень особистісної тривожності [85]. Підвищений рівень особистісної та реактивної тривожності у хворих на ХП стає на заваді дотримання необхідної дієти, стимулює до вживання заборонених при даному захворюванні продуктів і, як наслідок, призводить до загострення хвороби і необхідності лікування в стаціонарі [125]. Висока аддикція до солодкої, соленої, гострої та жирної їжі розглядається як варіант компенсації дефіциту позитивних емоцій [125]. Згідно із даними останніх досліджень емоційний стан впливає на формування здорових харчових звичок [46]. Виникнення і розвиток ХП може зумовлюватись психогенними факторами [125, 136], соціальними обставинами і раптовою зміною харчової поведінки [125, 195].

1.2 Структура та функції автономної нервової системи, роль порушень її діяльності в патогенезі хронічного панкреатиту

Автономна нервова система (АНС) (або «вегетативна нервова система») регулює діяльність внутрішніх органів, ендо- і екзокринних залоз, кровоносних і лімфатичних судин, гладкої і частково позмугованої мускулатури, а також органів чуття і трофіку тканин.

АНС складається з двох частин: симпатичної і парасимпатичної, що відрізняються у морфологічному та функціональному відношеннях. Умовно прийнято, що вдень переважає симпатичний тонус, а парасимпатичний, так зване «царювання вагуса», – вночі. В цілому АНС забезпечує і регулює трофотропну та ерготропну функції. Трофотропна функція здійснюється в основному парасимпатичним відділом і направлена на підтримання гомеостазу організму: показників температури тіла, артеріального тиску, ЧСС, потовиділення, рівня глюкози крові тощо. Ерготропна функція спрямована на вегетативне забезпечення діяльності, тобто адаптацію організму до мінливих умов середовища, виконується в основному симпатичним відділом АНС [39]. Під впливом симпатичного відділу посилюється серцево-судинна діяльність, покращується вентиляція легень, відбувається перерозподіл крові, зростає глікогеноліз, глюконеогенез, ліполіз.

Передача збудження з прегангліонарного на постгангліонарне волокно, як в симпатичних, так і парасимпатичних гангліях, проходить за участю медіатора ацетилхоліну. На постсинаптичній мембрані ацетилхолін взаємодіє зі специфічними рецепторами: Н- або М-холінорецепторами, які відрізняються швидкістю їх відповіді. Вважається, що Н-холінорецептори забезпечують виникнення швидких і нетривалих відповідей, а М-холінорецептори – реагують тривало і повільно. З постгангліонарних симпатичних нервових волокон збудження на ефекторні органи передається за участю норадре-

наліну. Крім того, існують інші важливі нейромедіатори, до яких належить субстанція Р, дофамін, вазоактивний інтестинальний поліпептид [39].

Іннервація ПЗ забезпечується гілками сипатичного та парасипатичного відділу АНС через черевне, печінкове та верхнє брижове сплетіння. Низхідні (еферентні) парасипатичні волокна блукаючих нервів після проходження через названі сплетіння закінчуюються гангліями всередині фіброзних перегородок, що розділяють часточки залози, постагінгліонарні волокна у свою чергу іннервують острівці Лангерганса, ацинуси та протоки. Низхідні сипатичні волокна беруть свій початок в сірій речовині торакального та люмбального відділів спинного мозку, утворюють синапси з нейронами гангліїв сплетінь, постгангліонарні волокна іннервують кровоносні судини, регулюючи таким чином кровопостачання ПЗ [188].

Раніше вважали, що сипатична і парасипатична нервова система функціонують за принципом ваг, тобто є антагоністами. В дійсності їх взаємодію можна охарактеризувати як «взаємостимулючий антагонізм», тобто посилення функціонування одного відділу в нормальних фізіологічних умовах призводить до компенсаторного напруження і в апаратах іншого відділу, що повертає функціональну систему до нормальних гомеостатичних показників [39].

Виділяють сегментарний і надсегментарний відділи АНС. До першого належать вегетативні нерви, сплетення, ганглії, бокові роги спинного мозку та ядра вегетативних нервів в стовбурі головного мозку. Вузли сипатичного відділу знаходяться поза іннервованим органом, парасипатичні – у стінці або біля відповідного органу. Характерною ознакою ушкоджень сегментарного відділу є їх локальний характер. Прикладами можуть слугувати синдром Горнера, хвороба Гіршпрунга, локальний ангідроз або дегідратація при сирінгомієлії [39].

До надсегментарного відділу відносять верхні відділи стовбура головного мозку, гіпоталамус, лімбічну систему та асоціативні зони кори

головного мозку. На цьому рівні відбувається інтеграція вегетативного регулювання, тобто узгодження вегетативних, емоційних, моторних, ендокринних реакцій [22, 39]. Лімбічна система або, як її ще називають, «вісцеральний» чи «емоційний» мозок є тією матеріальною основою, що відповідає за емоції та вегетативні зміни, пов'язані з ними. До її складу входять передні ядра таламуса, мигдалеподібне тіло, гіпокамп, поясна закрутка головного мозку тощо. Емоційні порушення пов'язують з обміном нейромедіаторів: серотоніна, дофаміна, норадреналіна. На даний час залишається відкритим питання: первинним є дефект їх обміну чи порушення взаємодії лімбіко-ретикулярного комплексу. Фізіологічна роль гіпоталамуса полягає в підтриманні на оптимальному рівні обміну речовин, енергії, регуляції температурного балансу, діяльності всіх внутрішніх органів, зокрема серцево-судинної, травної систем, залоз внутрішньої секреції, а також регуляції сну і бадьорості. Кора головного мозку регулює діяльність гіпоталамусу і через нього впливає на внутрішні органи, головним чином через АНС і гормони гіпофізу. Нейрони гіпоталамуса мають здатність виділяти біологічно активні речовини (релізінг-фактори), які надходять в гіпофіз і стимулюють продукцію його гормонів – гонадотропного, тиреотропного і адренкортикотропного. Значення кори головного мозку в регуляції функцій органів, іннервованих АНС і роль останньої як провідника імпульсів від кори до периферичних органів яскраво виявляється в дослідках із виробленням умовних рефлексів на зміну діяльності внутрішніх органів. Доказом такого впливу є почашення або сповільнення діяльності серця, розширення або звуження зіниць в людини у стані гіпнотичного навіювання.

Враховуючи складність структури надсегментарного відділу до нього неможливо застосувати принцип ізольованого синдрому випадіння чи подразнення окремого вегетативного центру. Тому порушення на цьому рівня розглядаються як синдроми дезінтеграції. Їх основу представляють різноманітні варіанти психовегетативного синдрому. Термін

«психовегетативний синдром» ще в середині минулого століття запропонував німецький вчений W. Thiele, естафету його вивчення продовжив академік А.М. Вейн [22]. Принципами діагностики є виключення соматичного захворювання або визначення його питомої ваги в генезі скарг, встановлення полісистемності розладів, виявлення афективних, емоційно-мотиваційних і психопатологічних порушень.

До причин порушення вегетативної регуляції належать спадково-конституційна схильність, патологія пре- та інтранатального періодів, травми та запальні захворювання ЦНС, гормональна перебудова, соматичні захворювання, хронічний стрес, несприятливі умови середовища [22, 39, 49, 107, 132]. Розрізняють первинні вегетативні порушення, тобто генетично зумовлені або пов'язані з фізіологічними процесами у АНС, а також вторинні, які виникають на тлі інших захворювань. Синдром дисфункції АНС об'єднує обидві ці групи. До генетичних захворювань, який супроводжуються вегетативними змінами, належить дефіцит дофамін- β -гідроксилази, який відповідає за перетворення дофаміну в норадреналін. Це рідкісне захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування зумовлене генною мутацією. Для нього характерні ортостатична гіпотензія, м'язова слабкість, епізоди гіпоглікемії, низька концентрація катехоламінів в біологічних рідинах при високому вмісті дофаміна. Ще одним аутосомно-рецесивним захворюванням даної групи є дефіцит декарбоксилази ароматичних L-амінокислот, ферменту, який перетворює в присутності вітаміну B6 як кофактора леводопу і 5-гідрокситриптофан в нейромедіатори – дофамін і серотонін. Клінічні прояви цього захворювання проявляються на першому році життя і включають затримку психо-моторного розвитку, вегетативні порушення, такі як птоз, міоз, закладеність носу, пароксизми потовиділення, порушення терморегуляції, артеріальну гіпотензію, гіпоглікемію, гастрозофагеальний рефлюкс, синкопальні стани, порушення серцевого ритму. Синдром Олгрова або синдром трьох А, описаний ще у

1978 р., успадковується по аутосомно-рецесивному типу і характеризується тріадою симптомів: резистентністю до АКТГ з наднирковою недостатністю, ахалазією кардії та алакрімією. Встановлено його поєднання з дисфункцією АНС, що включає ортостатичну гіпотензію з компенсаторною тахікардією, зниження потовиділення та секреції слини [39].

Синдром дисфункції АНС залишається однією з актуальних проблем клінічної неврології. Дисфункції АНС спостерігаються у 20 % дітей і 70 % дорослих [107]. Вегетативні симптоми часто поєднуються з порушеннями сну (важкість засинання, чутливий поверхневий сон, пробудження), астеничним симптомокомплексом, нейроендокринними порушеннями. Враховуючи прямий вплив інсомнії та тривожно-депресивних станів на виникнення та прогресування порушень когнітивних функцій вищевказані симптоми потребують раннього виявлення та корекції [33].

Дисфункція АНС відіграє важливу роль в патогенезі захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ХП зокрема [107]. Для оцінки стану АНС визначаємо вихідний вегетативний тонус, вегетативне забезпечення та реактивність. Вегетативний тонус і реактивність свідчать про гомеостатичні можливості організму, вегетативне забезпечення – про його адаптивні механізми [107]. Особливостями дисфункції АНС при захворюваннях ШКТ є те, що зміни відбуваються переважно на рівні центральної ланки вегетативної регуляції та мають полісистемний характер, тобто порушення в межах одного органа або системи органів призводять до порушення адаптаційних механізмів в цілому. Тому висновок про функціональний стан АНС при захворюваннях органів травлення, зокрема ХП, можемо зробити на основі оцінки вегетативної регуляції серцево-судинної системи [8, 23, 114, 118].

Типовими скаргами при ХП є больовий синдром і симптоми Е-НПЗ, яким можуть передувати стійке здуття живота, відчуття переповнення в епігастрії, нудота, блювання [182]. У патогенезі цих симптомів відіграє роль дисфункція АНС. Зокрема, нудота та блювання залежать від імпульсів, які

надходять по *nervus vagus* до ділянки *nuclei tracti solitarii*, відповідно, можуть з'являтися при порушенні роботи АНС. Названі симптоми часто виникають в емоційно нестабільних людей під впливом стресових факторів як своєрідний спосіб вираження стресу і можуть в подальшому закріпитись як патологічний рефлекс [34]. Згідно з сучасними даними розлади вегетативної іннервації мають також значний вплив на виникнення здуття кишечника, а при хронічному панкреатиті – на виникнення болю та порушення моторики шлунково-кишкового тракту [72, 142, 143, 169].

У патогенезу болю при ХП велике значення відіграють ноцицептивні та антиноцицептивні механізми [140, 152]. За дослідженнями останніх років у пацієнтів з алкогольним ХП спостерігається двократне зростання кількості нервів паренхіми, що посилює больовий синдром і створює труднощі при його лікуванні. Цікавими є дані, що пацієнти з неалкогольним ХП, але з симптомами депресії (52 % пацієнтів), відзначають інтенсивніший біль і нижчий рівень якості життя [136]. Деякі вчені припускають, що біль при ХП може бути центрального генезу. Той факт, що тотальна панкреатектомія не полегшує больові відчуття приблизно у третини пацієнтів, підтверджує думку, що біль при ХП підтримується в тому числі незалежними від залози механізмами [184]. У пацієнтів із панкреатичним болем виявляють зміни функцій ЦНС при виконанні енцефалограми, мозкових викликаних потенціалів [141, 199].

Відомо, що мозкова фаза є першою в екскреторній діяльності ПЗ. Для неї характерний складнорефлекторний механізм, який реалізується через ЦНС шляхом умовних і безумовних рефлексів. На мозкову фазу панкреатичної секреції впливає емоційний стан, біль та інші чинники. Підтвердженням значення стресових факторів є почащення випадків стресового панкреатиту на тлі складної ситуації в країні. Основними його механізмами є недостатність гемоперфузії залози з наступною ішемією, порушення структури та бар'єрної здатності стінок проток залози, активація протеаз та

інгібіція антипротеолітичної активності, підвищення інтрадуктального тиску, збільшена в'язкість екзосекрету і перепони його відтоку [30, 47].

Як вже зазначалось, досить часто при ХП розвивається цукровий діабет, поширеним і серйозним ускладненням якого, внаслідок ураження периферичних чи центральних вегетативних структур, є вегетативна нейропатія. Після встановлення діагнозу діабету протягом першого року вегетативна нейропатія розвивається у 4 % пацієнтів, у 20-30 % – до 5 року та у 30-50 % – з тривалістю захворювання 20 років і більше. Оскільки практично всі органи іннервовані парасимпатичними чи симпатичними волокнами АНС цукровий діабет може викликати різноманітні симптоми, впливаючи на ШКТ, серцево-судинну та сечостатеву системи. Типовими ускладненнями є тахікардія в спокої, непереносимість фізичних навантажень, ортостатична гіпотензія, гастропарез, закреп, діарея, еректильна дисфункція [204, 209].

1.3 Проблема психосоматичних розладів при хронічному панкреатиті

Співвідношення психічних і соматичних факторів в розвитку захворювань обговорювалось ще вченими античності, зокрема Демокритом, Платоном, Цицероном, Сократом, Платоном, Гіпократом. Цицерона вважають першим «психосоматиком», саме він ще в I ст до н.е. аргументував ідею виникнення соматичних захворювань внаслідок душевних страждань, сильного горя [34]. Гіпократ в залежності від переважання в організмі жовчі, чорної жовчі, крові та лімфи розділив людей на 4 типи: холериків, меланхоліків, сангвініків і флегматиків. Кожен тип має свої позитивні та негативні сторони, так само як схильність до захворювань. Для сангвініків, котрі стараються тримати всі емоції в собі, – це захворювання серцево-судинної системи, щитоподібної залози, для запальних холериків – захворювання кишечника, жовчного міхура, схильність до артеріальної гіпертензії,

для повільних флегматиків – «стресові захворювання»: гастрит, виразкова хвороба, для меланхоліків – ГРВІ та різноманітні хронічні захворювання.

Термін «психосоматичний» в 1818 році ввів у медичну практику німецький психіатр Йоганн Хайнрот [64, 119]. Згідно із його судженням душевні потрясіння здатні породжувати соматичні захворювання. Ціла когорта психологів і фізіологів досліджували проблему взаємозв'язку психічних і соматичних процесів. Серед них Павлов І.П., Сеченов І.М., Бехтерев В.М., Лурія О.Р., Вундт В., Сел'є Г. та інші [77]. Ідею Хайнрота розвинув інший німецький психіатр Зігмунд Фрейд. Він вважав, що невіршений психологічний конфлікт, подавлені емоції змушують людину хворіти. При цьому має значення також «соматична готовність», яка визначає, який саме орган буде при цьому задіяний [54]. Ще у 30-х роках минулого століття Франц Александр виділив так звану святу психосоматичну сімку, яка включає бронхіальну астму, есенціальну гіпертензію, тиреотоксикоз, псоріаз, виразкову хворобу, неспецифічний виразковий коліт, ревматоїдний артрит [64, 73, 77]. Ця група постійно розширяється, зараз до неї також відносять цукровий діабет, мігрень, порушення менструального циклу, сексуальні розлади та інші [73]. Ф. Александр став родоначальником ідеї «специфічної особистості», суть якої полягає в тому, що пацієнтам, схильним до певних захворювань, притаманні певні психологічні ознаки, і це дає змогу спрогнозувати та діагностувати захворювання на ранніх стадіях [77]. Наприклад, пацієнткам з хронічним некалькульозним холециститом чи жовчнокам'яною хворобою характерні песимістичність, плаксивість, схильність до драматизації подій, пасивна життєва позиція, низька самооцінка, емоційна лабільність, високий рівень особистісної тривожності [87].

Життя сучасної людини неможливе без стресу. Але сам термін був введений Гансом Сельє відносно недавно у 1936 р. [73, 119]. Під стресом розуміють стан напруження організму, неспецифічну захисну реакцію на вплив різноманітних сильних факторів. За Г. Сельє, в перебігу стресу можна

виділити наступні стадії: тривоги, адаптації (резистентності) та виснаження. Перші дві стадії називають еустресом, вони є корисними для організму, мобілізують його резерви, часто викликані позитивними емоціями. Адаптаційна реакція в цей період найчастіше перебігає за одним з трьох сценаріїв: реакція серцево-судинної системи, що супроводжується тахікардією, зростанням артеріального тиску; реакція видільної системи, так звана «ведмежа хвороба», при якій можуть виникати нудота, блювання, часті поклики до сечопуску, проноси; температурна реакція, при якій спостерігається субфебрилітет, характерна для дітей в період прорізування зубів, сильного плачу [73]. Наступна стадія – дистрес характеризується зривом адаптації та призводить в результаті до виникнення синдрому хронічної втоми, психічних розладів невротичного рівня та психосоматичних захворювань. Під дією стресу надмірно синтезується кортизол, що порушує гомеостаз організму і робить його більш сприйнятливим до захворювань.

Стрес або алоstaticне перевантаження верифікується на основі одночасної наявності 2 діагностичних критеріїв: стресор перевищує копінг – індивідуальні навички подолання стресових факторів та поєднується хоча б з однією з наступних 3 ознак, що виникли впродовж 6 місяців після початку його дії: безсоння, втрата енергії та погіршення настрою, тривога, дратівливість (2 із перерахованих симптомів); труднощі в професійній діяльності або соціальній взаємодії; скарги на труднощі в повсякденному житті. Стрес, накладаючись на певні особливості людини (поведінка типу А, алекситемія), через етап хворобливої поведінки (назофобія, іпохондрія, танатофобія, персистуюча соматизація, конверсійні симптоми тощо) в результаті веде до формування клінічно виражених проявів постстресового розладу, до яких належать роздратованість, деморалізація, вторинні соматичні симптоми [122]. За однією з теорій, стрес запускає виділення прозапальних цитокінів, що впливаючи на мозок, викликають симптоми хворобливої поведінки [85].

Тісний зв'язок емоцій та ШКТ давно відомий. Ніхто не ставить під сумнів вплив стресу на виникнення виразкової хвороби шлунку та 12-палої кишки. Звичайно стрес не є єдиний фактором, потрібно враховувати генетичну схильність, інфікування *Helicobacter pylori*, але тривалі та часті стреси на тлі парасимпатикотонії відіграють важливу роль [34]. Формування виразок пов'язано з ішемією слизових, що веде до пригнічення репаративних процесів та активації агресивних факторів, таких як соляна кислота, жовчні кислоти, пепсин, лізолецитин [30]. У патогенезі стресових виразок приймають участь також посилення секреції кортикостероїдів, нейрогуморальні зміни. Гістологічно виявляють спазм і розволокнення стінок дрібних судин, ознаки васкуліту, інвагінацію артерій, чергування атонічних і спастичних ділянок, геморагічну інфільтрацію тканин навколо виразок [30]. Згідно із О.В. Самаріною при симпатикотонії спостерігається розвиток різноманітних рефлексів внаслідок порушення функції сфінктерного апарату, а при парасимпатикотонії зростає кислотоутворення, посилюється протеолітична активність шлункового соку і знижується вміст глюकोпротеїдів в слизі [74].

Ступінь соматичних уражень при стресі залежить від індивідуальних особливостей організму і визначається медіаторним балансом в структурах головного мозку. Стійкість до емоційного стресу визначається тонусом відділів вегетативної нервової системи, їх взаємодією, а також синтезом відповідних медіаторів. Наприклад, переважаання парасимпатичних впливів запобігає надмірній секреції катехоламінів, попереджує структурні зміни міокарда і підвищує поріг фібриляції шлуночків при стресі [70]. Закономірною реакцією на стрес і, як наслідок, одним з чинників розвитку захворювань органів шлунково-кишкового тракту є дисбаланс АНС з активацією симпатичного відділу та пригніченням парасимпатичного [74]. Основними нейромедіаторами головного мозку є ацетилхолін, норадреналін, дофамін, серотонін, гамма-аміномасляна кислота (ГАМК). Більшість вчених

підтримують моноамінову теорію виникнення депресії, відповідно до якої дефіцит насамперед серотоніну, норадреналіну та дофаміну в структурах головного мозку є причиною її виникнення [13]. Норадреналін синтезується із тирозину за допомогою тирозингідроксилази, серотонін – із триптофана за участі ферменту триптофангідроксилази. Підтвердженням ролі моноамінів є, наприклад, рецидив депресії у пацієнтів із ефективним попереднім лікуванням селективними інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну, які дотримувались безтриптофаної дієти [68]. Тактика лікування та вибір відповідного препарату залежить від співвідношення психічних розладів і порушення обміну моноамінів. Зниження настрою, апатію, ангедонію, емоційну відгородженість, порушення абстрактного мислення асоціюють з синдромом дефіциту дофаміну, відчуття тривоги, фобії, ананкастну поведінку – з дефіцитом серотоніну, загальмованість, проблеми з концентрацією уваги, зменшення об'єму пам'яті – норадреналіну. Деякі симптоми виникають при ураженні декількох нейротрансмітерних систем. Наприклад, біль при депресивних розладах, що виникає внаслідок порушення антиноцицептивної системи організму, пов'язують більшою мірою з дефіцитом норадреналіну і меншою – серотоніну [13]. Вчені розглядають психосоматичні розлади як результат трансформації тривоги та депресії у соматовегетативні порушення [51].

У патогенезі депресії важливу роль відіграють також порушення імунної системи. Зокрема, є дані про підвищення рівня цитокінів, а саме інтерлейкіна-1, -2, -6, α -фактора некрозу пухлин, С-реактивного білку при депресії [68, 205]. Зокрема, інтерлейкін-1 може викликати демілінізацію аксонів. Холестерол є попередником нейростероїда дегідроепіандростерона (ДНЕА), у пацієнтів з депресією відмічають знижений його вміст у плазмі крові та мозку [68]. Стрес, тривога та депресія пов'язані з підвищенням активності тромбоцитів, гіперкоагуляцією та зниженням фібринолітичної активності, що в результаті підвищує ризик тромботичних ускладнень [92].

Окрім моноамінової теорії, виділяють біопсихосоціальну (поведінкову), стрес-діатезну, хронобіологічну теорії патофізіології депресії. Дещо менш поширеними є гіпотези нестачі ГАМК-ергічної, глутаматергічної нейротрансмісії, дефіцит синтезу нейростероїдів, дисбаланс моноамінової та ацетилхолінової систем, порушення системи ендогенних опіатів, цитокінова реакція імунної системи, дисфункція певних мозкових структур, порушення тиреоїдного обміну [68].

Стреси будь-якого походження, тривожні розлади призводять до вегетативної дисрегуляції, розвитку психовегетативного синдрому і, як наслідок, до порушення гомеостазу [51]. З іншої сторони, деякі вчені вважають, що порушення інтегративної діяльності надсегментарних вегетативних структур веде до появи тривоги як фону для розвитку психосоматичних розладів [58]. Оскільки АНС відіграє головну роль в адаптації до мінливих умов середовища, як внутрішнього, так і зовнішнього, раннє виявлення і корекція вегетативних порушень має важливе значення в профілактиці та сповільненні прогресування захворювань, в тому числі, ХП.

Проблема тривожно-депресивних розладів – актуальна для сьогодення, оскільки згідно із даними ВОЗ реєструється приблизно у 10-20 % населення. Тривога та депресія, котрі є коморбідними та взаємообтяжувальними факторами при ХП, відповідно до біопсихосоціальної теорії негативно впливають на тяжкість і тривалість захворювання, погіршують якість життя пацієнтів, негативно впливають на професійну діяльність [113]. Окрім тривоги та депресії, при ХП зустрічаються порушення сну, зниження активності, вегетативні симптоми [113]. Вищеперераховані психічні порушення часто не тільки поєднуються з ХП, але є його найбільш ранніми проявами [128]. В одних випадках вони можуть ставати причиною функціональних порушень ШКТ, в інших – реакцією на діагноз, обмеження, викликані захворюванням, лікування [129]. Згідно із дослідженнями Спіріної І.Д. та інших тривожно-депресивні розлади серед хворих на ХП

частіше зустрічаються в жінок з психоемоційними стресами, пов'язаними з сімейними труднощами, неврастенічна симптоматика – у молодих чоловіків, у яких відсутній сімейний анамнез щодо захворювань ПЗ [113].

Тривожно-депресивні розлади пов'язані з дисбалансом АНС, зокрема активація симпатичного відділу викликає моторні та нейрогуморальні зміни в травному тракті. Стрес посилює сприйняття симптомів захворювання, знижуючи поріг сприйняття. Тривогу також розглядають як один з механізмів хронізації панкреатиту. Емоційний стан, зокрема, особистісна тривожність, виступає не лише частиною психічного здоров'я, але також тлом для сприйняття реальності та готовності пацієнта до комплаєнсу [36, 44, 85, 124].

До патогенетичних складових соматоневрологічних розладів, які супроводжують захворювання ШКТ, належать: 1) порушення всмоктування та обміну різних видів речовин (вуглеводів, ліпідів, білків, вітамінів, електролітів); 2) порушення гомеостазу внаслідок дисбалансу вмісту гормонів і медіаторів (нейрогуморальні зміни); 3) патологічна імпульсація з внутрішніх органів; 4) порушення тону судин, що призводить до гіпоксії тканин та органів (рефлекторні розлади); 5) нейротрофічні зміни ШКТ. Основними неврологічними синдромами є поліневритичний, астенічний та синдром дисфункції АНС [90]. Поліневритичний синдром є результатом мальабсорбції і пов'язаний, зокрема, з недостатнім всмоктуванням вітамінів (В1, В9, В12). Клінічними проявами виступають парестезії та вегетативні порушення. Шкіра дистальних відділів кінцівок синюшна, холодна та волога. Часто виявляють порушення поверхневої та вібраційної чутливості. Астенічний синдром може бути зумовлений недостатнім харчуванням, інтелектуальними та фізичними перевантаженнями, соматичними захворюваннями. Для нього притаманна швидка втомлюваність, емоційна лабільність, збудливість, головний біль, гіперестезія, порушення сну, метеозалежність. Виділяють перманентний і пароксизмальний тип синдрому дисфункції АНС. При перманентному типі пацієнти скаржаться на

втомлюваність, загальну слабкість, головний біль, гіпергідроз, гіпотонію, сповільненням пульсу, мерзлякуватість, статеві розлади. Перераховані скарги можуть випереджати клінічні прояви захворювань ШКТ. Пароксизмальні симптоми проявляються вегетативними, кардіоалгічними, синкопальними станами, частіше виникають у пацієнтів з ахалазією стравоходу, кардіоезофагоспазмом, після резекції шлунку [90].

1.4 Сучасні підходи до лікування вегетативних та психосоматичних порушень при їх поєднанні з хронічним панкреатитом

Лікування вегетативних та психо-соматичних розладів має бути комплексним та включати немедикаментозні методи (психотерапію, рефлексотерапію, фізіотерапію, масаж, дозовані фізичні навантаження) та фармакотерапію [86, 121]. Серед психотропних препаратів в гастроентерології застосовують антидепресанти, нейролептики та анксиолітики [34]. Обираючи психотропний препарат, перевагу потрібно надати монотерапії медикаменту з мінімальною «поведінковою токсичністю» (сонливість, порушення уваги та координації, міорелаксація), зручному у застосуванні (з простою схемою лікування та титрування дози), призначати в мінімальних дозах з огляду на можливість побічних ефектів та підвищеної чутливості [86, 121].

Нейролептики – це група психотропних препаратів, які знімають психо-моторне збудження, розлади сприйняття та мислення [74]. Серед нейролептиків у загальносоматичній практиці частіше застосовують бензаміди (сульпірид) та аліфатичні похідні фенотіазина [34]. Ефекти цих препаратів здійснюються за рахунок посилення продукції тирозингідроксилази, триптофангідроксилази, необхідних для синтезу серотоніну, норадреналіну та дофаміну, а також блокування постсинаптичних М-холінорецепторів, α -адренорецепторів, рецепторів дофаміну на рівні гіпокампу, лімбічної системи, ретикулярної формації [74].

Побічними діями нейролептиків можуть бути екстрапірамідні розлади, аритмогенний ефект, збільшення маси тіла, гепатотоксичність тощо. Однак екстрапірамідні розлади при прийомі, наприклад, сульпіриду відмічаються лише при застосуванні високих доз, що в 2 рази перевищують середньо терапевтичні. При цьому для бензамідів за рахунок центрального (пригнічення дофамінергічних рецепторів в тригерному центрі блювоти) та периферичного (нормалізація моторики ШКТ) впливу характерний протиблювотний та антидиспепсичний ефект [34].

Анксиолітики (транквілізатори або атарактики) здатні зменшувати або долати емоційну напругу, тривогу, страх. Окрім анксиолітичної, володіють снодійною, седативною, протисудомною та міорелаксантною діями, їм також властивий позитивний вплив на ШКТ. Зокрема, за рахунок прямого антихолінергічного ефекту, вегетостабілізуючого та центрального седативного впливу, похідні гідроксизина та бензодіазепіну знижують шлункову секрецію, а також вміст пепсину і соляної кислоти в шлунковому соці. Частими небажаними ефектами від застосування транквілізаторів є «поведінкова токсичність», що суттєво зменшує працездатність або може ставати причиною непрацездатності для осіб, робота яких пов'язана зі швидкістю реакцій, а також формування залежності при тривалому прийомі [34, 86, 121].

Серед антидепресантів для лікування вегетативних та психосоматичних розладів використовують селективні блокатори зворотного захоплення серотоніну, селективні блокатори зворотного захоплення норадреналіну, селективні блокатори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, оборотні інгібітори моноаміноксидази (MAO) тощо. Для антидепресантів характерні анксиолітичний, седативний, тимолептичний (покращує настрій, усуває відчуття туги, апатію, нормалізує тривалість та фазову структуру сну), вегетостабілізуючий, соматотропний ефекти [34, 121]. Антидепресанти більш показані при переважанні депресивних проявів над тривогою. Для них

характерний відносно невеликий перелік побічних дій, однак терапевтичний ефект досягається не одразу (для селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, як мінімум, через 2 тижні після прийому препарату в адекватній дозі) [86]. Для інгібіторів MAO та трициклічних антидепресантів характерні такі побічні ефекти як загострення глаукоми, відчуття сухості в роті, затримка сечопуску, закрп, гепатит (токсичний, холестатичний), серцево-судинні ускладнення (аритмії, порушення провідності, колапс), психічне збудження, яке проявляється посиленням тривоги, переходом депресії в маніакальний стан, безсонням. Під час лікування інгібіторами MAO необхідно виключити з раціону вершки, тверді сири, бобові, томати, пиво, тобто продукти, які містять тирамін або його попередник тирозин. В іншому випадку можливий розвиток так званого «сирного ефекту» з гарячкою, гіпертензією, судомами [74]. Для антидепресантів характерний також синдром відміни після тривалого прийому, який проявляється запамороченням, тахікардією, нудотою, пітливістю, тремором, парестезіями, головним болем, дратівливістю, дезорієнтацією [71].

До неспецифічних психотропних засобів належать магнієвмісні препарати. В умовах стресу під дією катехоламінів спостерігається посилений вихід магнію з клітин та виведення його з організму з розвитком магнієвої недостатності, що призводить до гіперзбудливості та енергодефіциту клітинних мембран [39]. Магній відіграє важливу роль в синтезі АТФ, нейромедіаторів, відповідальних за настрій, пам'ять, сон, активність, уважність, у стабілізації клітинної стінки, адаптації організму до фізичних та психоемоційних стресів, нейропротекції та нейропластичності. За рахунок блокування входу іонів Ca^{2+} всередину клітин впливає на ГАМК-рецептори та вберігає головний мозок від надлишку збуджуючих амінокислот і, таким чином, від ексайтотоксичності. Дефіцит магнію проявляється тривожними, астеничними симптомами, емоційною та вегетативною лабільністю,

порушеннями сну, зниженням пам'яті та уваги, хронічним болем, тетанією, парестезіями перiorально, а також ділянок долонь, стоп [153].

Корекція вегетативних і психосоматичних порушень при ХП має, окрім іншого, важливе економічне значення, оскільки дозволяє знизити витрати на його лікування [113, 129]. Одне із головних завдань лікувального процесу – це мінімізація впливу захворювання на стиль життя, світогляд пацієнта, тобто покращення якості життя. Єдиного визначення якості життя немає, за ВООЗ – це суб'єктивне співвідношення місця особистості в суспільстві з її можливостями, цілями та планами, тобто інтегральна оцінка психологічного, фізичного та соціального функціонування на основі суб'єктивного сприйняття [43, 48]. Якість життя тісно пов'язана з прихильністю до лікування. Багато в чому комплаєнс визначається побічними ефектами медикаментів [48, 129]. Фітопрепарати набагато рідше викликають алергічні реакції у порівнянні з синтетичними ліками, діють м'яко та поступово, можуть застосовуватись протягом тривалого часу, що особливо важливо для пацієнтів з хронічними захворюваннями, в тому числі з ХП і супутніми вегетативними та психосоматичними розладами [79]. У випадку дисфункції АНС за парасимпатичним типом використовують такі рослинні стимулятори, як женьшень, елеутерокок, аралія, верес, брусниця, за змішаним або симпатичним – седативні: м'ята, меліса, валеріана, шавлія, хміль, корінь півонії [39]. Однак особливе місце посідають препарати з гінкго білоби.

Гінкго – це реліктова рослина, яка появилася більше 245 млн років тому, найдавніші викопні рештки відносять до пермського періоду палеозойської ери. Це єдине дерево, яке завдяки своїм унікальним властивостям, пережило атомний вибух на Хіросімі [49]. Про цілющі властивості гінкго відомо давно, але хімічний аналіз листя зроблено лише в 20-х роках минулого століття, а в 1965 р. – перший препарат на його основі. На сьогоднішній день стандартизовані препарати містять 24 % флавоноїдів,

6 % терпенів та частку домішок (гінкго-кислот) не більше 5 ppm [49]. До них належать «Мемоплант», «Танакан», «Білобіл».

Останніми роками зростає інтерес до фітопрепаратів, які завдяки своїм властивостям зменшують запалення та уповільнюють прогресування фіброзу підшлункової залози [183]. Унікальний хімічний склад гінкго визначає його антиоксидантну, ангіопротекторну, протизапальну, ноотропну, антибактеріальну, репаративну, імуномодулюючу та інші позитивні дії [15, 115, 163, 189, 194]. Протизапальна дія пов'язана з пригніченням виділення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни 1, 6, TNF- α [130]. Активацію вільнорадикального окиснення ліпідів розглядають як один із патогенетичних механізмів розвитку ХП, а також посилення больового синдрому [43]. Важливу роль у пошкодженні клітинних мембран нейронів і, як наслідок, у порушенні їх функції, а також нейрогуморальних і нейромедіаторних процесів відіграє супероксидрадикал. Під дією стресу відбувається також активація збуджуючих нейромедіаторів, таких як глутамат, а також розвиток ексайтотоксичності [16]. Листя гінкго містить фермент супероксиддисмутази, який дезактивує вільні радикали і, таким чином, чинить антиоксидантну дію. За рахунок впливу на синтез вазоактивних медіаторів і медіаторів запалення гінкго володіє також ангіопротекторним і протизапальним ефектами.

Препарати на основі гінкго білоби широко застосовуються в різних галузях медицини. Зокрема, відмічається зменшення симптомів діабетичної ретинопатії та полінейропатії при цукровому діабеті 2 типу (оніміння, печіння), нормалізація больової і тактильної чутливості, рефлексів на тлі комплексного двомісячного лікування із застосуванням гінкговмісних медикаментів [115, 172, 173]; покращення активності головного мозку при хворобі Паркінсона за рахунок нормалізації церебрального кровотоку, біоактивності оксиду азоту, ліпогенезу [40]; стабілізація стану полів зору при первинній відкритокутовій глаукомі через 3 місяці застосування препарату

Вітрум Меморі [91]; зменшення маси тіла, гіпоглікемічні, гіполіпідемічні, гіпотензивні ефекти при метаболічному синдромі [65, 155]; регуляція вироблення і складу шкірного сала у хворих на акне (збільшення рівня лінолевої і зменшення олеїнової кислоти, а також порфіринів на поверхні шкіри), завдяки антиоксидантним, протизапальним, антибактеральним властивостям застосовується також для корекції дегенеративних процесів шкіри [189, 218]; покращення неврологічної симптоматики у хворих після ішемічного інсульту [168, 222].

Препарати гінкго отримують все більшу популярність у профілактиці та лікуванні когнітивних порушень у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією, хворобою Альцгеймера. Вони відновлюють функцію мітохондрій і, таким чином, покращують енергетичні процеси в нейронах, особливо в структурах, найбільш схильних до вікових змін (корі, гіпокампі, чорній субстанції), збільшують кількість міжнейронних зв'язків, інгібують біосинтез бета-амілоїда – білка, асоційованого з хворобою Альцгеймера, нормалізують мікроциркуляцію та нормалізують реологічні властивості крові за рахунок пригнічення агрегації тромбоцитів [18, 79, 211]. Гінкговмісні препарати впливають на нейромедіаторні процеси в головному мозку, в основному активуючи холінергічний обмін. За рахунок посилення вивільнення дофаміну та інгібування його зворотного захоплення проявляють також ноотропні властивості [17, 40, 49]. Застосування препаратів гінкго у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією 1 та 2 стадії позитивно впливає на мнестичні функції (пам'ять, концентрацію уваги, психомоторні та асоціативні процеси), самопочуття (зменшення головного болю, головокружіння, нормалізація сну) та настроїв [66, 67].

Відомо, що когнітивні функції мають тенденцію до зниження з віком, однак прийом гінкговмісних ліків сприяє сповільненню прогресування когнітивних розладів [12, 33, 133]. Ці препарати покращують якість життя, зменшують прояви астенії [33, 67, 112]. У молодих пацієнтів із синдромом

хронічної втоми вираженість тривожно-депресивних та когнітивних порушень також достовірно знижувалась під впливом прийому 40 мг препарату гінкго 3 рази на добу протягом 3 місяців [33].

Окрім вищеописаних позитивних ефектів, стандартизовані препарати гінкго білоби (EGb 761) характеризуються хорошою переносимістю, відсутністю негативних лікарських взаємодій, що дозволяє призначати їх на тривалий час, в тому числі в амбулаторних умовах. Побічні ефекти у вигляді диспепсичних розладів, шкірних алергічних реакцій, головного болю спостерігаються дуже рідко [33]. Неоднозначні дані щодо впливу гінкго на розвиток кровотеч були спростовані дослідженнями останніх років, в тому числі, метааналізом 18 рандомізованих контрольованих досліджень. Згідно із даними метааналізу EGb 761 сприяє зменшенню в'язкості крові, однак не впливає на параметри функцій тромбоцитів чи коагуляції [79, 175]. Наведені дані свідчать про можливість і доцільність використання препаратів гінкго білоба при вегетативній дисфункції при ХП, що потребує наукового обґрунтування і дослідження.

1.5 Біорегуляційна терапія, обґрунтування застосування в комплексі лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом

Під дією мінливих умов середовища організм намагається або підтримати гомеостаз у межах фенотипу, або змінити його на більш адаптований [42, 109]. Хвороба виникає при неспроможності запалення, нейроендокринної, імунної системи, епітеліального бар'єру регулюватись до нормального стану при дії стресорів [108, 202]. Застосування методів, здатних обмежувати надмірну стрес-реакцію, а також нормалізувати недостатню – перспективний принцип профілактики та корекції стресових пошкоджень. Підвищення ефективності природних стрес-лімітуючих систем притаманне біорегуляційній терапії та рефлексотерапії.

Рефлексотерапевтичні методи здатні не лише зменшувати клінічну симптоматику, а й нормалізувати вегетативний, регулювати гормональний і метаболічний статуси [42, 127].

Під впливом лікування з використанням акупунктури та біорегуляційних препаратів (БРП) зменшується вміст токсичних продуктів перекисного окислення ліпідів. Ефективність БРП, які вводяться в акупунктурні точки, пояснюється як рефлекторним подразненням останніх, так і тривалим надходженням препарату з підшкірного депо в кров'яне русло, що викликає нейрогуморальні та нейрорефлекторні реакції. Нормалізація аутоімуних процесів шляхом регуляції виділення запальних цитокінів відкриває БРП широкі можливості у комплексній терапії больового синдрому [81]. Одним із найбільш відомих представників даної групи є траумель С, для якого властиві протизапальна, а точніше регулююча запалення, імуномодулююча, антиексудативна, регенеруюча, анальгезуюча та кровоспинна дії [82, 120]. Траумель С (реєстраційне посвідчення UA/5934/03/01, термін реєстрації з 29.11.2017 по необмежений період) створено на основі наукових здобутків німецького вченого Ганса-Генріха Рекевега. Понад 84 роки існує успішний практичний досвід використання цього препарату більш, ніж у 50 країнах світу. Станом на сьогодні Траумель С та інші БРП мають офіційний статус і занесені до Європейської та низки національних фармакопей, а саме Німецької гомеопатичної фармакопеї, Гомеопатичної фармакопеї США, Французької гомеопатичної фармакопеї, Британської гомеопатичної фармакопеї, Державної фармакопеї України. Траумель С не має негативного впливу на функції нирок та печінки, не порушує нормальні гомеостатичні процеси [2]. Траумель С випускається в наступних лікарських формах: мазь, каплі, розчин для внутрішньом'язових і навколосуглобових ін'єкцій, таблетки [80].

До складу траумелю С входять 14 компонентів рослинного та мінерального походження. *Echinacea* та *Mercurius solubilis Hahnemanni*

забезпечують непряму протівірусну та імуномодулюючу дію, *Hepar sulphuris* укріплює стінки кровоносних судин, покращує клітинне дихання, окисно-відновні процеси, *Arnica montana* та *Aconitum napellus* збільшують тонус судин, *Hamamelis* запобігає утворенню тромбів та усуває венозний застій, *Millefolium* сприяє зупинці кровотечі, *Chamomilla*, *Hypericum*, *Hamamelis*, *Aconitum*, *Arnica* забезпечують анальгезуючу дію, *Calendula*, *Echinacea*, *Arnica*, *Symphytum* активують регенераторні процеси та сприяють завершенню запалення [126]. *Arnica montana* забезпечує знеболюючий ефект за рахунок блокування виділення ацетилхоліну на рівні пресинаптичної мембрани. Препарат може використовуватись як безпечна альтернатива нестероїдним протизапальним засобам завдяки тому, що не впливає на синтез простагландинів. Як відомо, нестероїдні протизапальні препарати пригнічують фермент циклооксигеназу, що призводить до зниження рівня простагландинів і, як наслідок, зменшує набряк і біль, однак супроводжується також негативними проявами з боку ШКТ, серцево-судинної системи, а також збільшує ризик хронізації запалення. Механізм дії траумелю С базується на блокуванні запальних і збільшенні концентрації протизапальних цитокінів за посередництвом регуляторних Th-3 лімфоцитів, що діють на інтерлейкіни (8, 1- β та фактор некрозу пухлин α) [84].

Запалення – це фізіологічна адапційнозахисна (місцева та загальна) реакція організму у відповідь на ушкодження, спрямована на елімінацію шкідливого фактору і зумовлених ним наслідків. Запалення проходить три фази: пошкодження (альтерації) тканин і клітин, яке запускає виділення медіаторів (цитокінів, інтерлейкінів, гістаміна, серотоніна), активацію компонентів згортання крові (системи комплемента, фібрину, фактора Хагемана); ексудації, яка проявляється збільшенням проникності судин, міграцією макрофагів, нейтрофілів та лімфоцитів у вогнище запалення; проліферації.

На відміну від традиційних протизапальних препаратів метою біорегуляційної терапії є природне завершення запалення, а не його

пригнічення. Нестероїдні протизапальні препарати та глюкокортикоїди з однієї сторони дозволяють швидко та ефективно зменшити симптоми запалення, однак водночас приглушують саногенну суть процесу запалення. Нескоригована гіпоксія, енергодефіцит та інші патогенетичні механізми можуть призвести, як наслідок, до хронізації запалення, виникнення ускладнень, зокрема рубцевих змін [83]. Запалення супроводжується включенням до процесу систем, які беруть участь в адаптації: імунної, ендокринної, центральної та автономної нервової системи. В патогенезі хронічного болю переважну роль відіграють зміни в цих системах, а також ендогенна інтоксикація та імунопатологічні (алергічні, аутоімунні) реакції. Механізм дії БРП полягає в активації дренажу тканин та відновленні регуляторних механізмів, оптимізації та завершенні запального процесу [19, 110, 126].

Seilheimer В. та співавтори [210] в дослідженні *in vitro* на культурі хондроцитів продемонстрували вірогідне інгібування під діє траумелю С металопротеїназ, які приймають участь в руйнуванні хрящів. G.St. Laurent та співавтори [216] досліджували дію траумелю на ранозаживлення, виявивши його вплив на експресію низки генів фактора росту і шляхів регенерації тканин, таких як епірегулін і α -ланцюг рецептора фактора росту тромбоцитів.

Протягом багатьох років проводяться клінічні дослідження траумелю С при гострих пошкодженнях зв'язок і м'язів, хронічних дегенеративних захворюваннях, ревматичних захворюваннях м'язих тканин, таких як епіконділіт, тендиніт, бурсит, остеоартроз, ревматоїдний артрит тощо. Результати досліджень довели безпечність траумелю С та не меншу ефективність, ніж нестероїдних протизапальних препаратів [41, 146, 157, 158, 185].

Крім ортопедії та травматології, траумель С застосовується в неврології, зокрема, при судинних захворюваннях і травматичних пошкодженнях головного мозку, різноманітних невралгіях, вертеброгенних больових синдромах [20, 69, 126]; у педіатрії, терапії, отоларингології – при гострому синуситі, гострому бронхіті [110, 111, 126]; в хірургії – з метою

профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень, при гнійних запальних процесах (мастит, абсцес потових залоз, фурункул, карбункул), в комплексній терапії венозних захворювань [126]; в стоматології – при травмах і гнійно-запальних захворюваннях ротової порожнини та м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки [35, 38]; в дерматології – для лікування запальних захворювань шкіри, в тому числі екземи, нейродерміту, тощо [126]; в акушерстві та гінекології – при гострих і хронічних запальних процесах, для профілактики післяпологових і післяопераційних ускладнень, при лікувально-діагностичних процедурах, лікуванні ювенільних маткових кровотеч [55, 126]; у кардіології – при постгіпоксичній кардіоміопатії новонароджених, у реабілітаційному періоді після інфаркту міокарда [126]; офтальмології – при різноманітних формах ретинодистрофії, крововиливах у сітківку [126]; в гастроентерології та нефрології [25, 83, 126, 127];

Шевченко Н.О. та Бабінець Л.С. [127] досліджували вплив лікування з включенням БРП траумелю С та убіхінону композитум на стан слизової оболонки гастродуоденальної зони та екскреторну функцію ПЗ у хворих на ХП. За результатами аналізу ендоскопічного дослідження, проведеного через 10 днів лікування, в групі пацієнтів із додатковим призначенням біорегуляційної антигомтоксичної терапії спостерігалось швидше загоєння ерозій СО шлунка і стравоходу, ніж у пацієнтів, які отримували лише традиційне лікування. Також в цій групі виявлено нормалізацію рівня амілази й ліпази крові та зростання показників фекальної α -еластази від легкого ступеня зовнішньосекреторної недостатності до нормального рівня.

Ауторегуляція організму забезпечується взаємодією механізмів, які об'єднані в біологічні мережі (молекулярні, міжклітинні, міжтканинні тощо). Саме ці мережі є мішенню дії комплексних БРП (стара назва «антигомтоксичні препарати»), на відміну від алопатичної, для якої ціллю є одна молекула молекулярної мережі. Механізм дії БРП спрямований на корекцію стану міжклітинного матриксу як основної патогенетичної ланки

розвитку всіх хронічних захворювань за рахунок елімінації гомотоксинів. Поєднання БРП і алопатичних препаратів дозволяє уникнути деяких побічних ефектів останніх і знизити їх дозування. БРП, завдяки наявності в численних антигенів в низьких концентраціях, здійснюють тренуючу дію на асоційовану з кишечником лімфоїдну тканину (GALT), запускаючи аналогічний процес до перших етапів імунологічної реакції. Але завершується вона синтезом секреторного IgA, стимуляцією фагоцитуючих клітин і природніх кілерів, а не синтезом запальних цитокінів. GALT представлена лімфоцитами у фолікулах, в стінці кишечника, плазматичними клітинами, макрофагами, опасистми клітинами, гранулоцитами, солітарними лімфатичними фолікулами, пейєровими бляшками, апендиксом [27].

За даними багатьох дослідників, перевагами комплексних БРП є цілісний підхід до організму хворого, вплив не лише на органному і тканинному, але й на клітинному рівні, можливість поєднання з іншими методами лікування та водночас можливість уникнути поліпрагмазії, швидка дія та економічна доступність, відсутність протипоказань за віком, супутніми захворюваннями. З погляду гомотоксикології, ХП є складним захворюванням, при якому патологічний процес може перебувати навіть у фазі клітинної дегенерації, залежно від тривалості захворювання і захисних можливостей організму [5, 6].

Момордика композитум (реєстраційне посвідчення UA/8257/01/01, термін реєстрації з 26.04.2018 по необмежений період) випускається у вигляді розчину для ін'єкцій в ампулах по 2,2 мл. Момордика композитум здійснює протизапальний, спозмолітичний, антиоксидантний, антиексудативний та ферментостабілізуючий вплив на ПЗ. До її складу входять *Argentum nitricum* D12, *Carbo vegetabilis* D10, *Ceanothus americanus* D6, *Iodum* D8, *Lachesis* D10, *Lycopodium clavatum* D6, *Mandragora e radice siccata* D8, *Mercurius solubilis Hahnemanni* D8, *Momordica balsamina* D6, *Podophyllum peltatum* D6, *Veratrum album* D4 [14].

Складові комплексних БРП у потенціях D1-D14 сприймаються організмом як антигени в низьких дозах та викликають допоміжну імунологічну реакцію, в основі якої лежить активація регуляторних Th-3 лімфоцитів з наступною продукцією цитокінів. При досягненні динамічної рівноваги між цитокінами, які пригнічують та стимулюють запалення, запальний процес завершується. Завдяки регулюючому впливу БРП, високій безпечності, практично повній відсутності побічних ефектів і вікових обмежень, якість проведеної терапії суттєво підвищується [24].

За даними Губергріц Н.Б. [31] та співавторів, комплексні БРП сприяють регенерації тканини ПЗ, відновленню її функції. Зокрема, за даними УЗД, БРП момордика композитум сприяв більш вираженому у порівнянні з традиційним амбулаторним лікуванням, зменшенню частоти випадків збільшення розмірів ПЗ або її частин, неоднорідності структури і не впливав на діаметр вірсунгової протоки, частоту виявлення кальцифікатів і псевдокіст. Вищеперераховане обґрунтовує необхідність подальшого і поглибленого дослідження механізмів дії комплексних БРП у лікуванні та реабілітації пацієнтів з ХП.

За даними Бондаренко О.О. [14], у пацієнтів і з ХП в поєднанні з ожирінням застосування момордики композитум, а також гепар композитум Хеель та лімфоміозоту в комплексі реабілітації сприяло нормалізації концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів (дієнових кон'югат і малонового диальдегіду), тоді як в групі, що отримувала лише стандартне лікування – їх рівень залишався вірогідно вищим норми.

Ньюрексан (реєстраційний номер UA/17415/01/01, термін реєстрації з 17.05.2019 по 17.05.2024) випускається в таблетках, які містять *Avena sativa* D2, *Coffea arabica* D12, *Passiflora incarnata* D2, *Zincum isovalerianicum* D4. Препарат добре зарекомендував себе у корекції таких стресових розладів, як нервозність і порушення сну.

Waldschütz і Klein [219] встановили, що прийом ньюрексану (neurexan) у пацієнті із безсонням легкого та помірного ступеня зумовлювало зниження періоду затримки сну, а також збільшувало його загальну тривалість. Також пацієнти цієї групи відчували меншу сонливість і слабкість вдень, ніж ті, хто приймав препарат валеріани. За результатами обсерваційного обстеження, проведеного в Німеччині, ньюрексан є ефективною та безпечною альтернативною препаратом валеріани у лікуванні тривоги та нервозності [166].

Група вчених під керівництвом Dimpfel [148] встановила зменшення вираженості стресової реакції під дією ньюрексана за рахунок згладжування стрес-індукованого підвищення спектральної потужності β -2 хвиль у лобно-скроневих ділянках при виконанні когнітивних завдань, а також α -2 хвиль - у скроневих і тім'яних ділянках, зменшуючи, таким чином, зниження концентрації уваги. Спектральна потужність β -2 хвиль пов'язана з ГАМК-ергічною передачею.

Під керівництвом Doering [149] вивчався вплив ньюрексана на нейроендокринні реакції в умовах стресу. До біомаркерів стресу, які вказують на активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи та симпатичної нервової системи, належать α -амілаза слини, рівень кортизолу, адреналіну та норадреналіну в плазмі крові та слині. Згідно із результатами дослідження ньюрексан у порівнянні з плацебо сприяв менш вираженому підвищенню рівня кортизолу в слині та адреналіну в плазмі крові.

Цетром обробки інформації щодо стресу виступає лімбічна система та мигдалевидні тіла, їм належить основна роль в активації ГАМК-ергічної нейропередачі та, як наслідок, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи. Головною структурою, яка здійснює низхідну гальмуючу регуляцію активності мигдалевидних тіл і в результаті допомагає організму справитись зі стресом, є префронтальна кора. У дослідженні Herrmann L. [163] та інших ньюрексан продемонстрував зменшення реактивності мигдалевидних тіл, а також посилював конективність, спрямовану від вентромедіальної

префронтальної кори до мигдалевидних тіл у порівнянні з плацебо під час виконання тесту Hariri (MRI emotional face matching task). Також прийом ньурексана у порівнянні з плацебо супроводжувався значним зниженням стрес-індукованої активності в дорсальній частині передньої поясної кори (dACC) та здійснював регулюючий вплив на функціональні нейромережі головного мозку. Neurexan відзначався також безпечністю, хорошою переносимістю та швидким початком дії вже протягом першої години після прийому.

Все наведене вище робить актуальним проведення дослідження щодо наукового обґрунтування доцільності застосування БРП для корекції вегетативної дисфункції та інших базових патогенетичних синдромів (запалення, ендотоксикоз, імунодефіцит та ін.) у комплексному лікуванні і реабілітації пацієнтів із ХП.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика груп обстежуваних пацієнтів

Обстежено 100 пацієнтів з ХП, які проходили лікування амбулаторно, а також у денному стаціонарі та у терапевтичному відділенні №2 (відділенні внутрішньої медицини) КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2». Діагноз ХП виставляли на основі клінічного протоколу, прийнятого згідно із наказом № 638 МОЗ України від 10.09.2014 р. Джерелом інформації були «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о) та «Медичні карти стаціонарного хворого» (ф. 003/о) протягом 2019-2022 рр. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, які були співставними за віком та статтю.

Матеріали клінічного дослідження були розглянуті на засіданні комісії з біоетики «Тернопільського національного медичного університету» (протокол № 72 від 06.01.2023 р.), яка засвідчила, що процедура залучення та інформування учасників дослідження, а також їх обстеження та лікування відповідають нормам біоетики, українському законодавству та правилам міжнародного наукового співтовариства.

Критеріями включення в дослідження була наявність у пацієнтів ХП поза загостренням – у фазі стійкої чи нестійкої ремісії. Критеріями виключення були гострі та загострення хронічних захворювань, гематологічні, онкологічні, психічні захворювання, відмова від участі в дослідженні.

Супутніми захворюваннями серед обстежених хворих на ХП були GERX – у 25 %, вторинний ентероколіт – у 44 %, цукровий діабет 2 типу, легкого ступеня тяжкості, в стадії компенсації та субкомпенсації – у 6 %, гіпертонічна хвороба 1-2 стадії (з дослідження виключались пацієнти, які

застосовували бісопролол) – у 21 %, остеохондроз – у 13 %. Усі супутні захворювання були у фазі нестійкої або стійкої ремісії. У 2 % (n=2) пацієнтів виявлено аскаридоз, ще 10 % (n=10) пацієнтів вказували на загострення ХП приблизно через 2 тижні після перенесеної коронавірусної хвороби. З анамнезу у 3 % (n=3) пацієнтів виявлено обтяжений алергічний анамнез (медикаментозна алергія, алергічний риніт та дерматит). Чинники розвитку ХП в обстежених пацієнтів представлено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Чинники розвитку ХП в коморбідних пацієнтів

Етіологічний чинник	Частка пацієнтів (n, %)
Гепатобіліарний:	
– некалькульозний холецистит	10
– калькульозний холецистит	9
– холецистектомія	14
– дискінезія ЖВШ	2
– захворювання печінки	41
Гастродуоденальний	65
Надмірна маса тіла	32
Інфекційний	2
Епізод гострого панкреатиту в анамнезі	9
Алкогольний*	8
Примітка. * – за умови як мінімум однієї стверджувальної відповіді на запитання шкали CAGE.	

Пацієнтів, що перебувають на диспансерному обліку в наркологічному диспансері з приводу алкогольної чи наркотичної залежності, серед обстежених не було. Для оцінки ролі алкогольного фактора у розвитку ХП використали шкалу CAGE, яка складається з 4 запитань: усвідомлення потреби зменшення вживання алкоголю; роздратування на зауваження про

необхідність зменшення споживання спиртнього; відчуття провини щодо вживання алкоголю; бажання прийняти спиртне повторно наступного дня.

Серед обстежених переважали жінки, їх частка становила 56 % (n=56), чоловіків, відповідно, – 44 % (n=44). Вік пацієнтів коливався від 25 до 73 років, середнє значення склало $(51,07 \pm 1,10)$ років. Середній вік чоловіків – $(48,02 \pm 1,29)$ років, а жінок – $(53,46 \pm 1,63)$ років. В підгрупі пацієнтів з нормальною масою тіла вік обстежених коливався від 25 до 71 років, середнє значення $(51,05 \pm 1,65)$ років, в підгрупі з підвищеною – від 35 до 73 років, середнє значення $(53,93 \pm 1,91)$ років, в осіб зі зниженою – 34-55 років та $(45,70 \pm 1,61)$ років відповідно, що статистично значимо відрізнялось від значень пацієнтів з підвищеною масою ($p < 0,01$). Серед пацієнтів з нормальною та підвищеною масою тіла переважали жінки, їх частка становила 53 % (n=27) та 66 % (n=21) відповідно, серед пацієнтів зі зниженою масою – чоловіки, 53 % (n=9).

Проаналізувавши дані розподілу пацієнтів з ХП за віком, встановили, що в структурі захворювання переважають особи працездатного віку в групі 46-55 років (рис. 2.1). Значна частка пацієнтів віком від 31 до 45 років, на нашу думку, обумовлена виключенням з дослідження осіб із клінічно значимими супутніми захворюваннями, які могли спричинити значний вплив на виникнення дисфункції АНС. Тривалість ХП серед обстежених становила $(7,43 \pm 0,54)$ роки, середнє значення в підгрупі пацієнтів з нормальною масою тіла – $(6,66 \pm 0,55)$, у підгрупі з підвищеною масою – $(6,37 \pm 0,93)$, зі зниженою – $(11,70 \pm 1,78)$ відповідно, $p < 0,01$. У таблиці 2.2 представлено розподіл пацієнтів за тривалістю захворювання. Як продемонстровано в таблиці, у 77 % обстежених тривалість ХП була до 10 років, причому найбільш значною – частка пацієнтів в групі 5-10 років – 45 % (n=45). На нашу думку, такий розподіл зумовлений виключенням з дослідження осіб, у яких на тлі тривалого протікання ХП могли виникнути ускладнення з боку інших органів і систем.

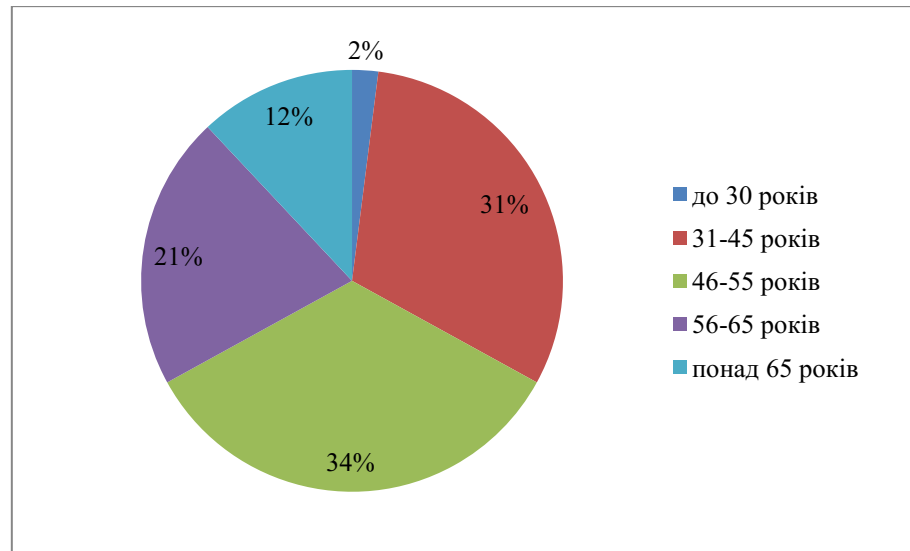


Рисунок 2.1 – Розподіл пацієнтів на ХП за віком

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих на ХП за тривалістю захворювання

Кількість хворих з ХП	Тривалість захворювання, роки				Всього хворих
	До 5 років	5-10	10-20	Понад 20 р.	
Абс.число	32	45	20	3	100
%	32	45	20	3	100,0

Встановлено достовірний зв'язок тривалості перебігу ХП та життєвої активності і психічного здоров'я за шкалою SF-36 (зворотній слабкий $r=-0,206$, $r=-0,199$, $p<0,05$), нейротизмом, особистісною тривожністю, тривогою (прямий слабкий, $r=0,203$, $r=0,197$, $r=0,241$, $p<0,05$), депресією за HADS (прямий помірної сили $r=0,425$, $p<0,01$). Отже, тривалий перебіг ХП негативно позначається на якості життя пацієнтів та їх психоемоційному стані, формуючи у них тривожно-депресивні розлади, що стають у результаті одними з факторів хронізації захворювання.

Клінічний перебіг ХП оцінювали як легкий у випадку, якщо рецидиви виникають не частіше 1-2 разів на рік, легко та швидко піддаються корекції, ремісія може тривати рік і більше; середньої тяжкості – загострення 2-3 рази

на рік, помірні та зворотні порушення екскреторної (рідше інкреторної функції), немає ускладнень, а також тривалих ремісій; тяжкий – часті та тривалі загострення (більше 3 разів на рік) або безперервно рецидивуючий перебіг, виражений больовий і диспепсичний синдроми, розвиток ускладнень [37]. Серед обстежених було 50 % пацієнтів з легким перебігом ХП, 41 % – середньої тяжкості та 9 % – з тяжким перебігом захворювання, середня кількість рецидивів протягом року становила відповідно – $1,48 \pm 0,07$, $2,66 \pm 0,07$ та $3,67 \pm 0,17$.

Серед пацієнтів із легким перебігом ХП переважали особи з нормальною масою тіла – 80,0 % (n=40), решту 20,0 % (n=10) мали понаднормовий ІМТ, серед обстежених з середньою тяжкістю захворювання нормальну масу тіла відмітили лише у 26,8 % (n=11), у 53,6 % (n=22) був підвищений ІМТ, у 19,6 % (n=8) – знижений, у всіх пацієнтів із тяжким перебігом ХП спостерігали знижений ІМТ. Сумарний середній бал копрограми пацієнтів із легким перебігом ХП ($6,28 \pm 0,20$) статистично відрізнявся від такого осіб із середньою тяжкістю ($7,85 \pm 0,26$, $p < 0,05$) і тяжким перебігом захворювання ($9,55 \pm 0,93$, $p < 0,01$). Рівні фекальної α -еластази становили відповідно ($178,66 \pm 3,15$) мкг/г, ($142,97 \pm 3,16$) мкг/г та ($106,89 \pm 3,91$) мкг/г, $p < 0,01$.

Основними синдромами в пацієнтів були больовий, диспепсичний та астено-невротичний. Всі обстежені пред'являли скарги на біль, переважно ниючого характеру, серед яких з локалізацією в епігастральній ділянці – 49 %, лівому підребер'ї – 65 %, правому підребер'ї – 27 %, навколупупкової ділянці – 13 %, по всьому животі – 12 %. Біль з'являвся або посилювався приблизно через 30-45 хвилин після прийому їжі та особливо погрішностей в дієті (вживання смаженої, жирної, солодкої, соленої їжі, шоколаду, прянощів, алкоголю); провокуючими факторами виступали також психо-емоційні хвилювання. Постійний біль помірної інтенсивності відмічали 41 % пацієнтів, періодичний короткочасний біль низької інтенсивності, який

проходив самостійно – 59 % відповідно. У 33 % відмічено також еквіваленти болю – абдомінальний дискомфорт, відчуття важкості, розпирання в епігастрії та/або в правому підребер'ї. Пальпаторно болючість у зоні Шофара спостерігалась в 27 % пацієнтів, у зоні Губергріца-Скульського в 18 %, у панкреатичних точках (Дежардена, Губергріца та/або Мейо-Робсона) – у 47 %, над проекцією всієї ПЗ – у 20 %. При об'єктивному обстеженні у 73 % хворих виявлено обкладеність язика білою осугою.

Диспепсичний синдром проявлявся скаргами на зниження апетиту в 10 % обстежених, відрижку – в 13 %, печію – в 23 %, нудоту – в 55 %, яка супроводжувалась блюванням – у 5 %, метеоризм – у 78 %, діарею – в 35 %, нестійкість випорожнень – у 7 %, закрепи – в 11 %, чергування проносів і закрів – в 15 %. Незначні ознаки біліарної диспепсії, а саме гіркоту в роті відмічали у 25 % пацієнтів. Астено-невротичний синдром у вигляді загальної слабкості, підвищеної втомлюваності спостерігали у 67 % пацієнтів, 41 % обстежених скаржились на порушення сну: сонливість вдень, безсоння вночі.

2.2 Характеристика методів дослідження обстежуваних пацієнтів

2.2.1 Загально-клінічні методи дослідження

Основні показники загального (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, лейкоцитарна формула, ШОЕ) та біохімічного аналізу крові (глюкоза, загальний білірубін, прямий та непрямий білірубін, загальний білок, АЛТ, АСТ, загальний холестерин), копрограми визначались за загальноприйнятими методиками.

Усім пацієнтам визначали індекс маси тіла (ІМТ) за наведеною формулою:

$$\text{ІМТ} = m / P^2, \quad (2.1)$$

де m – маса тіла (кг);

P – зріст (м).

Результати інтерпретували наступним чином: <16 – дефіцит маси тіла, 16-18,5 – недостатня маса тіла, 18,5-24,9 – норма, 25-30 – надлишкова маса тіла, 30-35 – ожиріння I ступеня, 35-40 – ожиріння II ступеня, >40 – ожиріння III ступеня. Результати аналізу обстежених пацієнтів за ІМТ наведені нижче (рис. 2.2).

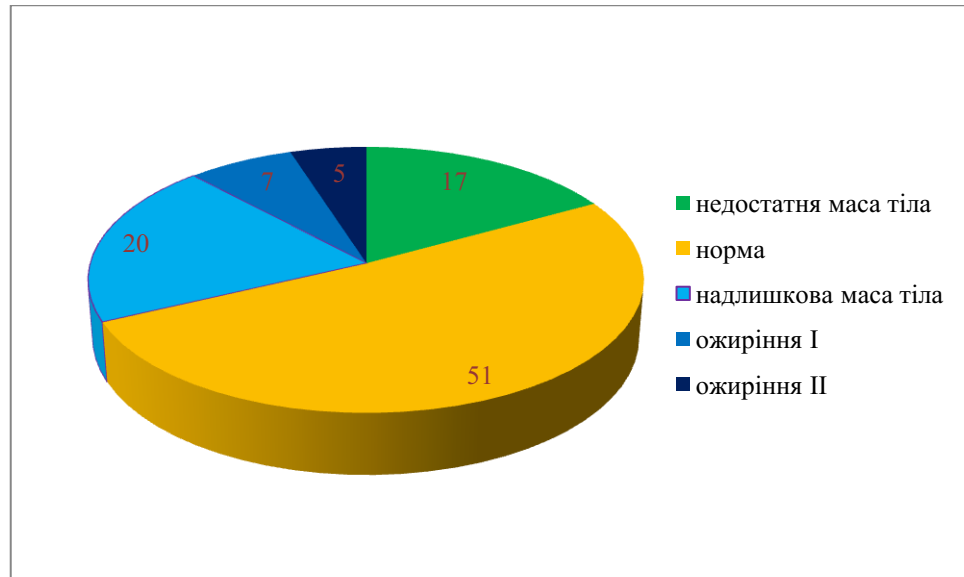


Рисунок 2.2 – Розподіл пацієнтів з ХП залежно від індексу маси тіла

У підгрупі пацієнтів з нормальною масою тіла середнє значення ІМТ склало $22,64 \pm 0,20$, в підгрупі з підвищеною – $30,09 \pm 0,70$, що знаходиться на межі підвищеної маси тіла та ожиріння I ступеня, а в осіб зі зниженою – $17,72 \pm 0,15$, що відповідає недостатній масі тіла, різниця між підгрупами – $p < 0,01$.

Наявність екзокринної недостатності підшлункової залози (Е-НПЗ) визначали за вмістом фекальної α -еластази, визначеної методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1-ELISA. Відповідно до отриманих результатів екзокринну функцію ПЗ оцінювали як нормальну при рівні фекальної α -еластази > 200 мкг/г, як Е-НПЗ легкого ступеня – при 150-200 мкг/г, Е-НПЗ середнього ступеня – при 100-150 мкг/г, виражену Е-НПЗ – при < 100 мкг/г.

З метою доповнення уявлення про наявність і ступінь тяжкості Е-НПЗ оцінювали також копрограму у балах за 14 ознаками [4], параметри оцінювання копрограми представлено у табл. 2.3.

Таблиця 2.3 – Параметри оцінювання копрограми

Оцінюваний параметр	0 балів (норма)	1 бал	2 бали
Незмінені м'язові волокна	Відсутні	≤ 5	> 5
Змінені (перетравлені) м'язові волокна	1-5	6-10	> 10
Рослинна клітковина, що перетравлюється	1-5	6-10	> 10
Рослинна клітковина, що не перетравлюється	Відсутня	≤ 5	> 5
Нейтральний жир	Відсутній	Помірна кількість	Значна кількість
Жирні кислоти	Відсутні	Помірна кількість	Значна кількість
Лейкоцити	Відсутні	≤ 5	> 5
Еритроцити	Відсутні	≤ 3	> 3
Крохмаль	Відсутній	+	$\geq ++$
Мила	Відсутні	+	$\geq ++$
Слиз	Відсутній	+	$\geq ++$
Йодофільна флора	Відсутня	+	$\geq ++$
Елементи гриба, подібного до дріжджового	Відсутні	+	$\geq ++$
Яйця гельмінтів	Відсутні	≤ 3	> 3

Суму балів від 1 до 9 інтерпретували як Е-НПЗ легкого ступеня, 9-18 – Е-НПЗ середнього ступеня, більше 18 – виражену Е-НПЗ.

При наявності стеатореї визначали її тип [106]:

I тип характеризується переважанням в калі нейтрального жиру;

II тип – жирних кислот та мил;

III тип – наявністю як нейтрального жиру, так і жирних кислот та мил.

Структурний стан ПЗ оцінювали на основі ультразвукової діагностики, враховуючи при цьому розмір органу загалом та його частин, чіткість конту-

рів, структуру, ехогенність, діаметр головної (вірсунгової) протоки, наявність кальцифікатів, псевдокіст, конкрементів. На основі бальної оцінки патологічних ознак відповідно до Марсельсько-Кембриджської класифікації визначали ступінь тяжкості процесу: 1-2 бали вказували на легкий, 3-5 балів – середній, більше 5 балів – на тяжкий ступінь. Згідно з вищезгаданою класифікацією на нормальну ПЗ залозу вказують її нормальні розміри та форма, гомогенна паренхіма, діаметр вірсунгової протоки менше 2 мм; на сумнівні зміни – одна з перерахованих патологічних ознак: залоза збільшена не більше, ніж у 2 рази, паренхіма неоднорідна, вірсунгова протока розширена до 2-4 мм; незначні зміни (легкий ступінь тяжкості ХП) – 2 патологічні ознаки з перерахованих: залоза збільшена не більше, ніж у 2 рази, паренхіма неоднорідна, діаметр головної протоки 2-4 мм, контури залози нечіткі; помірні зміни (середній ступінь тяжкості ХП) – більше 2 патологічних ознак: помірне збільшення залози (не більше, ніж у 2 рази), паренхіма неоднорідна, з ділянками підвищеної та пониженої ехогенності, нерівномірний просвіт і підвищена ехогенність стінок головної панкреатичної протоки, маленькі кісти (менші 10 мм), нерівність контурів ПЗ; значні зміни (тяжкий ступінь процесу) – окрім перерахованих 1 і більше із наступних ознак: збільшення залози більш, ніж в 2 рази, великі кісти (більше 10 мм), внутрішньопрокові кальцинати, стриктури, нерівномірність чи дилатація головної протоки більше 4 мм, втягнення в процес суміжних органів [21].

2.2.2 Методики оцінювання якості життя та психоемоційного стану

Якість життя обстежуваних пацієнтів оцінювали за допомогою опитувальників GSRS та SF-36. «36-Item Short Form Survey» (SF-36) відноситься до неспецифічних опитувальників для оцінки якості життя (ЯЖ). Широко використовується в країнах Європи і США. Опитувальник складається з 11 питань, які містять 36 пунктів та згруповані у 8 шкал: фізичне функціонування (PF), рольове (фізичне) функціонування (RP), біль

(BP), загальний стан здоров'я (GH), життєздатність (VT), психічне здоров'я (MH), соціальне функціонування (SF) і рольове (емоційне) функціонування (RE). Перші чотири шкали складають фізичний компонент здоров'я, наступні – психологічний. Показники кожної зі шкал складені так, що чим вище значення (від 0 до 100), тим краща оцінка якості життя по них, методика оцінювання якості життя за шкалою SF-36 наведена у табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Методика обчислення показників за опитувальником SF-36

Показник	Питання	Мінімальне і максимальне значення	Можливий діапазон значень
PF	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3є, 3ж, 3з, 3і, 3к	10-30	20
RP	4а, 4б, 4в, 4г	4-8	4
BP	7, 8	2-12	10
GH	1, 11а, 11б, 11в, 11г	5-25	20
VT	9а, 9д, 9ж, 9і	4-25	20
SF	6, 10	2-10	8
RE	5а, 5б, 5в	3-6	3
MH	9б, 9в, 9г, 9е, 9з	5-30	25

Формула для обчислення показника:

$$\frac{(\text{реальне значення показника} - \text{мінімально можливе значення})}{(\text{можливий діапазон значень}) * 100} \quad (2.2)$$

Фізичне функціонування демонструє ступінь, в який обмежено виконання навантажень (ходьба, підйом ваги, самообслуговування тощо) внаслідок фізичного стану пацієнта. Рольове функціонування (RP) – вплив фізичного стану на щоденну рольову діяльність (повсякденні, робочі обов'язки). Біль (BP) – його інтенсивність та вплив на здатність займатися щоденними справами. Загальний стан здоров'я (GH) – самооцінка стану здоров'я на даний момент, а також перспектив лікування. Життєва активність (VT) відображає чи пацієнт відчуває себе енергійним та сповненим сил чи виснаженим. Соціальне функціонування (SF) відображає ступінь обмеження

внаслідок фізичного або емоційного стану соціальної активності. Рольове (емоційне) функціонування (RE) оцінює ступінь, в якому емоційний стан лімітує виконання професійних або побутових обов'язків (зниження якості та обсягу виконаної роботи, більші витрати часу тощо). Психічне здоров'я відображає самооцінку психічного стану, характеризує настрій (показник позитивних емоцій, наявність тривоги, депресії) [170].

Опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) використовується для оцінки стану пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Він складається з 15 пунктів, об'єднаних у 5 шкал: абдомінальний біль (AP) (запитання 1, 4), диспепсичний синдром (IS) (запитання 6, 7, 8, 9), діарейний синдром (DS) (запитання 11, 12, 14), синдром закрепку (CS) (запитання 10, 13, 15) та рефлюкс-синдром (RS) (запитання 2, 3, 5). Опитувальник складений по типу шкали Лайкерта, кожне запитання оцінюється від 1 до 7 балів, нижчі показники відповідають менш вираженій симптоматиці та кращому стану пацієнта, де 1 – «не турбує», 7 – «дуже сильно турбує». Для кожної зі шкал вираховували середнє значення [198].

Для виявлення ознак вегетативних порушень застосовувався опитувальник Вейна. Пацієнти відповідали на 11 запитань опитувальника, оцінюючи шляхом підкреслювання свій стан у балах. На користь наявності вегетативної дисфункції свідчить сума балів вище 15 [32, 75].

Психоемоційний стан пацієнтів досліджували за допомогою опитувальників Спілбергера-Ханіна, Айзенка та HADS. Опитувальник Спілбергера-Ханіна використовується для оцінки особистісної тривожності (OT, індивідуальна стійка риса) та реактивної тривожності (РТ, мінлива риса, залежить від конкретної ситуації). Він складається з 40 запитань із 4 варіантами відповідей, перші 20 з котрих призначені для визначення реактивної тривожності, наступні 20 – особистісної. Результати опитувальника обробляються наступним чином: вираховується сума балів за прямими (де відповідь 1 означає відсутність чи легку ступінь тривожності, а 4 – високий

ступінь відповідно) та зворотними запитаннями (де відповідь 4 – відсутність чи легкий ступінь тривожності, 1 – низький ступінь відповідно), потім від суми прямих віднімається сума зворотних і до одержаного результату додається постійне число 35 для шкали ОТ та 50 – для шкали РТ. Значення ОТ і РТ низькі до 30 балів, середні – 31-45 балів, високі – більше 45 балів [85].

На основі опитувальника Айзенка оцінювали нейротизм (збудливість, емоційна лабільність, схильність до психопатології в емоційній сфері). При одержанні 3-7 балів нейротизм вважається мало вираженим, 8-11 балів – помірним, 12-15 балів – вираженим, 16-18 балів – досить вираженим, 19-24 балів – вкрай вираженим. Сума балів менше 12 розглядається як емоційна стабільність. Також за допомогою опитувальника Айзенка визначається екстраверсія/інтраверсія та відвертість відповідей, яка була у обстежуваних пацієнтів задовільною (значення не перевищувало 4 балів) [107].

Шкала HADS, розроблена Зігмундом А.С. та Снайтом Р.П., призначена для скринінгового виявлення тривоги і депресії. Складається з 14 питань-тверджень із 4 варіантами відповіді, що віддзеркалюють наростання маніфестації симптому і кодуються від 0 (відсутність) до 3 (максимальна інтенсивність). Непарні питання-твердження відносяться до шкали тривоги, парні – до шкали депресії. Окремо підраховують сумарний показник для кожної шкали. Відповідно до нього виділяють наступні стани: 0-7 – норма (достовірно виражені симптоми тривоги/депресії відсутні); 8-10 – субклінічна тривога/депресія; 11 та більше – клінічно виражена тривога/депресія [202, 203].

2.2.3 Методики вивчення стану автономної нервової системи

При захворюваннях ШКТ здебільшого спостерігаються надсегментарні дисфункції АНС, до яких неможливо застосувати принцип синдрому подразнення або випадання окремого центру. Вони розглядаються як

синдроми дезінтеграції, тобто розлад злагодженої роботи вегетативних, емоційних, ендокринних і моторних систем в підтриманні гомеостазу [22].

Стан АНС оцінювали за показниками вихідного вегетативного тону, вегетативного забезпечення та реактивності.

Вихідний вегетативний тонус (ВВТ) – це відносно стабільні вегетативні показники у стані спокою. Пацієнти проходили клінічне обстеження з визначенням ВВТ шляхом розрахунку індексу Кердо (ВІ) за формулою:

$$VI = (1 - \text{ДТ} / \text{ЧСС}) \times 100 \quad (2.3)$$

де ВІ – вегетативний індекс,

ДТ – діастолічний артеріальний тиск,

ЧСС – частота серцевих скорочень.

Залежно від значення ВІ виділяли наступні типи вихідного вегетативного тону:

1. Виражена парасимпатикотонія – > -31 ;
2. Парасимпатикотонія – від -15 до -30 ;
3. Норма – врівноваженість симпатичних і парасимпатичних впливів, від -15 до $+15$;
4. Симпатикотонія – від $+15$ до 30 ;
5. Виражена симпатикотонія – $> +31$ [63, 78].

Показником узгодженої роботи регуляторних систем організму є вегетативне забезпечення (ВЗ), під яким мається на увазі підтримка оптимального функціонування АНС в умовах навантажень (емоційних, фізичних, розумових, психічних тощо). ВЗ оцінювали при виконанні активної кліноортостатичної проби (КОП).

Методика проведення КОП полягає у вимірюванні АТ і ЧСС в горизонтальному положенні, а потім – після переходу у вертикальне – щохвилини протягом 10 хв. Нормальна реакція при виконанні КОП характеризується відсутністю скарг, підвищенням систолічного (СТ) і діастолічного (ДТ) АТ не більше, ніж на 5–15 % від початкового (при цьому

можливе зниження пульсового тиску не перевищує 50 %), зростанням ЧСС на 20-40 % від вихідного рівня. На 3-4 хвилині дослідження показники в практично здорових осіб повертаються до початкових цифр.

Виділяють 5 патологічних варіантів реакції гемодинаміки на проведення КОП: із недостатнім включенням симпатoadреналової системи (асимпатикотонічний, гіпердіастолічний), із надмірним включенням симпатoadреналової системи (гіперсимпатикотонічний), змішані варіанти (симпатоастенічний, астеносимпатичний).

Асимпатикотонічний варіант – СТ і ДТ не змінюються або різко знижуються, ЧСС може залишатися нормальною або компенсаторно збільшуватися при зниженні пульсового тиску більше, ніж на 50 % (при значному зниженні СТ можлива непритомність).

Гіпердіастолічний варіант – ізольоване надмірне підвищення ДТ при незмінному чи навіть зменшеному рівні СТ, значно знижується пульсовий тиск та компенсаторно прискорюється ЧСС (найбільш дезадаптивний варіант КОП).

Гіперсимпатикотонічний варіант – хворий скаржить на відчуття жару, обличчя червоніє, характеризується більш значним підвищенням СТ, ДТ і пульсу (відображення гіперадаптації, пов'язаної з порушенням нервової регуляції).

Симпатоастенічний варіант – відразу після переходу у вертикальне положення спостерігається нормальна або гіперсимпатикотонічна реакція, пізніше (на 3-6 хвилині) відзначається виражене зниження СТ і ДТ, ЧСС зростає до 100 %, при цьому часто виникають запаморочення, колапс, різка блідість, холодний піт.

Астеносимпатичний варіант – у перші хвилини ортостазу відзначають різке зниження СТ і ДТ, значне прискорення ЧСС, потім виникає гіперсимпатикотонічна реакція, в результаті якої АТ повертається до початкового рівня або вище.

На сьогоднішній день інформативним неінвазивним методом кількісно оцінити вегетативну регуляцію є аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) [52]. Метод ґрунтується на здатності синусового вузла реагувати навіть на найменші вегетативні зміни серцево-судинної системи, що зумовлено як особливостями іннервації синусового вузла, так і його зв'язками з підкірковими утвореннями ЦНС та корою головного мозку. Окрім автономної та центральної нервової системи, ритм серця регулюється рядом гуморальних і рефлекторних впливів. Зміна ритму серця є універсальною реакцією організму на вплив будь-яких факторів середовища. Серцевий ритм може виступати ранньою прогностичною ознакою виникнення багатьох захворювань, у тому числі ХП, оскільки є чутливим індикатором відхилень у вегетативному гомеостазі.

На основі аналізу ВСР можна визначити також ступінь і резерви адаптаційних процесів [60, 177]. ВСР можна представити як інтенсивність коливань частоти ЧСС по відношенню до її середньої [179]. Аналіз ВСР базується на розпізнаванні та вимірюванні часових відрізків між RR-інтервалами ЕКГ, побудові динамічних рядів кардіоінтервалів (кардіоінтервалограми) та подальшому аналізу отриманих числових рядів [23].

ВСР досліджували в стані спокою та при виконанні КОП за допомогою діагностичного комплексу ЕКГ-CARDIO. При цьому визначались статистичні та спектральні показники. Серед статистичних: варіаційний розкид (X , 160-290 мс – нормотонія, <160 мс – симпатикотонія, >290 мс – парасимпатикотонія) – відображає ступінь варіативності значень R-R-інтервалів в досліджуваному динамічному ряді, вираховується як різниця тривалості найбільшого і найменшого кардіоінтервалу; амплітуда моди (A_{Mo} , 31-49 % – нормотонія, ≥ 50 % – симпатикотонія, ≤ 30 % – парасимпатикотонія) – відсоток до об'єму вибірки кардіоінтервалів R-R, які відповідають значенню моди (мода (Mo) – значення R-R-інтервалу, що зустрічається найчастіше в даному динамічному ряді). Підвищення активності симпатичної

нервової системи під час психічних або фізичних навантажень проявляється стабілізацією ритму, зменшенням розкиду тривалості R-R-інтервалів, зростанням A_{Mo} [52].

На основі вищеперерахованих показників для оцінки адаптації серцево-судинної системи до стресових факторів розраховувався запропонований Баєвським Р.М індекс напруги регуляторних систем:

$$(IH=A_{Mo}/2Mo \times X), \quad (2.4)$$

стресовий індекс, який збільшується при фізичному навантаженні та стресі [52]. Вихідний вегетативний тонус оцінювали також на основі фонового ІН, результати інтерпретували наступним чином: 30-90 ум.од. – нормотонія, <30 – парасимпатикотонія, 90-160 – симпатикотонія з помірним переважанням тону симпатичного відділу АНС, >160 – гіперсимпатикотонія [11].

Адаптаційні резерви оцінювали на основі показника активності регуляторних систем (ПАРС) за десятибальною шкалою, при цьому враховувались частота серцевих скорочень, стандартне відхилення R-R інтервалів (SDNN), ІН, LF, VLF. Для кожного з п'яти перерахованих показників виставлялись бали від 0 до 2 у порівнянні їх із нормою, розрахованою на основі показників контрольної групи. Якщо значення показника відрізнялось від середнього, згідно із таким групи контролю, в межах стандартної похибки середнього ($M \pm m$), то його оцінювали в 0 балів, в межах одного стандартного відхилення (SD) – 1 бал, якщо більше – 2 бали. Загальна оцінка є сумою балів за кожен показник.

Значення ПАРС інтерпретували наступним чином: 1-2 бали – норма, відображає оптимальний рівень напруження систем регуляції; 3-4 бали – стан помірної напруги, який виникає при адаптації до психо-емоційного стресу, фізичного навантаження, впливі несприятливих екологічних чинників; 5-6 балів – ознака вираженого напруження систем регуляції, 7-8 балів – стан перенапруження, недостатності регуляторних механізмів, 9-10 балів – зрив адаптації, цілковите виснаження пристосувальних систем [76].

Вегетативна реактивність (ВРт) представляє здатність АНС швидко реагувати на подразники (зовнішні та внутрішні). ВРт визначається як відношення індексу напруги ($ІН_{орт}$) під час ортостазу до індексу напруги в положенні лежачи (фонового) ($ІН_{ф}$). Параметри оцінки ВРт подано у табл. 2.5.

Таблиця 2.5 – Методика оцінювання вегетативної реактивності

Вихідний вегетативний тонус, $ІН_{ф}$		Вегетативна реактивність		
		Асимпатико-тонічна	Нормальна	Гіперсимпатикотонічна
Ваготонія	<30	Менше 1,1	1,1-3	Більше 3
Нормотонія	30-60	Менше 1	1-2,5	Більше 2,5
	60-90	Менше 0,9	0,9-1,8	Більше 1,8
Симпатикотонія	90-160	Менше 0,7	0,7-1,5	Більше 1,5
Гіперсимпатикотонія	>160	Менше 0,5	0,5-1,2	Більше 1,2

Серед досліджуваних спектральних показників: загальна (сумарна) потужність спектра (TP), потужність дуже низьких частот (VLF), потужність низьких частот (LF), потужність високих частот (HF), LF/HF. Високочастотні хвилі (HF) із частотою 0,15-0,4 Гц і більше відображають переважно коливання активності парасимпатичної нервової системи, низькочастотні (LF) (0,04 Гц до 0,15 Гц) – симпатичної. Співвідношення LF/HF дозволяє оцінити баланс між симпатичним та парасимпатичним відділом АНС (нормотонія – 0,7-1,5, >1,5 – активація симпатичного відділу АНС, <0,7 – активація парасимпатичного відділу АНС).

Гуморально-метаболична система, яка включає в себе циркулюючі в крові гормони, деякі електроліти та високоактивні речовини, що є продуктами життєдіяльності багатьох органів і тканин, викликає коливання з частотою менше 0,04 Гц (VLF). Ця система тісно пов'язана з функціональним

станом кори головного мозку та психоемоційним напруженням. Потужність низьких і високих частот відображає активність автономного контуру регуляції серцевого ритму (нервового), потужність дуже низьких частот – центрального (гуморально-метаболического). Зміни загальної потужності спектру оцінювали відносно результатів здорових осіб [8, 223].

2.2.4 Методики визначення наявності та ступеня тяжкості ендogenous інтоксикації

Для оцінки синдрому ендogenous інтоксикації визначали середньомолекулярні пептиди (СП) із максимумом поглинання при довжині хвилі 254 нм (СП-254) та 280 нм (СП-280), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) та вираховували гематологічні індекси. Середньомолекулярні пептиди вивчали за методикою М.І. Габрієляна та співавторів за допомогою спектрофотометра в ультрафіолетовому світлі. Сироватку венозної крові обробляли 10 % розчином трихлороцтової кислоти у співвідношенні 0,5:1 з метою осадження грубодисперсних білків, потім центрифугували при швидкості 3000 об/хв протягом 30 хв. Після розведення 0,5 мл супернатанту дистильованою водою у співвідношенні 1:10 проводили спектрофотометрію. Рівень СП виражали в умовних одиницях, результати оцінювали відносно показників контрольної групи. Вміст циркулюючих імунних комплексів оцінювали за методикою К.А. Максимовича та В.В. Желтвай.

Гематологічне обстеження виконували за допомогою автоматизованого аналізатора Elite 3.0, який визначає 22 параметри венозної крові, в тому числі кількість лейкоцитів (WBC), абсолютну та відносну кількість гранулоцитів, що включають нейтрофіли, еозинофіли та базофіли (GRA ABS, GRA %), лімфоцитів (LYM ABS, LYM %), моноцитів (MON ABS, MON %). Проводився також ручний підрахунок лейкоцитарної формули.

Визначали наступні гематологічні індекси: серед індексів інтоксикації – лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа (ЛІІ), ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ), індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН), серед індексів неспецифічної реактивності – індекс адаптації (ІА) з подальшим визначенням типу неспецифічної адаптаційної реакції, серед індексів активності запалення – лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) [26, 45, 61].

ЛІІ Кальф-Каліфа є одним із найважливіших індикаторів для оцінки перебігу, ефективності лікування та прогнозу захворювань [26, 45]. Значення індексу підвищується при ендогенній інтоксикації та активації тканинного розпаду та являє собою співвідношення нейтрофілів, тобто клітин, рівень яких зростає при запальних і гнійних процесах до лімфоцитів, моноцитів та еозинофілів, кількість яких при названих умовах може знижуватися.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа (ЛІІ) розраховували за спрощеною формулою:

$$\text{ЛІІ} = (2 \times \text{палочкоядерні} + \text{сегментоядерні}) / (\text{лімфоцити} + \text{моноцити}) \times (\text{еозинофіли} + 1) \quad (2.5)$$

Референтні значення ЛІІ Кальф-Каліфа залежно від віку коливаються від $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$. Показники ЛІІ інтерпретували наступним чином: 1,0-2,0 – легкий, 2,1-7,0 – середній, 7,1-12,0 – тяжкий, більше 12,1 – термінальний ступінь синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) [45].

Ядерний індекс інтоксикації Г.А. Даштаянца (ЯІІ) використовується для оцінки тяжкості стану пацієнта та свідчить про компенсаторні процеси [26].

Показник обчислювали за формулою:

$$\text{ЯІІ} = (\text{моноцити} + \text{паличкоядерні}) / \text{сегментоядерні} \quad (2.6)$$

Результати інтерпретували наступним чином: 0,05-0,1 – стан задовільний, 0,1-0,3 – легкий ступінь тяжкості, 0,3-1 – середній ступінь тяжкості, більше 1 – стан тяжкий.

Для оцінки ступеня компенсації синдрому ендогенної інтоксикації застосовували індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН) [26], який розраховували за наведеною нижче формулою:

$$\text{ІРВН} = (\text{паличкоядерні} \times \text{сегментоядерні}) / (\text{лімфоцити} + \text{базофіли} + \text{моноцити}) \times \text{еозинофіли} \quad (2.7)$$

У випадку, якщо значення паличкоядерних або еозинофілів при підрахунку менше 1, тоді цей показник приймали за 1.

Нормальне значення ІРВН складає 8,5-12,7. При компенсованому ступені ендогенної інтоксикації ІРВН зростає до 15-25, при субкомпенованому ступені – до 26-40, а при декомпенсації – більше 40.

Індекс адаптації (ІА) або індекс Гаркаві [26, 45] дозволяє оцінити адаптаційний потенціал та рівень реактивності, визначали за формулою:

$$\text{ІА} = \text{лімфоцити} / \text{сегментоядерні} \quad (2.8)$$

На основі ІА та рівня лімфоцитів оцінювали тип неспецифічної захисної реакції. Для реакції стресу характерно: ІА до 0,30, частка лімфоцитів до 20 %, для реакції орієнтування – 0,31-0,50 і 20-28 % відповідно, для реакції спокійної активації – 0,51-0,70 і 29-33 %, для реакції підвищеної активації – 0,71-0,9 і 34-45 %, для реакції переактивації – ІА понад 0,90 і лімфоцитів більше 45 % відповідно. Реакція неповноцінної адаптації визначається абсолютною лейкопенією ($<4,1 \times 10^9/\text{л}$).

Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛІГ) оцінювали за формулою [26, 45]:

$$\text{ЛІГ} = (\text{LYM} \% \times 10) / (\text{MON} \% + \text{GRA} \%) \quad (2.9)$$

де GRA % – вміст гранулоцитів у лейкоцитарній формулі (у %): нейтрофілів, еозинофілів та базофілів;

MON % – вміст моноцитів у лейкоцитарній формулі (у %);

LYM % – вміст лімфоцитів у лейкоцитарній формулі (у %)

Референтні значення знаходяться в межах 4,19-4,93. Цей показник дозволяє виділити переважаючий компонент інтоксикації – аутоімунний чи інфекційний.

Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) розраховували за формулою:

$$\text{ІЗЛ} = \text{GRA \%} / (\text{MON \%} + \text{LYM \%}) \quad (2.10)$$

Значення ІЗЛ не залежить від загальної кількості лейкоцитів у периферійній крові, в здорових осіб коливається в межах 1,33-1,67. Підвищення індексу свідчить про порушення імунологічної реактивності при активному запальному процесі [26, 88].

2.3 Характеристика програм лікування та реабілітації

Дослідження лікувальних комплексів виконували в амбулаторних умовах.

Усім пацієнтам наголошувалось на необхідності відмови від шкідливих звичок (куріння, вживання алкоголю) та дотримання дієти, механічно та хімічно щадної, метою якої є зменшення активності підшлункової залози і як наслідок редукція больового синдрому. Рекомендувалось приймати їжу 4-6 разів на добу, невеликими порціями; виключити з раціону продукти, які стимулюють панкреатичну та шлункову секрецію (гострі, смажені, копчені страви, бульйони, відвар капусти, шоколад, кава, прянощі, груба клітковина); щодо кулінарної обробки – надавати перевагу відварюванню, запіканню, тушкуванню, їжу вживати в протертому вигляді. Калорійність раціону у фазі нестійкої ремісії повинна складати 2500-2800 ккал, серед яких жирів до 70 г, вуглеводів до 350 г, білків (м'ясо, риба, нежирні сорти сиру) – до 130-140 г.

Пацієнтів поділили на 3 групи:

1 група (34) – отримувала загальноприйняте лікування (ЗПЛ) згідно із клінічним діагнозом і запропонованим МОЗ України протоколом (наказ № 638 від 10.09.2014 р.): інгібітори протонної помпи (пантопризол по 20 мг 2 рази на добу); ферменти (препарати панкреатину в мінімікросферах, підібрані в індивідуальних дозуваннях в пацієнтів із ознаками екзокринної недостатності ПЗ, зокрема Креон 25 тис. Ph.Eur.U. у мінімікросферах по 2 капс. під час основного прийому їжі); спазмолітики (мебеверин 200 мг по 1 капс. 2 рази на добу) і/або прокінетики (ітоприд 50 мг або домперидон 10 мг по 1 таб. 3 рази на добу) при наявності відповідних скарг;

2 група (33) – ЗПЛ, підсилене курсом мемопланту (засобу, що містить екстракт вегетостабілізатора гінкго білоба);

3 група (33) – ЗПЛ із курсом мемопланту та біорегуляційної терапії (БРТ): момордика композитум, траумель С та ньюрексан згідно із запропонованою нижче схемою.

Мемоплант (EGb 761®) – вегетотропний препарат (реєстраційне посвідчення UA/0204/01/02, термін реєстрації з 11.05.2018 по необмежений період, «Dr. Willmar Schwabe» GmbH & Co. KG, Німеччина), який випускається у таблетках по 40 мг сухого екстракту з листя гінкго дволопатевого. Застосовували по 1 таблетці 3 рази на добу під час їжі, запиваючи половиною склянки води, курсом один місяць.

Траумель С – комплексний біорегуляційний пророзрішуючий препарат (реєстраційне посвідчення UA/5934/03/01, термін реєстрації з 29.11.2017 по необмежений період, Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина) – по 1 ампулі 2,2 мл внутрішньом'язово через день №10.

Момордика композитум (реєстраційне посвідчення UA/8257/01/01, термін реєстрації з 26.04.2018 по необмежений період, Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина) – по 1 ампулі 2,2 мл внутрішньом'язово 2 рази на тиждень №10.

Ньюрексан – седативний препарат (реєстраційний номер UA/17415/01/01, термін реєстрації з 17.05.2019 по 17.05.2024, Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина) по 1 таб. 3 рази на добу, курсом один місяць. Застосовувати за 15-20 хвилин до або через годину після їжі, тримаючи в роті до повного розсмоктування.

Через 6 місяців пацієнтам другої групи (n=21) проводився повторний курс лікування препаратом гінкго білоби (мемоплант), третьої (n=20) – мемопланту та БРТ.

2.4 Статистичний аналіз результатів дослідження

Отримані дані були статистично опрацьовані за допомогою програм «Microsoft Excel» та «Statistica – 8.0» на персональному комп'ютері Medion Reaq G2315. Обчислювали середні арифметичні величини (M) із стандартною похибкою середнього (m). Стандартну похибку середнього обчислювали за формулою: $m=SD/\sqrt{n}$, де SD – стандартне відхилення (standard deviation), n – кількість обстежених.

Перевірка гіпотез про достовірність різниці двох середніх (p) виконувалася за допомогою t-критерію Стьюдента для показників з нормальним розподілом даних. Непараметричні тести застосовувались для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від нормального: U-критерій Манна-Уїтні – для порівняння двох незалежних вибірок, W-критерій Вілкоксона – для оцінки динамічних змін всередині груп. Для порівняння трьох груп застосований метод однофакторного аналізу ANOVA з включенням критерію Тьюки (HSD, Honestly Significant Difference), який становить собою найменшу значущу величину різниці середніх значень вибірок [197]. Результати вважали достовірними при рівні їх статистичної значимості $p<0,05$.

Проводився кореляційний аналіз із обчисленням коефіцієнта Пірсона (r) при нормальному розподілі даних та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R) – при розподілі, відмінному від нормального. Результати інтерпретувалися згідно з шкалою Чеддока наступним чином: 0,1-0,3 – зв'язок слабкий, 0,3-0,5 – зв'язок помірної сили, 0,5-0,7 – значний, 0,7-0,9 – сильний, $r > 0,9$ – дуже сильний, близький до функціонального зв'язок [117].

Карта досліджень пацієнта та формуляр інформованої згоди були затверджені комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АВТОНОМНОГО СТАТУСУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

3.1 Оцінка впливу дисфункції автономної нервової системи на якість життя та психоемоційний стан пацієнтів із хронічним панкреатитом

За даними тестування пацієнтів за гастроентерологічним опитувальником GSRS найбільш значиму роль в зниженні якості життя пацієнтів з ХП відіграють диспепсичний ($4,26 \pm 0,10$), абдомінальний больовий ($3,89 \pm 0,09$) та діарейний синдроми ($3,48 \pm 0,15$). Сумарний бал за шкалами GSRS пацієнтів із ХП був у 2,83 раза вище такого у групі здорових осіб ($3,37 \pm 0,06$ проти $1,19 \pm 0,04$), $p < 0,01$. Розподіл показників вищевказаного опитувальника серед обстежених пацієнтів наведено на рис. 3.1.

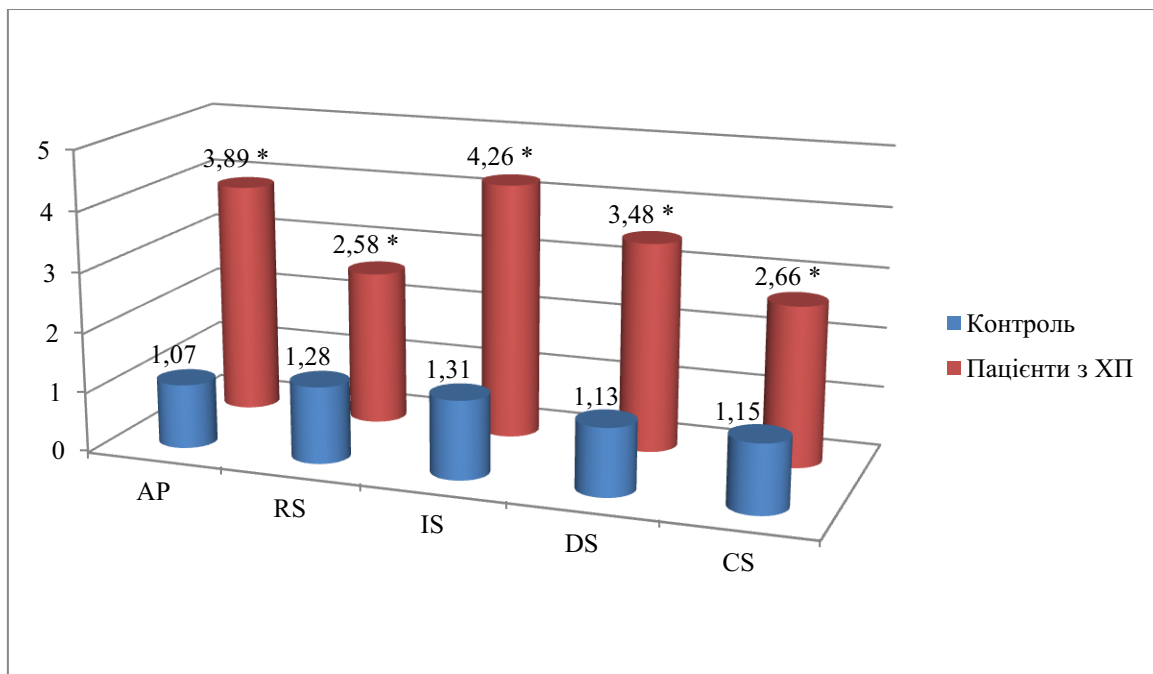


Рисунок 3.1 – Показники опитувальника GSRS у пацієнтів з ХП

Примітка. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю ($p < 0,01$).

Серед обстежених пацієнтів з ХП встановлено нижчий рівень усіх показників якості життя за SF-36 стосовно таких у групі здорових людей, співставних за віком і статтю: найбільш низькі – у рольового ($33,75 \pm 3,43$) та емоційного ($37,00 \pm 3,90$) функціонування (табл. 3.1). Середні значення фізичного здоров'я за чотирма шкалами (фізичне функціонування (PF), рольове функціонування (RP), біль (BP), загальний стан здоров'я (GH)) склало – $51,09 \pm 1,50$ (контроль – $95,17 \pm 1,17$, $p < 0,01$), психологічного (життєва активність (VT), психічне здоров'я (MH), соціальне (SF) та емоційне (RE) функціонування) – $45,11 \pm 1,88$ (контроль – $91,52 \pm 1,50$, $p < 0,01$). Таким чином, серед пацієнтів з ХП поза загостренням виявлено більш виражений вплив на психологічну компоненту якості життя за SF-36, $p < 0,05$. Це також підтверджується сильнішим зворотним кореляційним зв'язком сумарного показника шкали GSRС із психологічним компонентом здоров'я порівняно з фізичним ($r = -0,545$ та $r = -0,377$, $p < 0,01$ відповідно).

Таблиця 3.1 – Якість життя пацієнтів з ХП

Показник шкали SF-36	Група порівняння	
	Контроль (n=20)	Пацієнти з ХП (n=100)
Фізичний компонент здоров'я		
Фізичне функціонування	$93,25 \pm 1,37$	$68,75 \pm 1,31^*$
Рольове функціонування	$97,50 \pm 1,72$	$33,75 \pm 3,43^*$
Біль	$97,80 \pm 1,57$	$52,86 \pm 1,69^*$
Загальний стан здоров'я	$92,15 \pm 1,41$	$49,01 \pm 1,29^*$
Психологічний компонент здоров'я		
Життєва активність	$90,75 \pm 1,42$	$39,85 \pm 1,54^*$
Психічне здоров'я	$92,00 \pm 1,19$	$49,84 \pm 1,68^*$
Соціальне функціонування	$95,00 \pm 1,67$	$53,75 \pm 2,40^*$
Емоційне функціонування	$88,33 \pm 3,65$	$37,00 \pm 3,90^*$
Примітка. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю ($p < 0,01$).		

Серед обстежених пацієнтів за даними опитувальника Спілбергера-Ханіна середнє значення реактивної тривожності склало $44,33 \pm 0,89$, особистісної – $43,19 \pm 0,82$, що відповідає верхній межі помірною рівня тривожності. Низький рівень тривожності спостерігався лише в 14 % та 11 % опитаних відповідно. Розподіл пацієнтів у групах контролю і хворих на ХП за тривожністю наведено на рис. 3.2-3.3.

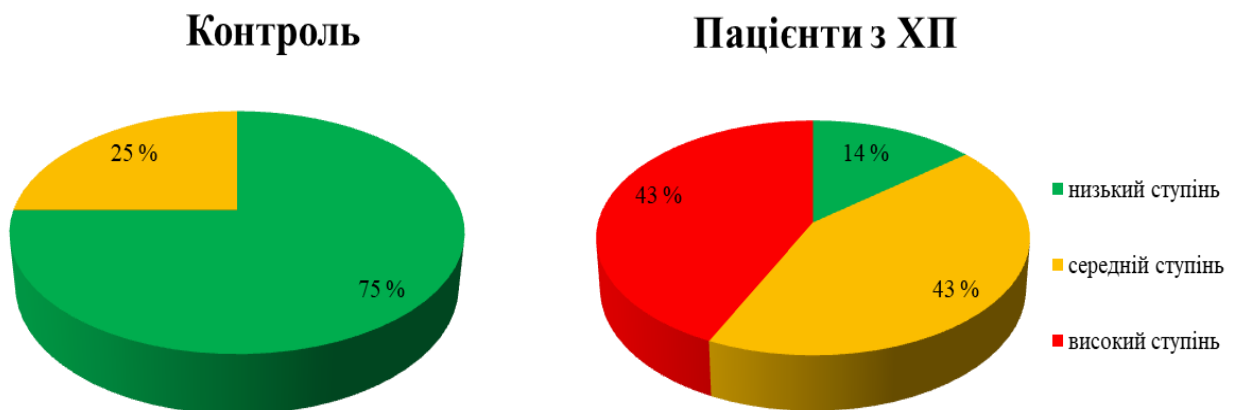


Рисунок 3.2 – Реактивна тривожність у групах контролю і пацієнтів із ХП

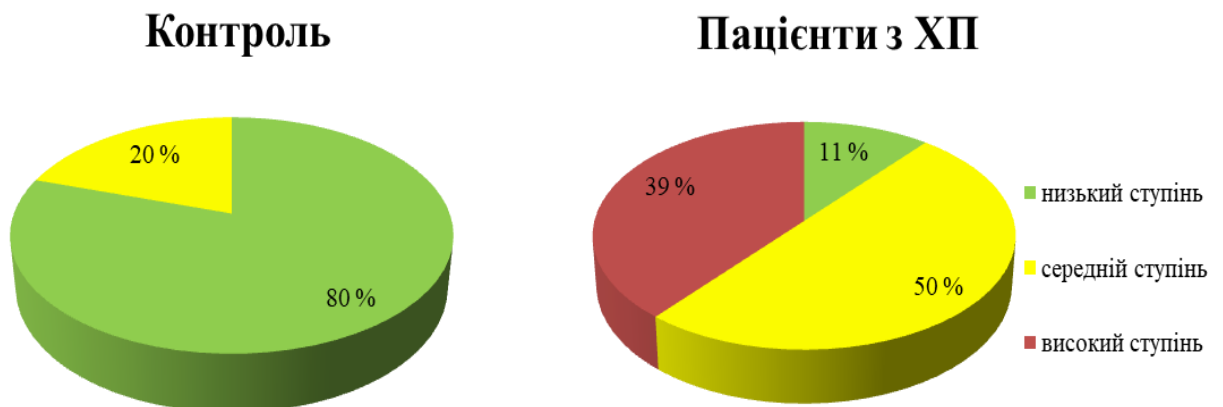


Рисунок 3.3 – Особистісна тривожність у групах контролю і пацієнтів із ХП

Знайдено достовірні кореляційні зв'язки тривожності з показниками шкали GSRS: прямий помірної сили РТ – до абдомінального болю та диспепсичного синдрому ($r=0,326$, $r=0,409$, $p<0,01$ відповідно), прямий

слабкий до діарейного та рефлюкс-синдромів ($r=0,274$, $p<0,01$ та $r=0,203$, $p<0,05$ відповідно), до сумарного показника GSRS (прямий помірної сили, $r=0,469$, $p<0,01$), ОТ – до абдомінального болю, диспепсичного, діарейного синдромів (прямий помірної сили, $r=0,457$, $r=0,461$, $r=0,346$, $p<0,01$ відповідно) та синдрому закрєпів (прямий слабкий, $r=0,247$, $p<0,05$), до сумарного показника GSRS (прямий значний, $r=0,558$, $p<0,01$); шкали SF-36: найбільш значимі для РТ до загального стану здоров'я, життєвої активності (зворотний значний, $r=-0,539$, $r=-0,569$, $p<0,01$ відповідно), болю та психічного здоров'я (зворотний помірної сили, $r=-0,489$, $r=-0,467$, $p<0,01$), для ОТ до життєвої активності, болю (зворотний значний, $r=-0,622$, $r=-0,605$, $p<0,01$), загального стану здоров'я (зворотний значний, $r=-0,539$, $p<0,01$) та рольового функціонування (зворотний помірної сили, $r=-0,481$, $p<0,01$ відповідно); РТ та ОТ до шкали Вейна (прямий значний, $r=0,585$, $r=0,546$, $p<0,01$ відповідно).

За опитувальником Айзенка, емоційна стабільність, тобто мало виражений і помірний нейротизм, спостерігались лише у 26 % обстежених. За отриманими результатами нейротизм достовірно корелює з синдромами абдомінального болю, диспепсичним (прямий помірної сили, $r=0,396$, $r=0,421$, $p<0,01$ відповідно) та синдромом закрєпів за шкалою GSRS (прямий слабкий, $r=0,276$, $p<0,01$), сумарним показником GSRS (прямий помірної сили, $r=0,460$, $p<0,01$); усіма показниками шкали SF-36, окрім фізичного функціонування, найбільш істотно із болем, загальним станом здоров'я (зворотний значний, $r=-0,541$, $r=-0,513$, $p<0,01$ відповідно) та рівнем життєвої активності (зворотний помірної сили, $r=-0,470$, $p<0,01$ відповідно); РТ та ОТ (прямий значний, $r=0,613$, $p<0,01$, прямий сильний $r=0,736$, $p<0,01$ відповідно), шкалою Вейна (прямий значний, $r=0,555$, $p<0,01$).

Найбільш чисельною була група пацієнтів з вираженим нейротизмом – 35 %. Середнє значення опитувальника ($14,31 \pm 0,39$) також перебувало у

межах вираженого нейротизму. На рис. 3.4 представлено результати тестування за опитувальником Айзенка обстежених пацієнтів із ХП.



Рисунок 3.4 – Розподіл пацієнтів з ХП за рівнем нейротизму (за опитувальником Айзенка)

Наявність психоемоційних порушень у пацієнтів з ХП підтверджується результатами опитувальника HADS (табл. 3.2). Середнє значення тривоги відповідає верхній межі субклінічного рівня і становить $10,75 \pm 0,27$, депресії – нижній межі субклінічного рівня і складає $8,30 \pm 0,16$ відповідно.

Таблиця 3.2 – Психоемоційний стан пацієнтів з ХП за даними опитувальника HADS

Оцінка за HADS	Тривога	Депресія	Поєднання
	Усього пацієнтів (n)		
Норма	15	30	13
Субклінічно виражена	48	63	33
Клінічно виражена	37	7	5

Значення тривоги за HADS достовірно корелює з показниками шкали SF-36: найбільш значимо з рівнем життєвої активності, психічного здоров'я (зворотний значний, $r=-0,609$, $p<0,01$ та зворотний помірної сили, $r=-0,498$, $p<0,01$), бодем та емоційним функціонуванням (зворотний помірної сили, $r=-0,503$, $r=-0,485$, $p<0,01$ відповідно); шкалою GSRS: з абдомінальним бодем, диспепсичним, діарейним та синдромом закрєпів (прямий помірної сили, $r=0,412$, $r=0,474$, $r=0,334$, $r=0,384$, $p<0,01$ відповідно), сумарною оцінкою за GSRS (прямий значний, $r=0,596$, $p<0,01$); опитувальником Вейна (прямий помірної сили, $r=0,487$, $p<0,01$ відповідно); нейротизмом за Айзенком (прямий значний, $r=0,650$, $p<0,01$), РТ та ОТ за шкалою Спілбергера-Ханіна (прямий значний, $r=0,693$, $p<0,01$ та сильний, $r=0,774$, $p<0,01$ відповідно). Щодо депресії встановлено найбільш вагомі зв'язки з рівнем психічного здоров'я, життєвої активності (зворотний значний, $r=-0,677$, $r=-0,501$, $p<0,01$) та соціальним функціонуванням (зворотний помірної сили, $r=-0,392$, $p<0,01$); диспепсичним (прямий значний, $r=0,565$, $p<0,01$), больовим (прямий помірної сили, $r=0,410$, $p<0,01$), діарейним та синдромом закрєпів (прямий слабкий, $r=0,261$ та помірної сили, $r=0,306$, $p<0,01$), сумарною оцінкою за GSRS (прямий значний, $r=0,575$, $p<0,01$); шкалою Вейна (прямий слабкий, $r=0,293$, $p<0,01$); реактивною та особистісною тривожністю (прямий помірної сили, $r=0,446$, $r=0,477$, $p<0,01$ відповідно); нейротизмом (прямий помірної сили, $r=0,467$, $p<0,01$) та тривогою за шкалою HADS (прямий значний, $r=0,540$, $p<0,01$).

Отже, серед пацієнтів з ХП поза загостренням спостерігаються зниження якості життя, психоемоційні порушення у вигляді тривожності, субклінічної тривоги та депресії, що погіршують перебіг захворювання, а за встановленими кореляційними зв'язками із шкалою Вейна вони тісно пов'язані з наявністю дисфункції автономної нервової системи.

3.2 Характеристика автономного статусу пацієнтів з хронічним панкреатитом

За даними опитувальника Вейна, у 85 % обстежених пацієнтів з ХП виявлено ознаки дисфункції автономної нервової системи, середнє значення показника $29,27 \pm 1,02$ достовірно відрізнялось від контрольного рівня – $9,85 \pm 0,59$, $p < 0,01$. Зокрема, схильність до почервоніння або збліднення обличчя при будь-якому хвилюванні відмічали 66 % опитаних, оніміння або похолодання пальців чи цілком кистей, стоп – 47 %, зміну забарвлення (збліднення, почервоніння чи синюшність) пальців чи цілком кистей, стоп – 21 %, відчуття власного серцебиття, “завмирання” або “зупинки серця” – 44 %, підвищену пітливість (постійну або при хвилюванні) – 61 %, утруднення при диханні (відчуття нехватки повітря, прискорене дихання) – 38 %, порушення функції шлунково-кишкового тракту – 100 %, втрату свідомості або переднепритомний стан – 17 %, нападopodobний головний біль – 55 %, зниження працездатності, підвищену втомлюваність – 67 %, порушення сну у вигляді утрудненого засинання, поверхневого сну з частими пробудженнями, відчуття втоми перед пробудженням – 43 %.

Провівши кореляційний аналіз даних шкали Вейна з іншими опитувальниками встановлено достовірні зв'язки з синдромом абдомінального болю, диспепсичним синдромом (прямий помірної сили, $r=0,330$, $p < 0,01$ та $r=0,341$, $p < 0,01$ відповідно), сумарним показником GSRS (прямий помірної сили, $r=0,349$, $p < 0,01$); показниками шкали SF-36, найбільш суттєві до болю (зворотний помірної сили, $r=-0,445$, $p < 0,01$), загального стану здоров'я (зворотний помірної сили, $r=-0,397$, $p < 0,01$), соціального та емоційного функціонування (зворотний помірної сили, $r=-0,386$, $r=-0,400$, $p < 0,01$ відповідно), що є свідченням впливу дисфункції АНС на усі сфери якості життя пацієнтів.

Виявлено достовірний зв'язок шкали Вейна з тривалістю перебігу ХП (зворотний слабкий, $r=-0,300$, $p<0,01$), тобто початкова активація АНС змінюється виснаженням компенсаторних механізмів.

На рис. 3.5 наведено залежність показника шкали Вейна від тривалості ХП.

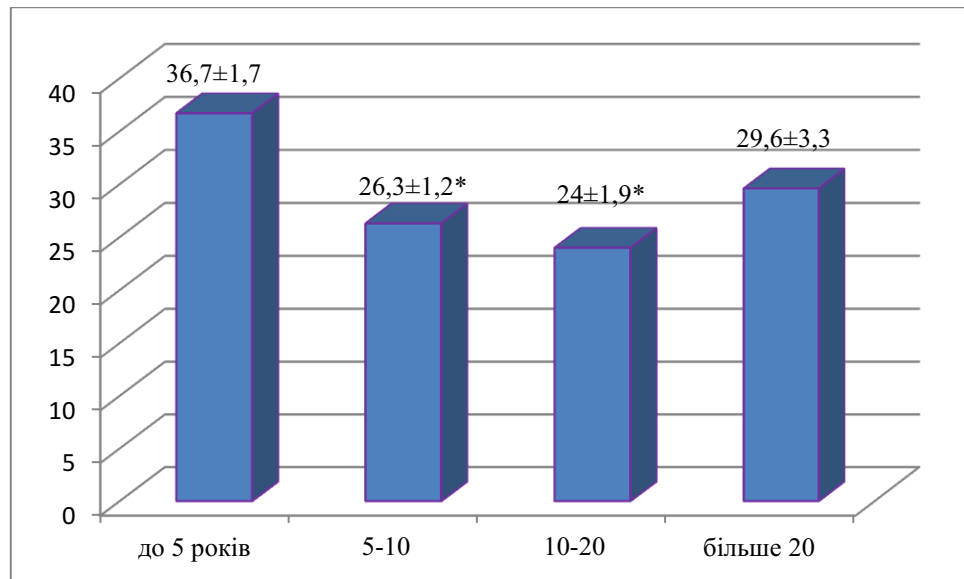


Рисунок 3.5 – Залежність показника шкали Вейна від тривалості ХП

Примітка. * – достовірна відмінність показників відносно групи пацієнтів з тривалістю ХП до 5 років ($p<0,01$).

Оцінивши вихідний вегетативний тонус за допомогою індексу Кердо, встановили, що у пацієнтів з ХП переважає нормотонія (46,0 %, $n=46$), парасимпатикотонію знайдено у 38 % ($n=38$) обстежених, з якої виражену парасимпатикотонію – у 14 % ($n=14$), симпатикотонію – в 16 % ($n=16$). Середнє значення індекса Кердо ($-8,6 \pm 1,8$), залежність ІК від тривалості ХП представлено у табл. 3.3. Проаналізувавши дані було констатовано, що зі збільшенням тривалості ХП спостерігалось зменшення парасимпатичного впливу, що, на нашу думку, спричинено активацією симпатичної ланки АНС як механізму компенсації.

Таблиця 3.3 – Залежність індексу Кердо у пацієнтів з ХП від тривалості захворювання

Показник	Тривалість захворювання, роки			
	До 5 років (n=32)	5-10 років (n=45)	10-20 років (n=20)	Понад 20 років (n=3)
Значення індексу Кердо	-12,94 ± 3,09	-6,54 ± 3,32	-1,71 ± 3,61*	-4,53 ± 11,75
Примітка. * – достовірна відмінність показників відносно групи з тривалістю ХП до 5 років (p<0,05)				

Було проведено аналіз реагування пацієнтів із ХП на кліноортостатичну пробу (КОП). Розподіл варіантів КОП в пацієнтів наведено на рис. 3.6.

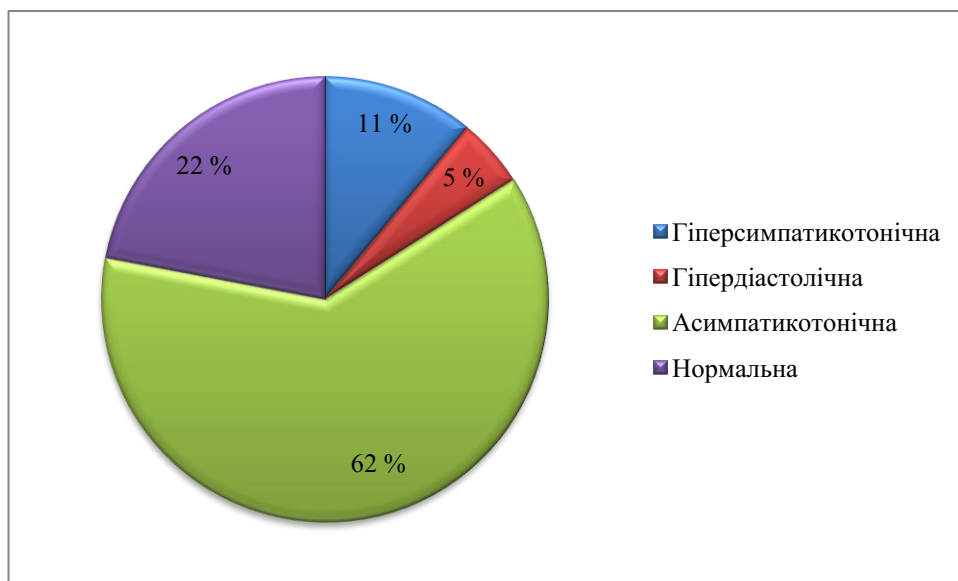


Рисунок 3.6 – Реакції гемодинаміки на проведення КОП серед пацієнтів з ХП

В обстежених пацієнтів з ХП превалювали патологічні реакції гемодинаміки на проведення КОП, серед яких найбільш чисельним був асимпатикотонічний варіант, що вказує на виснаження компенсаторних механізмів регуляції вегетативного тону.

Наступним етапом дослідження було проведення аналізу параметрів ВСР хворих на ХП. В обстежених пацієнтів було виявлено схильність до симпатикотонії, що супроводжувалось достовірним зростанням відносно групи контролю амплітуди моди, індексу напруження та тенденцією до зменшення варіаційного розмаху (табл. 3.4). На відміну від пацієнтів контрольної групи, у яких під час виконання КОП вегетативна реактивність (ВРт) була нормальною ($1,25 \pm 0,10$), серед пацієнтів з ХП спостерігалась асимпатикотонічна ВРт ($0,69 \pm 0,03$). Зменшення здатності АНС адекватно реагувати на навантаження ймовірно зумовлена більш значними зусиллями для підтримання фонового режиму. Між рівнем вихідного тону АНС за індексом Кердо та ІН встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок помірної сили ($r=0,411$, $p<0,01$).

Таблиця 3.4 – Статистичні параметри ВСР у пацієнтів з ХП

Показник	Група обстежуваних	
	Контрольна група (n=20)	Пацієнти з ХП (n=100)
Варіаційний розкид (X), мс	$273,10 \pm 15,71$	$256,42 \pm 11,81$
$A_{Mo}, \%$	$36,05 \pm 2,47$	$51,06 \pm 1,43^{**}$
ІН, ум.од.	$69,60 \pm 7,79$	$129,99 \pm 8,19^{**}$
ВРт	$1,25 \pm 0,10$	$0,69 \pm 0,03^{**}$
ПАРС, бали	$3,90 \pm 0,31$	$6,91 \pm 0,12^{**}$
Примітка. ** – достовірна відмінність стосовно групи контролю ($p<0,01$).		

Було проведено кореляційно-регресійний аналіз статистичних параметрів та індексів для оцінки адаптації серцево-судинної системи до стресових факторів. Встановлено наявність наступних взаємозалежностей: взаємозв'язок A_{Mo} , ІН з віком обстежених (прямий помірної сили, $r=0,379$ та слабкий $r=0,293$, $p<0,01$ відповідно), з тривалістю перебігу ХП (прямий слабкий, $r=0,257$ та $r=0,261$, $p<0,01$ відповідно), для ІН – також до

екзокринної недостатності ПЗ за рівнем фекальної α -еластази (зворотний слабкий, $r=-0,283$, $p<0,01$ відповідно). На нашу думку, позитивні статистично достовірні кореляції A_{Mo} , ІН з тривалістю перебігу ХП свідчать про компенсаторну активацію симпатичного відділу АНС. Взаємозв'язок вищеназваних показників із віком пацієнтів із ХП може бути пов'язаний з почащенням супутньої артеріальної гіпертензії серед них (рис. 3.7).

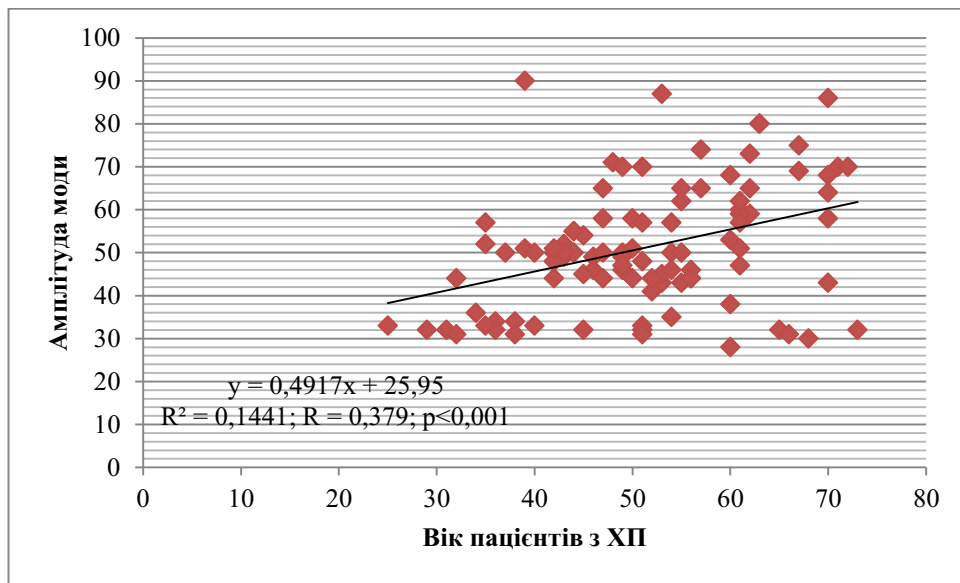


Рисунок 3.7 – Кореляційний зв'язок амплітуди моди та віку пацієнтів з ХП

Також було доведено, що Е-НПЗ (за вмістом фекальної α -еластази) поглиблювалась із посилення симпатикотонії (за ІН) серед пацієнтів із ХП.

У пацієнтів з ХП відмічали достовірно нижчий рівень загальної потужності спектру у порівнянні з групою контролю, що є ознакою зниження функціональних резервів серед них. На відміну від групи здорових осіб, в пацієнтів з ХП переважав гуморально-метаболічний вплив регуляції серцевого ритму (VLF – $(48,66 \pm 1,21)$ %) та зменшилась частка нервового компоненту (LF – $(31,69 \pm 0,67)$ %, HF – $(19,65 \pm 0,75)$ %), однак абсолютні значення VLF достовірно не відрізнялись від групи контролю.

Співвідношення LF/HF засвідчило про активацію симпатичного відділу АНС у пацієнтів з ХП відносно контрольної групи: $1,83 \pm 0,07$ проти $1,31 \pm 0,10$.

У табл. 3.5 представлені спектральні параметри ВСР у групі пацієнтів із ХП.

Таблиця 3.5 – Спектральні параметри ВСР у пацієнтів з ХП

Показник	Група обстежуваних	
	Контрольна група (n=20)	Пацієнти з ХП (n=100)
TP, мс ²	3155,65 ± 211,38	1546,25 ± 44,18*
VLF, мс ²	783,40 ± 90,95	720,04 ± 19,69
VLF, %	24,25 ± 1,78	48,66 ± 1,21*
LF, мс ²	1278,10 ± 74,98	504,39 ± 20,42*
LF, %	41,40 ± 1,37	31,69 ± 0,67*
HF, мс ²	1094,15 ± 102,49	321,82 ± 18,85*
HF, %	34,35 ± 2,11	19,65 ± 0,75*
LF/HF	1,31 ± 0,10	1,83 ± 0,07*
Примітка. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю (p<0,01).		

Провели кореляційний аналіз спектральних параметрів ВСР щодо показників клінічного перебігу ХП. У пацієнтів з ХП знайдено достовірні кореляційні зв'язки загальної потужності спектру з віком (зворотний помірної сили, $r=-0,410$, $p<0,01$), із тривалістю перебігу ХП (зворотний помірної сили, $r=-0,373$, $p<0,01$), із рівнем фекальної α -еластази (прямий значний, $r=0,511$, $p<0,01$) (рис. 3.8), сумарним балом копрограми (зворотний помірної сили, $r=-0,403$, $p<0,01$), якістю життя за SF-36, найбільш істотні до PF та VT (прямий помірної сили, $r=0,382$ та $r=0,337$ відповідно, $p<0,01$), серед параметрів опитувальника GSRS – з больовим, диспепсичним та діарейним синдромами, найбільш значимий до больового (зворотний слабкий, $r=-0,300$, $p<0,01$), з тривогою, депресією та нейротизмом, найбільш

істотні до ОТ та рівня тривоги за HADS (зворотний помірної сили, $r=-0,315$ та $r=-0,388$ відповідно, $p<0,01$).

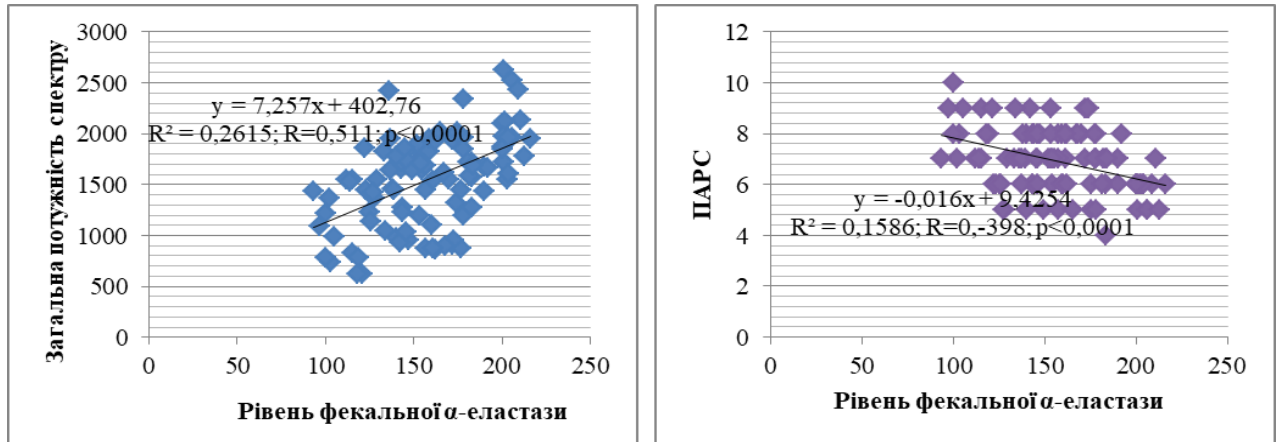


Рисунок 3.8 – Взаємозв'язок рівня фекальної α -еластази з ТР і ПАРС

У табл. 3.6 наведений аналіз стану ПАРС при ХП. Показник ПАРС у пацієнтів з ХП ($6,91 \pm 0,12$) знаходиться на верхній межі вираженого напруження систем регуляції, що відображає значне порушення адаптації серед них та достовірно відрізняється від рівня контролю ($3,90 \pm 0,31$).

Таблиця 3.6 – Порівняльний аналіз стану ПАРС при ХП

Інтерпретація		Група обстежуваних	
		Контрольна група (n=20)	Пацієнти з ХП (n=100)
Норма	1 бал	10 % (n=2)	-
	2 бали	5 % (n=1)	-
Помірне напруження	3 бали	15 % (n=3)	-
	4 бали	35 % (n=7)	1 % (n=1)
Виражене напруження	5 балів	25 % (n=5)	12 % (n=12)
	6 балів	10 % (n=2)	27 % (n=27)
Перенапруження	7 балів	-	27 % (n=27)
	8 балів	-	22 % (n=22)
Зрив адаптації	9 балів	-	10 % (n=10)
	10 балів	-	1 % (n=1)

Дані аналізу ПАРС демонструють переважання помірною напруження в групі контролю. Досить значна частка вираженого напруження (35 %), на нашу думку, віддзеркалює загальний стан напруги серед населення в період пандемії та складної політико-економічної ситуації в країні: серед осіб з ХП превалює перенапруження, частка зриву адаптації також досить значна – 11 %.

На рис. 3.9 наведено розподіл пацієнтів із ХП за станом адаптаційно-приспосувальних систем.



Рисунок 3.9 – Стан адаптаційно-приспосувальних систем у пацієнтів з ХП

Було також проведено аналіз наявності взаємозв'язків ПАРС із основними характеристиками клінічного перебігу ХП. Показник ПАРС пов'язаний із ТР значним зворотним зв'язком ($r=-0,637$, $p<0,01$), тому притаманні ті ж кореляційні взаємозв'язки, однак протилежного спрямування (рис. 3.10 продемонстровано взаємозв'язок ТР і ПАРС з особистісною тривожністю). Зокрема, значення ПАРС у пацієнтів з ХП корелювало з віком (прямий помірної сили, $r=0,325$, $p<0,01$), тривалістю перебігу ХП (прямий слабкий, $r=0,216$, $p<0,05$), рівнем фекальної α -еластази (зворотний помірної сили, $r=-0,398$, $p<0,01$), сумарним балом копрограми

(прямий слабкий, $p=0,297$, $p<0,01$), встановлено кореляцію з показниками психоемоційного стану пацієнтів, зокрема з параметрами якості життя за опитувальником SF-36, найбільш значимі до фізичного функціонування та життєвої активності (зворотний помірної сили, $p=-0,311$ та $p=-0,314$ відповідно, $p<0,01$), серед параметрів опитувальника GSRС виявлено лише слабкий прямий зв'язок з діарейним синдромом ($p=0,240$, $p<0,05$), з особистісною тривожністю (прямий слабкий, $p=0,259$, $p<0,01$), рівнем тривоги та депресії за HADS (прямий помірної сили, $p=0,396$, $p<0,01$ та прямий слабкий, $p=0,242$, $p<0,05$).

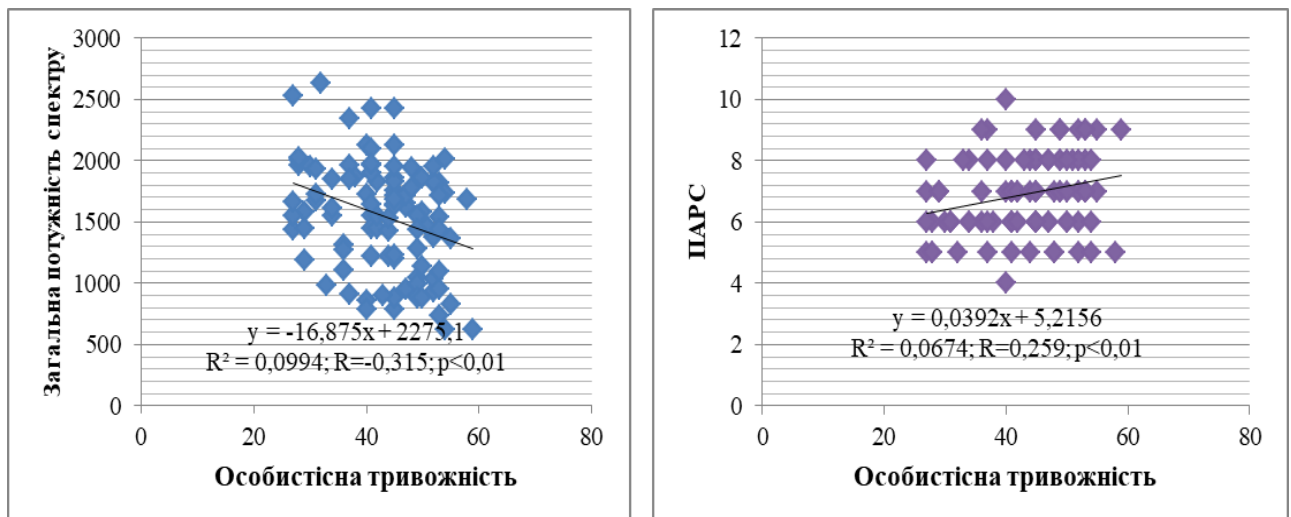


Рисунок 3.10 – Взаємозв'язок ТР і ПАРС з особистісною тривожністю

Таким чином, було зроблено висновок, що у пацієнтів з ХП на тлі виснаження функціональних резервів організму спостерігається зниження адаптаційного потенціалу, що супроводжується погіршенням їх психоемоційного стану та поглиблення Е-НПЗ.

Встановили достовірно нижчий рівень функціональних резервів за ТР серед осіб із ХП середньої тяжкості порівняно з пацієнтами із легким перебігом захворювання ($1415,76 \pm 60,59$ проти $1746,36 \pm 55,24$, $p < 0,05$) і найнижчий – серед осіб з тяжким перебігом ($1029,00 \pm 99,92$, $p < 0,01$), в останній підгрупі спостерігали також найбільш значні адаптаційні

порушення за ПАРС ($8,11 \pm 0,42$ проти $7,24 \pm 0,18$ в осіб з перебігом середньої тяжкості та $6,42 \pm 0,16$ – в пацієнтів з легким перебігом, $p < 0,001$), а також більш виражену схильність до симпатикотонії порівняно з пацієнтами з легким перебігом ХП за ІН ($191,22 \pm 31,18$ проти $109,54 \pm 10,74$, $p < 0,01$), співвідношенням LF/HF ($2,45 \pm 0,27$ проти $1,62 \pm 0,09$, $p < 0,001$).

У ході дослідження було проаналізовано взаємозалежність параметрів ВСР та ІМТ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Спектральні показники ВСР у пацієнтів з ХП в залежності від ІМТ

Показник ВСР	Підгрупа обстежуваних		
	З нормальним ІМТ (n=51)	З підвищеним ІМТ (n=32)	Зі зниженим ІМТ (n=17)
TP	$1723,39 \pm 55,85$	$1460,06 \pm 71,25^*$	$1177,06 \pm 89,55^{*##}$
VLF	$722,53 \pm 22,98$	$747,16 \pm 39,61$	$661,53 \pm 56,07$
VLF, %	$43,53 \pm 1,58$	$52,59 \pm 1,94^{**}$	$56,65 \pm 2,43^{**}$
LF	$589,06 \pm 27,26$	$447,37 \pm 32,99^*$	$357,70 \pm 34,10^{**}$
LF, %	$33,61 \pm 0,90$	$29,56 \pm 1,16$	$29,94 \pm 1,56$
HF	$411,80 \pm 27,39$	$265,53 \pm 23,28^{**}$	$157,82 \pm 18,80^{*##}$
HF, %	$22,86 \pm 1,02$	$17,84 \pm 1,03^*$	$13,41 \pm 1,22^{*##}$
LF/HF	$1,63 \pm 0,09$	$1,82 \pm 0,12$	$2,45 \pm 0,19^{*##}$
ПАРС, бали	$6,55 \pm 0,17$	$7,16 \pm 0,18$	$7,53 \pm 0,33^{**}$
Примітка. * – достовірна відмінність стосовно групи пацієнтів з нормальним ІМТ ($p < 0,05$); ** – достовірна відмінність стосовно групи пацієнтів з нормальним ІМТ ($p < 0,01$); # – достовірна відмінність стосовно групи пацієнтів з підвищеним ІМТ ($p < 0,05$); ## – достовірна відмінність стосовно групи пацієнтів з підвищеним ІМТ ($p < 0,01$).			

Проаналізувавши рівень TP в підгрупах пацієнтів із різною масою тіла, встановили достовірно нижче його значення у пацієнтів зі зниженою та підвищеною масою тіла у порівнянні з нормальною, а також в осіб зі зниженим ІМТ відносно пацієнтів з підвищеним, $p < 0,05$. Це свідчить про більш істотне зниження функціональних резервів серед пацієнтів з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою і найбільш виражене

серед пацієнтів зі зниженою масою тіла, для яких характерні також більш значні порушення адаптаційних процесів за показником ПАРС і схильність до симпатикотонії за LF/HF. В осіб з підвищеним і зниженим ІМТ спостерігали більш виражене переважання гуморально-метаболического (за абсолютними значеннями VLF) та зменшення частки нервового компоненту (за абсолютними та відсотковими показниками LF, HF) регуляції серцевого ритму відносно пацієнтів з нормальною масою тіла.

3.3 Аналіз параметрів ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті в поєднанні з дисфункцією автономної нервової системи

Проаналізувавши показники загального аналізу крові у пацієнтів з ХП поза загостренням, встановили наявність у них хронічного малоактивного запального процесу із незначним зсувом лейкоцитарної формули вліво: загальна кількість лейкоцитів серед обстежених та у групі здорових осіб статистично не відрізнялась – $(6,25 \pm 0,19) \cdot 10^9/\text{л}$ та $(6,00 \pm 0,21) \cdot 10^9/\text{л}$ відповідно, однак було виявлено вищий рівень паличкоядерних нейтрофілів – $(5,64 \pm 0,30) \%$ відносно $(2,45 \pm 0,22) \%$ у групі контролю, $p < 0,01$, нижчий рівень еозинофілів $((0,92 \pm 0,11) \%)$ проти $(1,80 \pm 0,17) \%$, $p < 0,01$ та лімфоцитів $((29,56 \pm 0,75) \%)$ проти $(31,6 \pm 0,50) \%$, $p < 0,05$, а також вище значення ШОЕ – $(8,60 \pm 0,79) \text{ мм/год}$ проти $(4,65 \pm 0,28) \text{ мм/год}$, $p < 0,01$ відповідно.

У 66 пацієнтів з ХП поза загостренням згідно з лейкоцитарним індексом Кальф-Каліфа встановлено СЕІ, у 37 обстежених – легкого, а у 29 – середнього ступеня тяжкості. Середнє значення показника становить $1,64 \pm 0,11$, що відповідає легкому ступеню інтоксикації, і є достовірно вищим, ніж в контрольній групі – $0,70 \pm 0,04$ відповідно, $p < 0,01$.

Проаналізувавши рівень ЛШ в підгрупах пацієнтів з різною масою тіла, встановили підвищений рівень показника у 75,0 % обстежених ($n=24$) з підвищеною масою, у 64,7 % ($n=11$) – зі зниженою та у 60,8 % обстежених

(n=31) з нормальною масою, середні значення в підгрупах з надмірною та нормальною вагою статистично значимо відрізнялись – $1,90 \pm 0,21$ та $1,46 \pm 0,13$ відповідно, $p < 0,05$, у пацієнтів зі зниженою масою середнє значення – $1,65 \pm 0,28$. Отже, для пацієнтів з підвищеною масою тіла у порівнянні із нормальною був характерний більш виражений запальний процес і, як наслідок, тяжчий ступінь ЕІ.

Було констатовано достовірні кореляційні зв'язки СЕІ за ЛПІ Кальф-Каліфа з якістю життя пацієнтів із ХП: до психічного здоров'я (зворотний помірної сили, $r = -0,375$, $p < 0,01$), життєвої активності (зворотний помірної сили, $r = -0,319$, $p < 0,01$), синдрому абдомінального болю та диспепсичних розладів (прямий середньої сили, $r = 0,411$ і $r = 0,381$, $p < 0,01$ відповідно), діарейного синдрому та синдрому закріпів (прямий слабкий, $r = 0,239$, $p < 0,05$ і $r = 0,268$, $p < 0,01$ відповідно), до шкали Вейна (прямий слабкий, $r = 0,219$, $p < 0,05$), тривожно-депресивних розладів: до РТ, ОТ (прямий слабкий, $r = 0,273$, $p < 0,01$ та прямий помірної сили $r = 0,315$, $p < 0,01$), нейротизму (прямий слабкий, $r = 0,255$, $p < 0,01$), рівня тривоги та депресії за шкалою HADS (прямий середньої сили, $r = 0,346$, $r = 0,343$, $p < 0,01$ відповідно). Виявлено слабкий негативний кореляційний зв'язок ЛПІ Кальф-Каліфа із ТР ($r = -0,211$, $p < 0,05$), що свідчить про зв'язок функціональних резервів організму із ендотоксикозом. Знайдено також пряму кореляцію тяжкості СЕІ за ЛПІ та рівня СП-254, СП-280 (прямий значний, $r = 0,552$ та $r = 0,648$, $p < 0,01$) й ЦК (прямий помірної сили, $r = 0,365$, $p < 0,01$) (рис. 3.11).

У пацієнтів з ХП поза загостренням також було встановлено більш високий рівень інших маркерних показників СЕІ стосовно таких у групі контролю: СП-254 – на 41,9 %, СП-280 – на 54,3 %, ЦК – на 67,1 % відповідно.

Констатували більш виражений СЕІ серед обстежених з підвищеною та зниженою масою тіла, що свідчить про тяжчий перебіг запального процесу у них, показники були достовірно вищими стосовно таких групи пацієнтів із

нормальним ІМТ (табл. 3.8). Параметри ендотоксикозу в групі зі зниженою масою статично значимо не відрізнялись від таких групи пацієнтів з надмірною масою тіла.

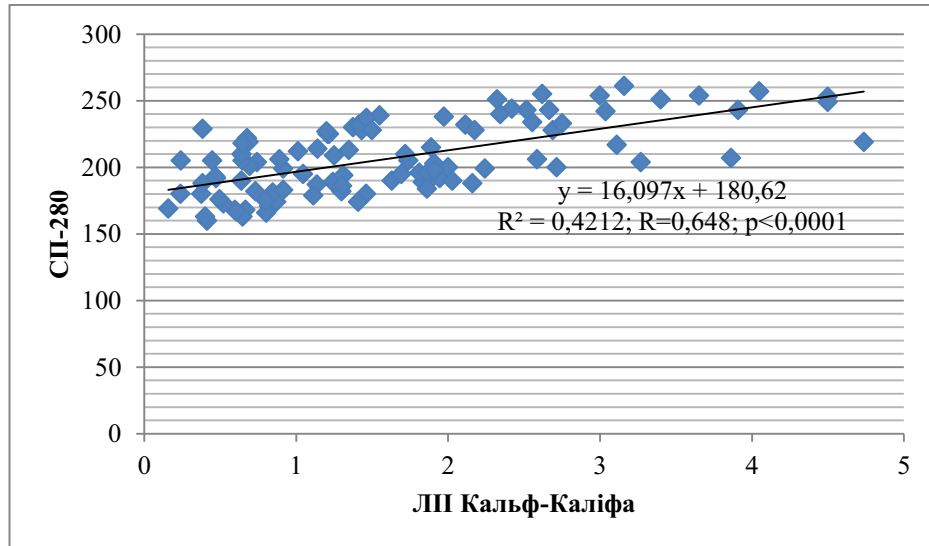


Рисунок 3.11 – Взаємозв'язок рівня ЛШ та СП-280

Таблиця 3.8 – Показники ендогенної інтоксикації серед пацієнтів з ХП в залежності від ІМТ

Показник ЕІ	Група контролю, n=20	Досліджувана група			
		Пацієнти з ХП, n=100	ІМТ в нормі, n=51	ІМТ підвищений, n=32	ІМТ знижений, n=17
СП-254, ум. од.	327,9 ± 1,7	465,4 ± 4,2*	429,1 ± 3,1*	504,2 ± 3,1**	501,5 ± 5,2**
СП-280, ум. од.	134,1 ± 1,0	206,9 ± 2,6*	187,2 ± 2,0*	228,0 ± 3,5**	226,5 ± 4,6**
ЦК	63,5 ± 1,2	106,1 ± 1,4*	100,5 ± 1,9*	110,8 ± 2,2**	114,3 ± 3,3**

Примітка. * – достовірна відмінність показників відносно групи контролю (p<0,01); ** – достовірна відмінність показників відносно групи пацієнтів з нормальним ІМТ (p<0,01).

Аналіз параметрів кореляційного аналізу між ендотоксикозом і значеннями шкал якості життя довів наявність достовірних зв'язків СП-254

та СП-280 з усіма параметрами якості життя за SF-36, однак найбільш значимі – із психологічною компонентою здоров'я (рис. 3.12).

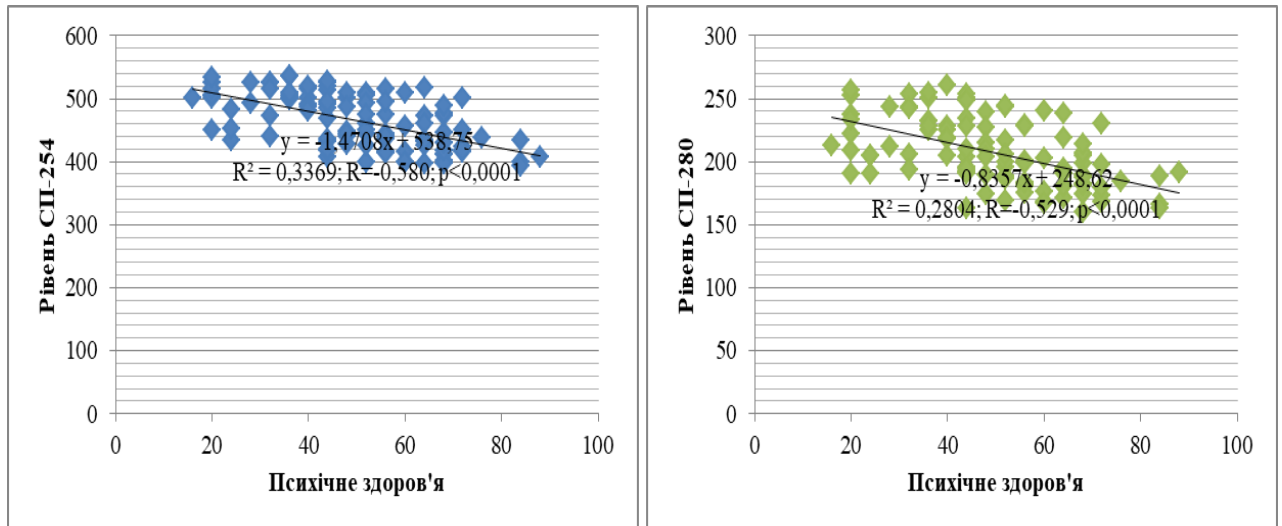


Рисунок 3.12 – Взаємозалежність рівня СП-254 та СП-280 з психічним здоров'ям за SF-36

Вплив вмісту ЦК на психоемоційний стан пацієнтів і перебіг ХП підтверджується кореляціями з опитувальниками та даними досліджень (табл. 3.9). З показниками опитувальника GSRS, окрім синдрому закрєпів, параметрами психоемоційного стану, структурним станом та екзокринною недостатністю ПЗ за результатами копрограми і вмістом фекальної α -еластази більш значимо корелював рівень СП-254, ніж СП-280. Знайдено зворотні кореляційні зв'язки ЦК з усіма параметрами психологічного компоненту здоров'я за SF-36, особливо з життєвою активністю, а щодо таких фізичного компоненту – з болем і загальним станом здоров'я.

Отже, для пацієнтів із ХП поза загостренням характерна наявність СЕІ, що згідно з наведеними кореляційними зв'язками негативно позначається на їх якості життя, психоемоційному стані, поглиблює Е-НПЗ.

Кореляції маркерних показників інтоксикації з ТР, ПАРС, шкалою Вейна свідчить про чутливість АНС до дисбалансу метаболічних процесів.

Таблиця 3.9 – Матриця кореляційний зв'язків між параметрами СЕІ, ВСР і клінічного перебігу ХП

Пара в кореляційному зв'язку	СП-254 (n=100)	СП-280 (n=100)	ЦІК (n=100)
PF	r=-0,243, p<0,05	r=-0,218, p<0,05	r=-0,151, p=0,13
RP	r=-0,246, p<0,05	r=-0,218, p<0,05	r=-0,145, p=0,15
BP	r=-0,405, p<0,01	r=-0,324, p<0,01	r=-0,226, p<0,05
GH	r=-0,456, p<0,01	r=-0,390, p<0,01	r=-0,217, p<0,05
VT	r=-0,566, p<0,01	r=-0,519, p<0,01	r=-0,450, p<0,01
MH	r=-0,580, p<0,01	r=-0,529, p<0,01	r=-0,363, p<0,01
SF	r=-0,487, p<0,01	r=-0,423, p<0,01	r=-0,296, p<0,01
RE	r=-0,479, p<0,01	r=-0,467, p<0,01	r=-0,240, p<0,05
AP	r=0,523, p<0,01	r=0,509, p<0,01	r=0,339, p<0,01
IS	r=0,621, p<0,01	r=0,579, p<0,01	r=0,437, p<0,01
DS	r=0,382, p<0,01	r=0,325, p<0,01	r=0,252, p<0,05
CS	r=0,302, p<0,01	r=0,345, p<0,01	r=0,08, p=0,42
Шкала Вейна	r=0,503, p<0,01	r=0,440, p<0,01	r=0,290, p<0,01
PT	r=0,549, p<0,01	r=0,465, p<0,01	r=0,296, p<0,01
OT	r=0,619, p<0,01	r=0,517, p<0,01	r=0,348, p<0,01
Нейротизм	r=0,485, p<0,01	r=0,411, p<0,01	r=0,324, p<0,01
Тривога HADS	r=0,662, p<0,01	r=0,609, p<0,01	r=0,403, p<0,01
Депресія HADS	r=0,536, p<0,01	r=0,470, p<0,01	r=0,310, p<0,01
УЗД, бали	r=0,260, p<0,05	r=0,253, p<0,05	r=0,261, p<0,01
Копрограма, бали	r=0,466, p<0,01	r=0,380, p<0,01	r=0,305, p<0,01
Фекальна α -еластаза	r=-0,733, p<0,01	r=-0,631, p<0,01	r=-0,447, p<0,01
TP	r=-0,425, p<0,01	r=-0,388, p<0,01	r=-0,273, p<0,01
ПАРС	r=0,322, p<0,01	r=0,273, p<0,01	r=0,241, p<0,05
Примітка. n – кількість пар у кореляційному аналізі; p – рівень статистичної значущості.			

Відповідно до рівня ядерного індексу інтоксикації (ЯІІ) Г.А. Даштаянца лише у 19 % пацієнтів стан був задовільним, у 77 % – легкого, а у

4 % – середнього ступеня тяжкості. Середнє значення індексу ($0,16 \pm 0,007$) відповідає стану легкої тяжкості. Також встановлено тенденцію до більш вираженого підвищення рівня ЯП серед пацієнтів з надмірною вагою – показник перевищує верхню межу норми у 84 % ($n=27$) осіб з цієї підгрупи, середнє значення – $0,184 \pm 0,013$. Серед обстежених зі зниженою та нормальною масою – у 82 % ($n=14$) та 78 % ($n=40$), середні значення $0,161 \pm 0,014$ та $0,160 \pm 0,009$ відповідно.

Оцінивши ступінь компенсації ендогенної інтоксикації на основі індексу реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН), встановили компенсований ступінь інтоксикації у 22 пацієнтів, субкомпенсований – в 11 та декомпенсований – в 2 обстежених. Встановлено достовірний прямий зв'язок помірної сили між ЛП Кальф-Каліфа та ІРВН ($r=0,337$, $p<0,01$). Середній рівень ІРВН знаходиться на верхній межі норми і складає $14,27 \pm 1,12$, в контрольній групі – $4,40 \pm 0,42$, $p<0,01$. Середнє значення показника у пацієнтів з підвищеною масою тіла становило $16,90 \pm 1,85$, що відповідає компенсованому ступеню інтоксикації, в пацієнтів з нормальною та зниженою масою – $13,39 \pm 1,71$ та $11,96 \pm 2,06$ відповідно. Підвищений рівень показника знайдено в 50 % обстежених з надмірною вагою ($n=16$), у 31,4 % ($n=16$) з нормальною та в 17,6 % ($n=3$) зі зниженою.

Отже, для пацієнтів з підвищеною масою тіла притаманний не лише тяжчий ступінь ендогенної інтоксикації, а й менш виражена її компенсація у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою.

Нормальні значення індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) знайдено в 23 пацієнтів, понаднормовий рівень – в 37, знижений – у 40 обстежених. Зростання ІЗЛ пов'язане з активним запальним процесом і порушенням імунологічної реактивності внаслідок зменшення рівня еозинофілів, що мають дезінтоксикаційні властивості, а також із підвищенням кількості нейтрофілів (паличкаядерних і сегментоядерних), що виникає як реакція

кровоносного паростка на запалення. Середній рівень показника ІЗЛ у пацієнтів із ХП – $1,62 \pm 0,07$, що відповідає верхній межі норми.

Визначивши на основі індексу адаптації (ІА) та рівня лімфоцитів тип неспецифічної захисної реакції, встановили, що сприятливі реакції еустресу у вигляді спокійної та підвищеної активації спостерігались лише у 36 % обстежених, несприятливі (стрес, неповноцінна адаптація, переактивація) – у 26 %. Найчастіше зустрічалась реакція орієнтування (38 %), що займає нейтральне положення, однак в умовах підвищених вимог до організму, якими для пацієнтів із ХП можуть бути психоемоційне напруження через значну тривалість захворювання, наявність больового синдрому, необхідність дотримання дієти тощо, є недостатньою, і це стає фоном для прогресування захворювання. Середнє значення ІА – $0,52 \pm 0,02$. У групі контролю в 70 % обстежених (n=14) зустрічалась реакція спокійної активації, в 20 % (n=4) – підвищеної активації та у 10 % (n=2) – реакція орієнтування.

На рис. 3.13 представлено розподіл пацієнтів із ХП в залежності від типу неспецифічної захисної реакції.

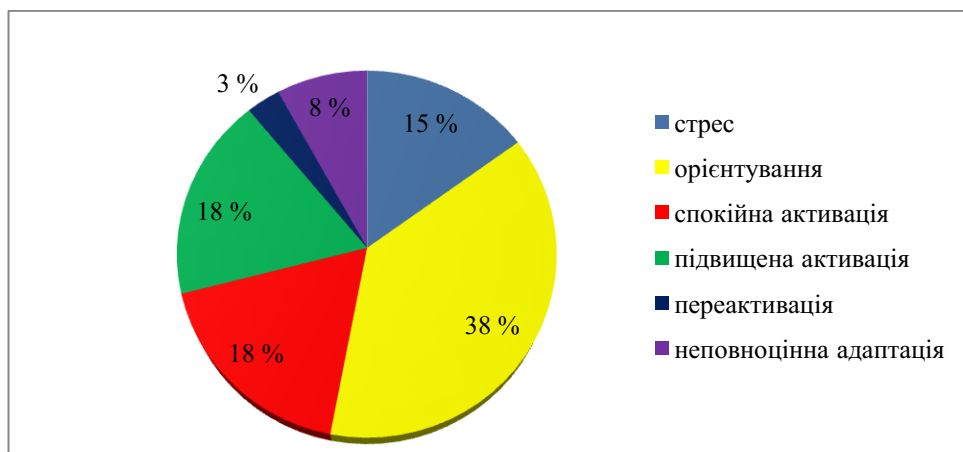


Рисунок 3.13 – Типи неспецифічних захисних реакцій серед пацієнтів із ХП

Значення лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ЛГІ), за допомогою якого визначали активність запалення, в межах референтних показників встановили лише у 17 % обстежених, що свідчить про те, що загальна імунна

відповідь серед цих пацієнтів не мала виражених відхилень від адекватної імунної реакції (середній рівень ІЛГ склав $4,99 \pm 0,21$).

У 45 % пацієнтів з ХП значення ІЛГ перевищувало його верхню межу, що свідчить про переважно аутоімунну природу інтоксикації серед них. Такі зміни пов'язані з відносним лімфоцитозом. На відміну від гранулоцитарних нейтрофілів, головна функція яких полягає в захисті від патогенних мікроорганізмів, лімфоцити приймають участь в імунологічних реакціях, у тому числі аутоімунних. Зменшення індексу, що є ознакою переважання інфекційного компонента інтоксикації, зустрічалось у 38 % осіб. В динаміці імунної відповіді цих пацієнтів превалюють гранулоцити, а відставання реакції лімфоцитів і моноцитів віддзеркалює зниження їх активності та затримку фази завершеного фагоцитозу. Такий дисбаланс свідчить про затяжний характер запального процесу при ХП із нездатністю імунної системи завершити запалення, що обґрунтовує необхідність використання в їхньому лікуванні засобів, які б дозволили гармонійно завершити запалення, повною мірою використавши захисну його функцію. Такий стан параметрів запального процесу у групі досліджуваних пацієнтів із ХП на тлі вегетативної дисфункції обґрунтовує додаткове застосування у їхньому комплексному лікуванні біорегуляційних препаратів.

3.4 Особливості клініко-лабораторних і структурних параметрів підшлункової залози при хронічному панкреатиті та їхні взаємозалежності із психоемоційним та автономним статусом пацієнтів

За вмістом фекальної α -еластази тяжкість Е-НПЗ в обстежених пацієнтів відповідає легкому ступеню ($157,57 \pm 3,11$) мкг/г, розподіл пацієнтів за ступенем Е-НПЗ представлено на рис. 3.14. Проаналізувавши значення α -еластази в підгрупах пацієнтів зі зниженим ($n=17$), нормальним ($n=51$) та підвищеним ІМТ ($n=32$), виявили достовірно нижчий вміст

фекальної α -еластази в пацієнтів з підвищеною масою тіла порівняно з підгрупою з нормальною масою (середнє значення $(142,44 \pm 2,20)$ мкг/г та $(181,78 \pm 2,65)$ мкг/г відповідно, $p < 0,01$). У підгрупі пацієнтів зі зниженою масою тіла вміст фекальної еластази – найнижчий з трьох груп $(113,41 \pm 3,24)$ мкг/г.

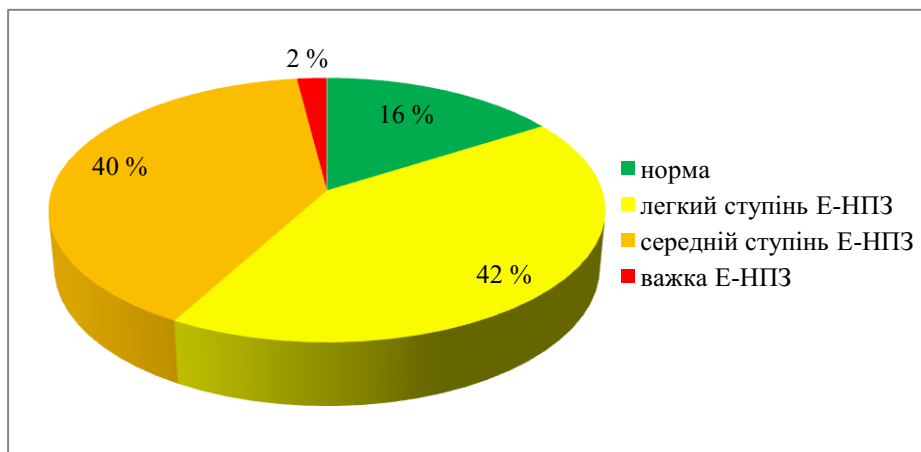


Рисунок 3.14 – Розподіл пацієнтів із ХП за станом екзокринної функції ПЗ

Отримані дані підтверджуються також сумарним балом копрограми за 14 ознаками: у пацієнтів з підвищеною масою тіла сумарний результат достовірно вищий, ніж у пацієнтів з нормальною масою $(7,78 \pm 0,28$ та $6,29 \pm 0,19$ відповідно, $p < 0,01$), а в осіб зі зниженою масою – середнє значення найвище з трьох груп і становить $8,94 \pm 0,60$ ($p < 0,01$ щодо осіб з нормальним ІМТ, $p < 0,05$ – з підвищеним). Між вмістом фекальної α -еластази і сумарним середнім балом копрограми встановлено зворотний значний зв'язок ($r = -0,689$, $p < 0,01$). Виявлено помірний зворотний зв'язок рівня фекальної α -еластази з тривалістю перебігу ХП ($r = -0,306$, $p < 0,01$), а також кореляції до шкали Вейна і параметрів психоемоційного стану (табл. 3.10), на основі чого можемо зробити висновок, що у пацієнтів з підвищеною та зниженою масою тіла спостерігаються більш виражені психоемоційні та вегетативні порушення у порівнянні з такими у підгрупі пацієнтів із нормальною масою.

Таблиця 3.10 – Кореляційні зв'язки вмісту фекальної α -еластази і сумарного середнього балу копрограми пацієнтів із ХП

Пара в кореляційному зв'язку	Фекальна α -еластаза (n=100)	Копрограма в балах (n=100)
Фізичний компонент ЯЖ	$r=0,544, p<0,01$	$r=-0,432, p<0,01$
Психологічний компонент ЯЖ	$r=0,701, p<0,01$	$r=-0,452, p<0,01$
AP	$r=-0,434, p<0,01$	$r=0,298, p<0,01$
IS	$r=-0,616, p<0,01$	$r=0,465, p<0,01$
DS	$r=-0,468, p<0,01$	$r=0,521, p<0,01$
CS	$r=-0,283, p<0,01$	$r=0,011, p=0,91$
Сумарна оцінка GSRS	$r=-0,629, p<0,01$	$r=0,455, p<0,01$
Шкала Вейна	$r=-0,377, p<0,01$	$r=0,266, p<0,05$
PT	$r=-0,482, p<0,01$	$r=0,353, p<0,01$
OT	$r=-0,555, p<0,01$	$r=0,430, p<0,01$
Нейротизм	$r=-0,410, p<0,01$	$r=0,210, p<0,05$
Тривога HADS	$r=-0,633, p<0,01$	$r=0,397, p<0,01$
Депресія HADS	$r=-0,563, p<0,01$	$r=0,309, p<0,01$
Примітка. n – кількість пар у кореляційному аналізі; p – рівень статистичної значущості.		

За середнім сумарним балом копрограми констатували, що в обстежених пацієнтів із ХП домінувала стеаторея I типу – у 44 %, тобто в калі виявляли переважно нейтральний жир. Значне поширення III типу (нейтральний жир, жирні кислоти, мила) та II типу (жирні кислоти, мила) – 56 % пацієнтів – пов'язане, на нашу думку, з ентеропанкреатичним синдромом (табл. 3.11).

Одним з проявів названого синдрому є дисбактеріоз кишечника, який виникає вторинно при ХП. При ньому спостерігається порушення кількісного співвідношення корисної та умовно-патогенної флори (УПФ), зокрема виявлення у копрограмі елементів гриба, схожого до дріжджоподібного. Внаслідок Е-НПЗ в кишечнику починають відбуватись процеси бродіння та гниття, що призводить до збільшення вмісту УПФ і, як

наслідок, порушення процесів всмоктування жирних кислот, вуглеводів, амінокислот, вітамінів. Окрім того, продукти життєдіяльності УПФ та токсини, які вони виробляють, посилюють інтоксикацію при ХП, пригнічують перистальтику, сприяють розвитку диспепсичного синдрому.

Таблиця 3.11 – Патологічні зміни копрограми у пацієнтів з ХП

Показник копрограми		Кількість пацієнтів
Патологічні домішки:	Слиз	1 бал – у 58 пацієнтів, 2 бали – у 17 пацієнтів
	Лейкоцити	1 бал – у 81 пацієнта, 2 бали – у 19 пацієнтів
Дисбактеріоз	Елементи гриба, схожого до дріжджоподібного	1 бал – у 29 пацієнтів, 2 бали – у 15 пацієнтів
Стеаторея	I тип	у 44 пацієнта
	II тип	у 23 пацієнтів
	III тип	у 33 пацієнтів
Креаторея	Незмінені м'язові волокна	1 бал – у 45 пацієнтів, 2 бали – у 4 пацієнтів
	Змінені (перетравлені) м'язові волокна	1 бал – у 4 пацієнтів
Рослинна клітковина, яка	не перетравлюється	1 бал – у 86 пацієнтів, 2 бали – у 8 пацієнтів
	перетравлюється	1 бал – у 7 пацієнтів

Відповідно до критеріїв візуалізації Марсельсько-Кембриджської класифікації зміни ПЗ в обстежених відповідали переважно помірному ступеню тяжкості ХП – у 56 пацієнтів, легкому – у 30. Три пацієнти мали оцінку стану ПЗ – 6 балів, в 11 пацієнтів – не виявлено патологічних ознак (рис. 3.15). Середнє значення стану ПЗ у контингенті дослідження – $2,64 \pm 0,15$.

Серед патологічних ознак найбільш часто спостерігали збільшення ПЗ – в 57 пацієнтів, зменшення – у 6, змінені контури (нерівні, нечіткі, горбисті, розмиті) – у 68 пацієнтів, підвищену ехогенність знайдено в 58 пацієнтів,

знижену – в 10, чергування гіпо- та гіперехогенних ділянок – у 7 осіб. Також в 12 пацієнтів спостерігалась неоднорідна ехоструктура, в 10 – дифузне ущільнення залози, в 17 – фіброзні зміни, в 14 – розширення вірсунгової протоки понад 2 мм, в 5 пацієнтів – наявність кальцинатів.

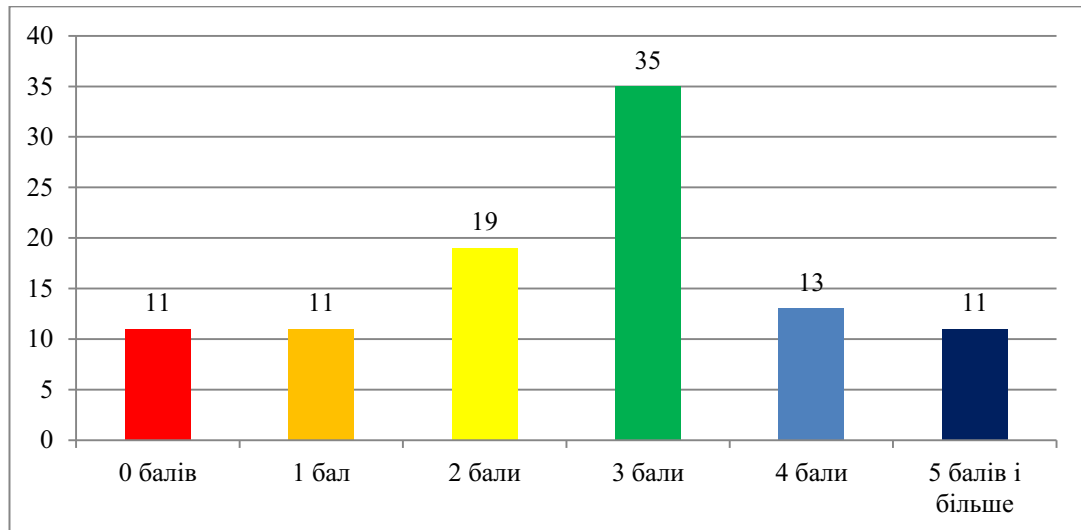


Рисунок 3.15 – Кількісний розподіл пацієнтів із ХП (абсолютне значення) за бальною оцінкою стану ПЗ

Доведено наявність достовірних взаємозв'язків структурного УЗ-стану ПЗ із важливими параметрами перебігу хвороби в обстежених пацієнтів: встановлені взаємозв'язки середнього балу структурних УЗ-змін ПЗ із рівнем фекальної α -еластази (зворотний слабкий, $r=-0,296$, $p<0,01$), сумарним балом копрограми (прямий слабкий, $r=0,279$, $p<0,01$), шкалою психічного здоров'я SF-36 (зворотний слабкий, $r=-0,242$, $p<0,05$), особистісною тривожністю за Спілбергером-Ханіном (прямий слабкий, $r=0,209$, $p<0,05$), рівнем тривоги та депресії за шкалою HADS (прямий слабкий, $r=0,217$ та $r=0,249$, $p<0,05$), диспепсичним та діарейним синдромами (прямий слабкий, $r=0,281$ та прямий середньої сили, $r=0,334$, $p<0,01$ відповідно), сумарною оцінкою GSRС (прямий слабкий, $r=0,272$, $p<0,01$).

Середнє значення рівня еритроцитів серед обстежених пацієнтів з ХП ($4,76 \pm 0,05$) $\cdot 10^{12}$ /л статистично не відрізнялось від такої групи здорових

осіб $(4,83 \pm 0,11) \cdot 10^{12}/\text{л}$, щодо Hb встановлено суттєву різницю – $(132,56 \pm 1,19)$ г/л та $(143,85 \pm 2,56)$ г/л відповідно, $p < 0,01$. Середній рівень Hb серед пацієнтів з підвищеною масою тіла становив $(131,60 \pm 1,80)$ г/л, в осіб з нормальною – $(135,90 \pm 1,50)$ г/л, в підгрупі зі зниженою масою тіла рівень Hb найнижчий з трьох підгруп – $(119,10 \pm 3,50)$ г/л, $p < 0,05$. Відповідно до рівня Hb у 19 пацієнтів виявлено анемію, серед яких 8 жінок (середнє значення $(110,37 \pm 2,60)$ г/л) та 11 чоловіків ($(119,90 \pm 2,91)$ г/л відповідно), у 15 обстежених – легкого та у 4 – середнього ступеня тяжкості.

Провівши кореляційний аналіз, встановили наявність достовірних зв'язків значення Hb з рівнем фекальної α -еластази (прямий слабкий, $r = 0,288$, $p < 0,01$), сумарним балом копрограми (зворотний слабкий, $r = -0,287$, $p < 0,01$), що є ознакою негативного впливу ХП на трофологічний статус пацієнтів, а також із тривалістю захворювання (зворотний слабкий, $r = -0,203$, $p < 0,05$), рівнем болю, соціального та емоційного функціонування шкали SF-36 (прямий слабкий, $r = 0,208$, $r = 0,219$, $r = 0,213$, $p < 0,05$ відповідно), диспепсичним синдромом (зворотний помірної сили, $r = -0,305$, $p < 0,01$), тривогою та депресією за шкалою HADS (зворотний слабкий, $r = -0,197$ та $r = -0,271$, $p < 0,01$ відповідно). Таким чином, наявність достовірного статистично зниженого рівня гемоглобіну у пацієнтів із ХП стосовно такого у групі контролю, що довело наявність гіпоксії при ХП, корелювала із ускладненням клінічного перебігу хвороби, а також із посиленням тривоги та депресії, а це мотивує вводити додаткові засоби лікувального впливу до комплексного лікування ХП, які б впливали на встановлені патогенетичні порушення.

Наступним етапом дослідження було проаналізувати стан біохімічних параметрів при ХП на тлі вегетативної дисфункції (табл. 3.12).

Гіпопротеїнемію, тобто рівень загального білку нижче 66 г/л, знайдено у 8 пацієнтів з ХП, ще в 15 осіб – тенденцію до зниження (< 70 г/л). Серед пацієнтів з нормальною масою тіла гіпопротеїнемію виявлено у 5,88 % пацієнтів ($n = 3$), середнє значення $(74,10 \pm 0,74)$ г/л, з підвищеною – у 6,25 %

(n=2), $(71,95 \pm 0,77)$ г/л та у 17,64 % зі зниженою масою тіла (n=3), середній рівень показника в останній підгрупі $(70,75 \pm 1,30)$ г/л достовірно відрізнявся від такого у підгрупі з нормальною масою, $p < 0,05$.

Таблиця 3.12 – Біохімічні показники у пацієнтів із ХП із вегетативною дисфункцією

Біохімічний показник	Група контролю (n=20)	Пацієнти з ХП (n=100)
Глюкоза, ммоль/л	$4,84 \pm 0,10$	$5,69 \pm 0,08^*$
Білірубін загальний, мкмоль/л	$10,27 \pm 0,58$	$10,73 \pm 0,61$
Прямий білірубін, мкмоль/л	$3,43 \pm 0,13$	$3,80 \pm 0,20$
Непрямий білірубін, мкмоль/л	$6,68 \pm 0,47$	$6,95 \pm 0,46$
Загальний білок, г/л	$81,00 \pm 0,79$	$72,85 \pm 0,52^*$
АЛТ, МО/л	$23,11 \pm 1,12$	$25,2 \pm 1,07$
АСТ, МО/л	$21,43 \pm 1,00$	$23,9 \pm 0,74$
Примітка. * – достовірна відмінність показників відносно такої групи контролю ($p < 0,01$).		

Встановлено достовірний кореляційний зв'язок вмісту загального білку із тривалістю перебігу ХП (зворотний слабкий, $r = -0,240$, $p < 0,05$), фекальною α -еластазою (прямий слабкий, $r = 0,279$, $p < 0,01$), УЗ-стану ПЗ в балах (зворотний слабкий, $r = -0,244$, $p < 0,05$), сумарним балом копрограми (зворотний помірної сили, $r = -0,354$, $p < 0,01$), рівнем гемоглобіну (прямий помірної сили, $r = 0,318$, $p < 0,01$) та глюкози (прямий помірної сили, $r = 0,320$, $p < 0,01$). Це дало змогу зробити висновок, що зниження вмісту білку у сироватці крові аж до рівня гіпопротеїнемії у деяких хворих, є проявом трофологічної білкової недостатності, пов'язано і прогресує при погіршенні функціонального та структурного стану ПЗ.

Проведення кореляційного аналізу параметрів ВСР із вмістом білку сироватки крові (рис. 3.16) дозволило встановити залежність трофологічних білкових порушень і тяжкості вегетативної дисфункції. Довели наявність

взаємозв'язків деяких лабораторних показників, зокрема гемоглобіну та білку, з параметрами ВСР: із ТР (прямий слабкий, $r=0,235$, $p<0,05$ та прямий помірної сили $r=0,341$, $p<0,01$ відповідно), із ПАРС (зворотний слабкий $r=-0,273$, $p<0,01$, $r=-0,234$, $p<0,05$ відповідно). Було зроблено висновок про зниження функціональних резервів та адаптаційного потенціалу з посиленням білкової трофологічної недостатності у пацієнтів із ХП.

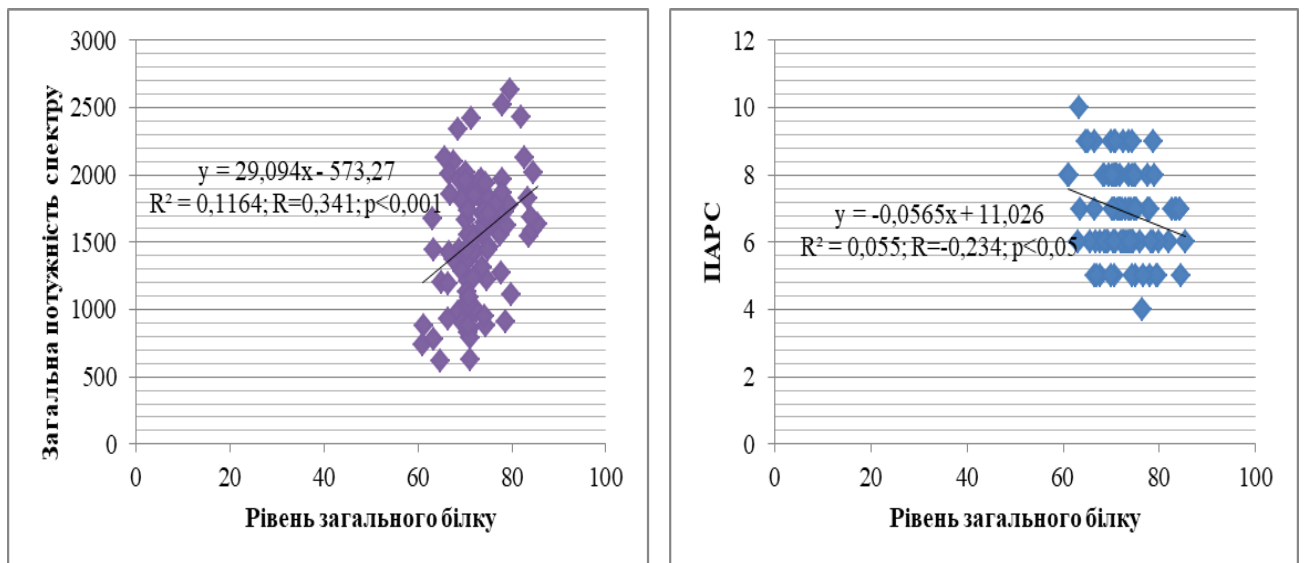


Рисунок 3.16 – Взаємозв'язок ТР і ПАРС із вмістом загального білку у сироватці крові пацієнтів з ХП

Також встановлено зворотний слабкий кореляційний зв'язок між рівнем загального білку та СП-254 й СП-280 (зворотний слабкий, $r=-0,270$, $r=-0,275$, $p<0,01$ відповідно), соціальним функціонуванням за шкалою SF-36 (прямий слабкий, $r=0,223$, $p<0,05$), діарейним синдромом (зворотний слабкий, $r=-0,214$, $p<0,05$), що є ознакою взаємозв'язку рівня протеїнемії з ендотоксикозом та параметрами якості життя. Це свідчить про доцільність корекції встановлених патогенетичних порушень при комплексному лікуванні ХП на тлі вегетативної дисфункції.

Проаналізували також стан інкреторної недостатності ПЗ при ХП із вегетативною дисфункцією: в 31 пацієнта з ХП виявлено зростання вмісту глюкози більше 6,05 ммоль/л, серед яких у 6 осіб супутнім захворюванням

був ЦД-2 у стадії компенсації та субкомпенсації, а в 10 – предіабет. Середній вміст глюкози в пацієнтів підгруп із різною масою тіла статистично значимо не відрізнявся, однак гіперглікемію спостерігали у 29,4 % (n=15) осіб з нормальною масою тіла, в 23,5 % (n=4) – зі зниженою та у 37,5 % (n=12) з підвищеною масою. Виявлено прямий слабкий кореляційний зв'язок між рівнем глюкози та показником ендотоксикозу – лейкоцитарним індексом Кальф-Каліфа ($r=0,240$, $p<0,05$) та прямий значний із ЦІК ($r=0,628$, $p<0,01$), що свідчить про посилення катаболічних процесів у пацієнтів з коморбідним ЦД-2 та предіабетом.

Рівні загального, прямого та непрямого білірубіну, а також амінотрансфераз у пацієнтів з ХП статистично значимо не відрізнялись від таких групи контролю. Встановлено кореляційний зв'язок АЛТ та рівня загального (прямий слабкий, $r=0,199$, $p<0,05$) та прямого білірубіну (прямий помірної сили, $r=0,340$, $p<0,01$), АСТ та прямого білірубіну ($r=0,365$, $p<0,01$).

В обстежених пацієнтів середнє значення загального холестерину ($5,26 \pm 0,12$) ммоль/л відповідає умовному ризику виникнення атеросклерозу і статистично значимо відрізняється від такого групи контролю ($4,33 \pm 0,12$) ммоль/л, $p<0,01$, зростання рівня показника виявлено у 47 осіб, яке у 24 пацієнтів знаходиться в межах умовному ризику та у 23 – високого. Спостерігалась тенденція до більш значного підвищення загального холестерину у пацієнтів підгрупи з підвищеною масою тіла у порівнянні з нормальною та зниженою – ($5,43 \pm 0,21$) ммоль/л, ($5,24 \pm 0,17$) ммоль/л та ($4,94 \pm 0,30$) ммоль/л відповідно. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем загального холестерину і віком пацієнтів (слабкий, $r=0,289$, $p<0,01$), тривалістю ХП (слабкий, $r=0,210$, $p<0,05$), що підтверджує вплив дисліпідемії на прогресування захворювання, а також до ІН та загальної потужності спектру за ВСР (слабкий, $r=0,207$ та $r=-0,199$, $p<0,05$).

На рис. 3.17 представлено взаємозв'язок загальної потужності спектру та рівня загального холестерину.

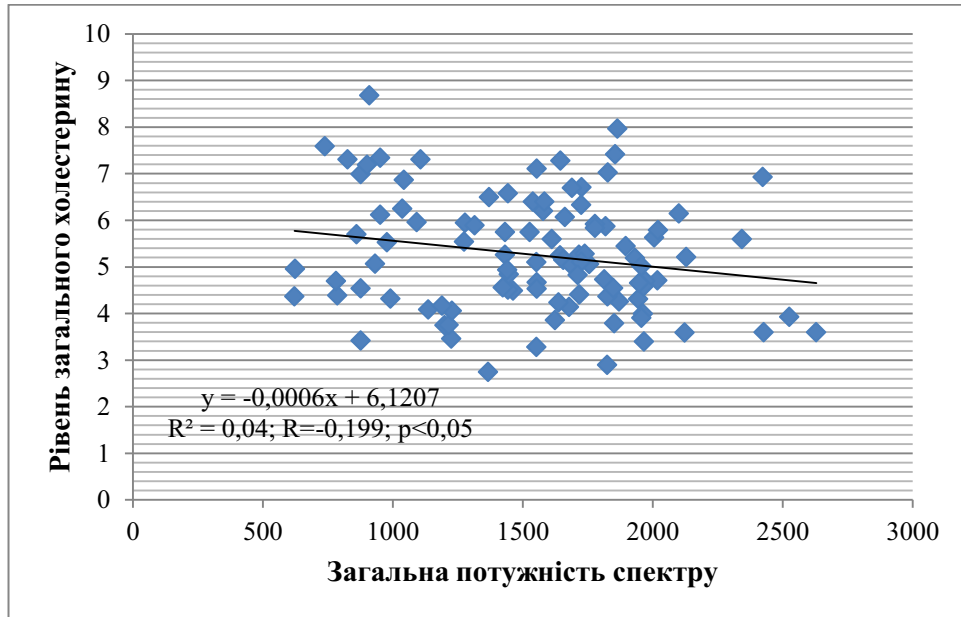


Рисунок 3.17 – Взаємозв’язок ТР із рівнем загального холестерину у сироватці крові пацієнтів з ХП

Підвищення рівня загального холестерину виявлено у 50 % обстежених (n=16) із групи з підвищеною масою тіла, серед яких високий ризик атеросклеротичних порушень у 28,1 % (n=9), в осіб з нормальною масою тіла – у 49 % (n=25), високий ризик – у 23,5 % (n=12), серед осіб зі зниженою масою тіла названі показники – 35,2 % (n=6) та 11,7 % (n=2) відповідно. Отже, для пацієнтів з підвищеною масою характерні більш часті та глибокі порушення ліпідного обміну, однак вони відбуваються і в пацієнтів із нормальною та зниженою масою тіла, що засвідчує той факт, що при ХП із вегетативною дисфункцією існує ризик виникнення дисліпідних порушень, що потребує корекції.

Результати, описані в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [8, 93, 94, 99, 100, 101, 102, 105, 207].

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ПРОГРАМ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ ІЗ ВЕГЕТАТИВНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

4.1 Аналіз ефективності запропонованих програм лікування за динамікою клінічного перебігу та параметрів якості життя пацієнтів з хронічним панкреатитом

У пацієнтів, що отримували комбіноване лікування з включенням препарату гінкго білоби (2 група) та додатково курс БРТ (3 група) після першого, другого та третього тижня лікування в телефонному режимі оцінювалась динаміка стану, поява побічних ефектів. Жоден учасник не вийшов із дослідження через появу небажаних ефектів.

У пацієнтів із ХП комбіноване лікування з включенням препарату гінкго білоби (мемоплант) та БРТ більш ефективно нормалізувало клінічні синдроми за GSRS у порівнянні із ЗПЛ (табл. 4.1). В середньому значення опитувальника GSRS зменшилось від $3,33 \pm 0,12$ до $2,59 \pm 0,08$ в першій групі, від $3,41 \pm 0,10$ до $2,05 \pm 0,06$ – в другій та від $3,38 \pm 0,10$ до $1,66 \pm 0,05$ – в третій. Зокрема, під впливом загальноприйнятого лікування АР синдром знизився на 21,6 % відносно вихідних значень, при додаванні до ЗПЛ мемопланту – на 39,4 %, у 3 групі пацієнтів, які, окрім ЗПЛ та мемопланту, отримували БРТ – на 52,8 %; RS синдром зменшився на 24,9 %, 37,9 % та 46,8 % відповідно, в останній групі спостерігалась нормалізація показника до контрольного рівня ($1,34 \pm 0,06$ проти $1,28 \pm 0,09$); IS синдром знизився на 22,9 % під дією ЗПЛ, на 41,2 % – у пацієнтів, які додатково приймали мемоплант, і на 49,9 % – в осіб, які окрім ЗПЛ та мемопланту, отримували курс БРТ; DS синдром зменшився на 18,5 % в 1 групі, 37,5 % – в 2 групі та на 53,1 % в 3, CS синдром на 24,8 %, 43,1 % та 51,3 % відповідно. Синдром

закрепів в групі, що одержували додатково мемоплант та курс БРТ, нормалізувався до значень групи контролю ($1,31 \pm 0,06$ проти $1,15 \pm 0,06$) (рис. 4.1).

Таблиця 4.1 – Динаміка параметрів опитувальника GSRS у пацієнтів із ХП під впливом програм лікування

Показник GSRS	Контроль (n=20)	Етап	Група пацієнтів		
			ЗПЛ (n=34)	ЗПЛ+ мемоплант (n=33)	ЗПЛ+мемоплант +БРТ (n=33)
Абдомінальний біль AP), Бали	1,07 ± 0,04	I	3,84 ± 0,18**	3,98 ± 0,15**	3,86 ± 0,15**
		II	3,01 ± 0,10** $\square\square$ ($p_{1-2}<0,001$)	2,41 ± 0,08** $\square\square$ ($p_{2-3}<0,001$)	1,82 ± 0,09** $\square\square$ ($p_{1-3}<0,001$)
Рефлюкс-синдром (RS), бали	1,28 ± 0,09	I	2,61 ± 0,13**	2,61 ± 0,12**	2,52 ± 0,15**
		II	1,96 ± 0,08** $\square\square$ ($p_{1-2}<0,01$)	1,62 ± 0,06** $\square\square$ ($p_{2-3}<0,05$)	1,34 ± 0,06 $\square\square$ ($p_{1-3}<0,001$)
Диспепсичний синдром (IS), бали	1,31 ± 0,08	I	4,23 ± 0,16**	4,27 ± 0,18**	4,27 ± 0,17**
		II	3,26 ± 0,10** $\square\square$ ($p_{1-2}<0,001$)	2,51 ± 0,09** $\square\square$ ($p_{2-3}<0,05$)	2,14 ± 0,09** $\square\square$ ($p_{1-3}<0,001$)
Діарейний синдром (DS), бали	1,13 ± 0,05	I	3,35 ± 0,28**	3,52 ± 0,24**	3,56 ± 0,24**
		II	2,73 ± 0,19** $\square\square$ ($p_{1-2}<0,05$)	2,20 ± 0,11** $\square\square$ ($p_{2-3}<0,05$)	1,67 ± 0,10** $\square\square$ ($p_{1-3}<0,001$)
Синдром закрепу (CS), бали	1,15 ± 0,06	I	2,62 ± 0,22**	2,69 ± 0,23**	2,69 ± 0,17**
		II	1,97 ± 0,15** $\square\square$ ($p_{1-2}<0,05$)	1,53 ± 0,11 $\square\square$	1,31 ± 0,06 $\square\square$ ($p_{1-3}<0,01$)

Примітка 1. I – показник до початку лікування, II – після завершення лікування.
Примітка 2. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю, $p<0,05$, ** – $p<0,01$; \square – достовірна різниця показників при порівнянні з такими до лікування, $p<0,05$, $\square\square$ – $p<0,01$.
Примітка 3. p_{1-2} – достовірна відмінність показників після лікування 2 групи стосовно 1, p_{1-3} – 3 групи стосовно 1, p_{2-3} – 3 групи стосовно 2.

Спостерігалась позитивна динаміка параметрів фізичного компоненту якості життя за SF-36 у всіх 3 групах (табл. 4.2). Виняток склало фізичне

функціонування (PF) у першій досліджуваній групі, значення якого достовірно не відрізнялось від такого до лікування. Найвираженіші позитивні зміни в досліджуваних групах пацієнтів були щодо рольового функціонування (RP) та загального стану здоров'я (GH): названі параметри зросли в 1,39 та 1,25 рази відносно таких до лікування в першій групі, в 1,95 та 1,43 рази – в другій групі та у 2,49 та 1,65 рази в третій групі відповідно, $p < 0,01$. Значення усіх параметрів фізичного компоненту серед пацієнтів, які отримували ЗПЛ+мемоплант та ЗПЛ+мемоплант+БРТ, статистично значимо відрізнялись від таких у групі лише із ЗПЛ, що є ознакою вищої ефективності запропонованих програм лікування на динаміку фізичного компоненту якості життя.

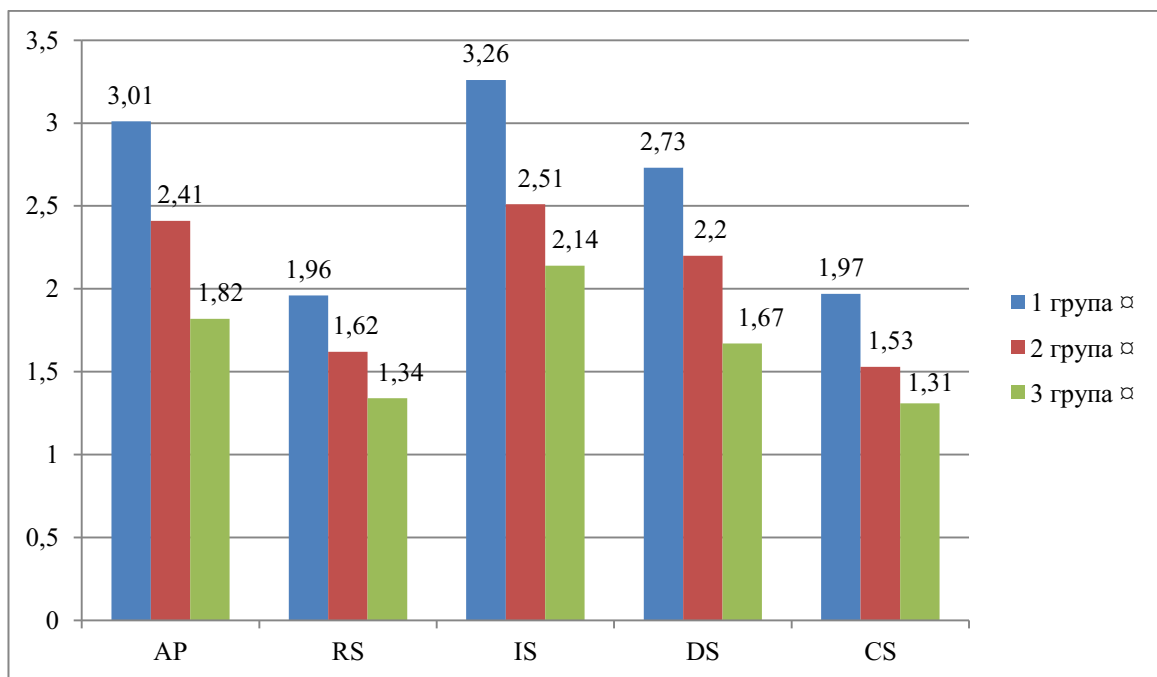


Рисунок 4.1 – Показники GSRS після різних програм лікування

Примітка 1. 1 група – ЗПЛ, 2 група – ЗПЛ+мемоплант, 3 група – ЗПЛ+мемоплант+БРТ.

Примітка 2. □ – достовірна відмінність до та після лікування ($p < 0,01$).

Під впливом ЗПЛ спостерігали достовірну позитивну динаміку усіх параметрів психологічного компоненту якості життя, окрім емоційного функціонування (RE) (табл. 4.3). Найбільш значні зміни відмічали щодо життєздатності (VT), яка підвищилась в 1,44 рази відносно значень до лікування.

Таблиця 4.2 – Динаміка фізичного компоненту якості життя за SF-36 у пацієнтів із ХП під впливом програм лікування

Параметр фізичного здоров'я	Контроль (n=20)	Етап	Група обстежуваних		
			ЗПЛ (n=34)	ЗПЛ+ мемоплант (n=33)	ЗПЛ+мемоплант + БРТ (n=33)
PF	93,25 ± 1,37	I	68,53 ± 2,39**	69,54 ± 1,99**	68,18 ± 2,47**
		II	70,29 ± 2,23** (p ₁₋₂ <0,05)	77,42 ± 1,61** ^{αα} (p ₂₋₃ <0,05)	84,54 ± 1,70** ^{αα} (p ₁₋₃ <0,001)
RP	97,50 ± 1,72	I	35,29 ± 5,79**	33,33 ± 6,02**	32,57 ± 6,20**
		II	49,26 ± 5,11** ^{αα} (p ₁₋₂ <0,05)	65,15 ± 4,06** ^{αα} (p ₂₋₃ <0,05)	81,06 ± 3,08* ^{αα} (p ₁₋₃ <0,001)
BP	97,80 ± 1,57	I	51,79 ± 2,75**	53,24 ± 3,42**	53,57 ± 2,63**
		II	56,38 ± 2,43** ^α (p ₁₋₂ <0,001)	69,73 ± 2,19** ^{αα} (p ₂₋₃ <0,01)	80,06 ± 2,13** ^{αα} (p ₁₋₃ <0,001)
GH	92,15 ± 1,41	I	47,91 ± 2,45**	49,79 ± 2,00**	49,36 ± 2,28**
		II	60,08 ± 2,35** ^{αα} (p ₁₋₂ <0,01)	71,03 ± 1,83** ^{αα} (p ₂₋₃ <0,01)	81,45 ± 1,82** ^{αα} (p ₁₋₃ <0,001)
Фізичний компонент здоров'я	95,17 ± 1,17	I	50,88 ± 2,52**	51,48 ± 2,63**	50,92 ± 2,72**
		II	59,00 ± 2,54** ^{αα} (p ₁₋₂ <0,001)	70,83 ± 2,01** ^{αα} (p ₂₋₃ <0,01)	81,78 ± 1,84** ^{αα} (p ₁₋₃ <0,001)

Примітка 1. I – показник до початку лікування, II – після завершення лікування.
Примітка 2. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю, p<0,05, ** – p<0,01; α – достовірна різниця показників при порівнянні з такими до лікування, p<0,05, αα – p<0,01.
Примітка 3. p₁₋₂ – достовірна відмінність показників після лікування 2 групи стосовно 1, p₁₋₃ – 3 групи стосовно 1, p₃₋₂ – 3 групи стосовно 2.

Включення мемопланту до ЗПЛ сприяло достовірному зростанню усіх параметрів психологічного компоненту якості життя порівняно з такими групи ЗПЛ. Найбільше підвищились VT та RE: в 1,66 та 1,78 раза відносно таких до лікування, p<0,01. Найефективнішим щодо динаміки психологічного компоненту якості життя було комплексне лікування у третій групі. Показники достовірно відрізнялись від таких у групах лише із ЗПЛ та ЗПЛ+мемоплант. VT підвищилось в 2,00 раза, MH – в 1,72, SF – в 1,58, RE – в 2,37 раза стосовно значень до початку лікування у своїй групі, p<0,01.

Наочно порівняння динаміки параметрів якості життя за шкалами SF-36 представлено на рис. 4.2.

Таблиця 4.3 – Динаміка психологічного компоненту якості життя за SF-36 у пацієнтів із ХП під впливом програм лікування

Параметр психологічного здоров'я	Контроль (n=20)	Етап	Група обстежуваних		
			ЗПЛ (n=34)	ЗПЛ+ мемоплант (n=33)	ЗПЛ+мемоплант + БРТ (n=33)
VT	90,75 ± 1,42	I	40,44 ± 2,96**	40,00 ± 2,62**	39,09 ± 2,43**
		II	58,09 ± 2,13** $\alpha\alpha$ ($p_{1-2}<0,05$)	66,36 ± 2,20** $\alpha\alpha$ ($p_{2-3}<0,001$)	78,18 ± 1,75** $\alpha\alpha$ ($p_{1-3}<0,001$)
MH	92,00 ± 1,19	I	50,12 ± 2,72**	50,42 ± 3,07**	48,97 ± 2,99**
		II	59,64 ± 2,52** $\alpha\alpha$ ($p_{1-2}<0,001$)	72,12 ± 1,93** $\alpha\alpha$ ($p_{2-3}<0,001$)	84,12 ± 1,73** $\alpha\alpha$ ($p_{1-3}<0,001$)
SF	95,00 ± 1,67	I	55,51 ± 4,58**	52,65 ± 4,27**	53,03 ± 3,69**
		II	61,39 ± 3,47** α ($p_{1-2}<0,05$)	72,35 ± 2,81** $\alpha\alpha$ ($p_{2-3}<0,05$)	83,71 ± 1,99** $\alpha\alpha$ ($p_{1-3}<0,001$)
RE	88,33 ± 3,65	I	38,23 ± 7,19**	37,37 ± 6,91**	35,35 ± 6,64**
		II	49,02 ± 4,92** ($p_{1-2}<0,05$)	66,67 ± 4,81** $\alpha\alpha$ ($p_{2-3}<0,05$)	83,84 ± 3,28 $\alpha\alpha$ ($p_{1-3}<0,001$)
Психологічний компонент здоров'я	91,52 ± 1,50	I	46,08 ± 3,48**	45,11 ± 3,27**	44,11 ± 3,12**
		II	57,04 ± 2,84** $\alpha\alpha$ ($p_{1-2}<0,01$)	69,37 ± 2,54** $\alpha\alpha$ ($p_{2-3}<0,01$)	82,46 ± 1,58** $\alpha\alpha$ ($p_{1-3}<0,001$)

Примітка 1. I – показник до початку лікування, II – після завершення лікування.
Примітка 2. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю, $p<0,05$, ** – $p<0,01$; α – достовірна різниця показників при порівнянні з такими до лікування, $p<0,05$, $\alpha\alpha$ – $p<0,01$.
Примітка 3. p_{1-2} – достовірна відмінність показників після лікування 2 групи стосовно 1, p_{1-3} – 3 групи стосовно 1, p_{3-2} – 3 групи стосовно 2.

На основі наведеного можемо зробити висновок, що застосування вегетотропних і біорегуляційних засобів у комплексній терапії пацієнтів із ХП на тлі вегетативної дисфункції більш дієво впливає на динаміку клінічного перебігу та якість життя пацієнтів із ХП у порівнянні з ефектом загальноприйнятої терапії. Достовірно більш ефективною виявилась програма із комбінованим застосування препарату гінко білоба із БРТ.

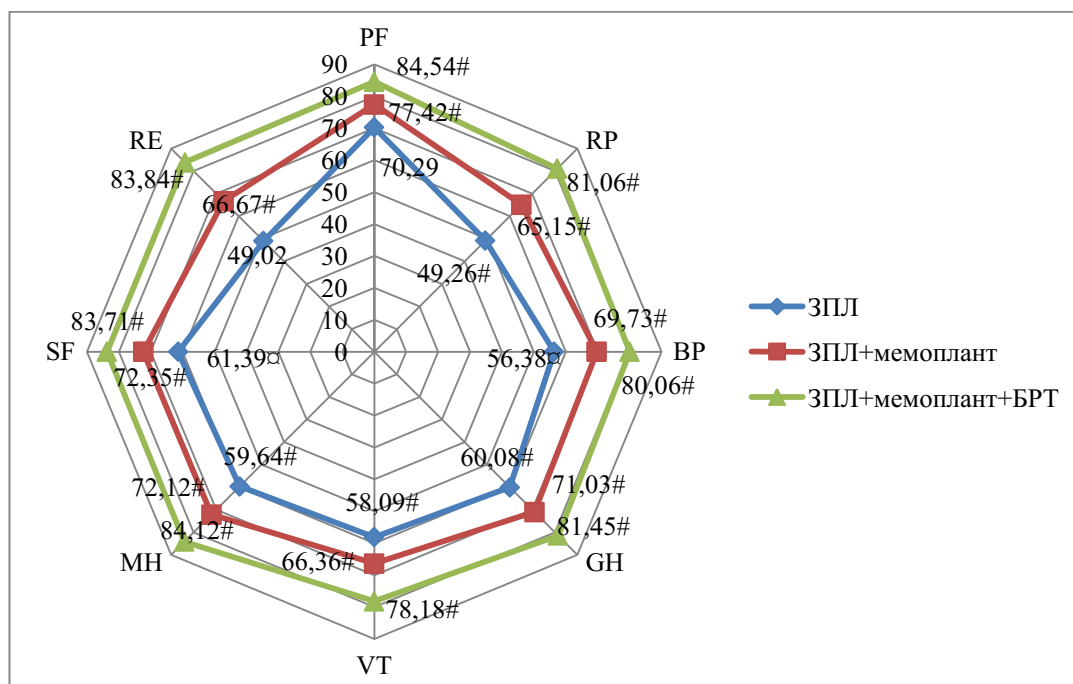


Рисунок 4.2 – Порівняння динаміки параметрів шкал якості життя за SF-36 пацієнтів з ХП під впливом різних програм лікування.

Примітка. □ – достовірна відмінність до та після лікування, $p < 0,05$, # – $p < 0,01$.

4.2 Оцінка дієвості лікувальних програм за впливом на психоемоційний стан пацієнтів з хронічним панкреатитом

Психоемоційний стан пацієнтів з ХП покращився під дією усіх програм лікування, однак приєднання мемопланту та курсу БРТ сприяло більш вираженій динаміці (табл. 4.4). Зокрема, у групі ЗПЛ тривожність пацієнтів знизилась до нижньої межі середнього рівня: РТ – на 13,21 % (від $44,73 \pm 1,17$ до $38,82 \pm 0,93$), ОТ – на 11,45 % (від $43,65 \pm 1,28$ до $38,65 \pm 0,89$), $p < 0,001$. Нейротизм змінився від вираженого ($14,53 \pm 0,65$) до верхньої межі помірного ($11,68 \pm 0,51$), знизившись на 19,61 %, $p < 0,001$.

Приєднання мемопланту в другій групі сприяло більш значному зниженню тривожності та нейротизму, їх значення достовірно відрізнялись від контрольних. Рівень РТ знизився на 23,58 % (від $43,42 \pm 1,63$ до $33,18 \pm 0,84$), ОТ – на 19,36 % (від $42,61 \pm 1,43$ до $34,36 \pm 0,76$) відповідно, нейротизм – на 33,21 % від вираженого ($13,88 \pm 0,74$) до нижньої межі

помірного ($9,27 \pm 0,36$), $p < 0,001$. Додаткове включення курсу БРТ сприяло нормалізації реактивної тривожності та нейротизму і зниженню особистісної тривожності до нижньої межі помірного рівня: РТ зменшилась на 34,36 % (від $44,82 \pm 1,82$ до $29,42 \pm 0,57$), ОТ на 29,09 % (від $43,42 \pm 1,57$ до $30,79 \pm 0,52$), нейротизм на 46,52 % (від $14,51 \pm 0,64$ до $7,76 \pm 0,27$), $p < 0,001$, результати продемонстровано на рис. 4.3.

Таблиця 4.4 – Динаміка психоемоційного стану пацієнтів із ХП за опитувальниками Спілбергера-Ханіна, Айзенка

Показник	Контроль (n=20)	Етап	Група обстежуваних		
			ЗПЛ (n=34)	ЗПЛ+ мемоплант (n=33)	ЗПЛ+мемоплант + БРТ (n=33)
РТ, бали	$27,70 \pm 0,79$	I	$44,73 \pm 1,17^{**}$	$43,42 \pm 1,63^{**}$	$44,82 \pm 1,82^{**}$
		II	$38,82 \pm 0,93^{**}$ □□($p_{1-2} < 0,001$)	$33,18 \pm 0,84^{**}$ □□($p_{2-3} < 0,01$)	$29,42 \pm 0,57$ □□ ($p_{1-3} < 0,001$)
ОТ, бали	$27,85 \pm 0,81$	I	$43,65 \pm 1,28^{**}$	$42,61 \pm 1,43^{**}$	$43,42 \pm 1,57^{**}$
		II	$38,65 \pm 0,89^{**}$ □□ ($p_{1-2} < 0,01$)	$34,36 \pm 0,76^{**}$ □□ ($p_{2-3} < 0,01$)	$30,79 \pm 0,52^{**}$ □□ ($p_{1-3} < 0,001$)
Нейротизм, бали	$7,25 \pm 0,35$	I	$14,53 \pm 0,65^{**}$	$13,88 \pm 0,74^{**}$	$14,51 \pm 0,64^{**}$
		II	$11,68 \pm 0,51^{**}$ □□ ($p_{1-2} < 0,001$)	$9,27 \pm 0,36^{**}$ □□ ($p_{2-3} < 0,05$)	$7,76 \pm 0,27$ □□ ($p_{1-3} < 0,001$)

Примітка 1. I – показник до початку лікування, II – після завершення лікування.
Примітка 2. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; □ – достовірна різниця показників при порівнянні з такими до лікування, $p < 0,05$, □□ – $p < 0,01$.
Примітка 3. p_{1-2} – достовірна відмінність показників після лікування 2 групи стосовно 1, p_{1-3} – 3 групи стосовно 1, p_{2-3} – 3 групи стосовно 2.

Схожу динаміку спостерігали за показниками HADS (табл. 4.5, рис. 4.4). У групі пацієнтів, що отримували лише ЗПЛ, тривога зменшилась на 16,36 % – від клінічно вираженої ($11,00 \pm 0,46$) до субклінічної ($9,20 \pm 0,43$), депресія – на 7,06 % – від субклінічної ($8,35 \pm 0,24$) до верхньої межі норми ($7,76 \pm 0,23$), $p < 0,01$.

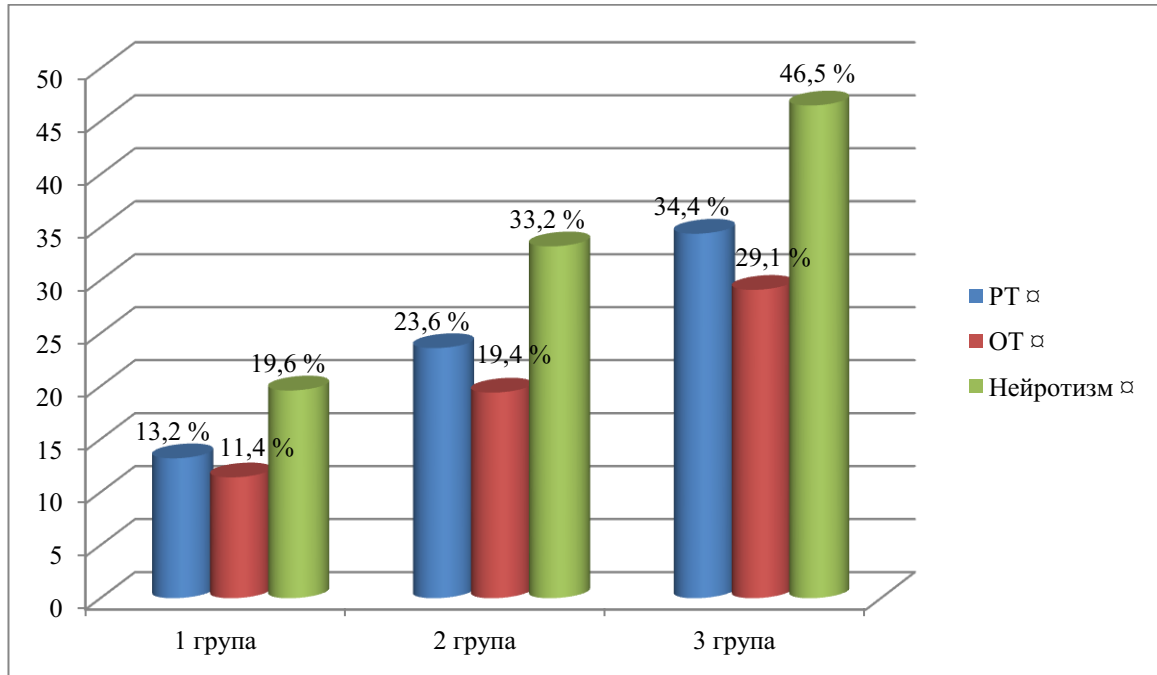


Рисунок 4.3 – Динаміка параметрів психоемоційного стану під впливом програм лікування

Примітка 1. 1 група – ЗПЛ, 2 група – ЗПЛ+мемоплант, 3 група – ЗПЛ+мемоплант+БРТ.

Примітка 2. □ – достовірна відмінність до та після лікування ($p < 0,001$).

Таблиця 4.5 – Порівняльний аналіз значень шкал HADS у пацієнтів із ХП під впливом програм лікування

Показник за HADS	Контроль (n=20)	Етап	Група обстежуваних		
			ЗПЛ (n=34)	ЗПЛ+мемоплант (n=33)	ЗПЛ+мемоплант + БРТ (n=33)
Тривога	5,90 ± 0,27	I	11,00 ± 0,46**	10,54 ± 0,48**	10,70 ± 0,46**
		II	9,20 ± 0,43**□□ ($p_{1-2} < 0,05$)	7,85 ± 0,30*□□ ($p_{2-3} < 0,05$)	6,52 ± 0,29□□ ($p_{1-3} < 0,001$)
Депресія	5,30 ± 0,29	I	8,35 ± 0,24**	8,21 ± 0,33**	8,33 ± 0,25**
		II	7,76 ± 0,23**□ ($p_{1-2} < 0,05$)	6,88 ± 0,19**□□ ($p_{2-3} < 0,05$)	5,97 ± 0,21□□ ($p_{1-3} < 0,001$)

Примітка 1. I – показник до початку лікування, II – після завершення лікування.

Примітка 2. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; □ – достовірна різниця показників при порівнянні з такими до лікування, $p < 0,05$, □□ – $p < 0,01$.

Примітка 3. p_{1-2} – достовірна відмінність показників після лікування 2 групи стосовно 1, p_{1-3} – 3 групи стосовно 1, p_{3-2} – 3 групи стосовно 2.

Включення до ЗПЛ мемопланту сприяло більш значній нормалізації показників: тривога змінилась на 25,52 % – від верхньої межі субклінічної ($10,54 \pm 0,48$) до верхньої межі норми ($7,85 \pm 0,30$), депресія – на 16,20 % – від субклінічної ($8,21 \pm 0,33$) до нормального рівня ($6,88 \pm 0,19$), $p < 0,001$, який, однак, ще не досягнув рівня групи контролю і достовірно відрізнявся від нього ($p < 0,001$). Посилення попередньої програми курсом БРТ ще більше посилює ефективність лікування: значення параметрів тривоги та депресії нормалізувались. Тривога знизилась на 39,06 % від $10,70 \pm 0,46$ до $6,52 \pm 0,29$, депресія – на 28,33 % від $8,33 \pm 0,25$ до $5,97 \pm 0,21$, $p < 0,001$.

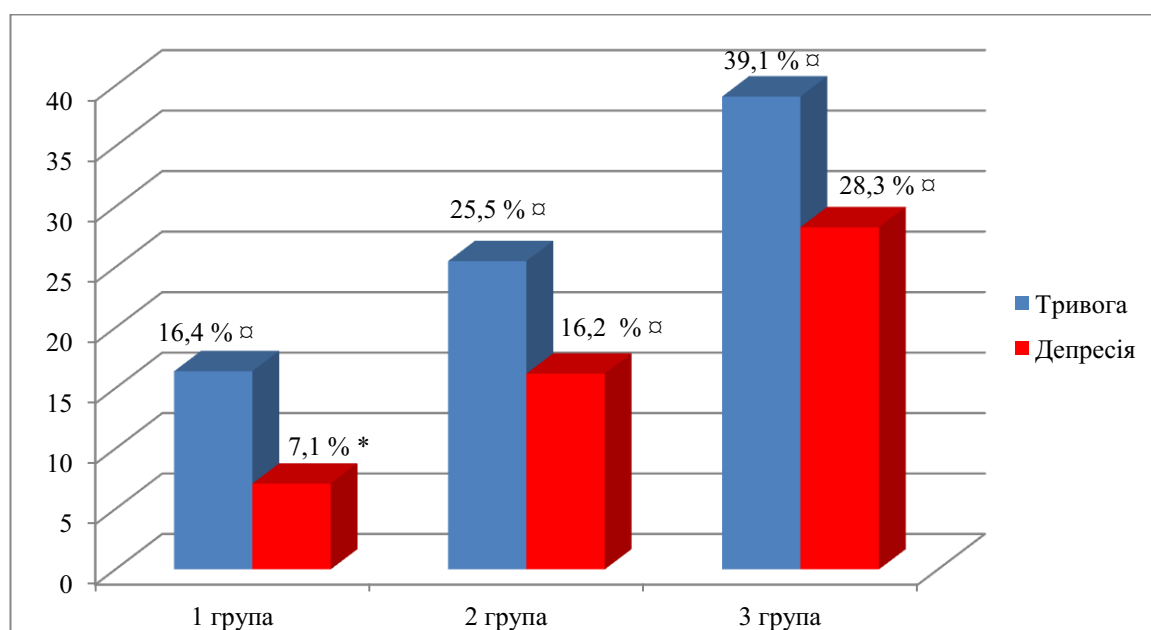


Рисунок 4.4 – Оцінка динаміки зниження параметрів HADS під впливом різних лікувальних програм

Примітка 1. 1 група – ЗПЛ, 2 група – ЗПЛ+мемоплант, 3 група – ЗПЛ+мемоплант+БРТ.

Примітка 2. * – достовірна відмінність до та після лікування, $p < 0,01$, □ – $p < 0,001$.

Отже, встановлено достовірно вищу ефективність програм лікування з включенням вегетостабілізуючого препарату мемоплант та курсу БРТ для корекції психоемоційних порушень у пацієнтів з ХП за опитувальниками Спілбергера-Ханіна, Айзенка та HADS, що доводить доцільність їх використання в комплексному лікуванні.

4.3 Аналіз ефективності програм лікування за впливом на ендогенну інтоксикацію, функціональний стан підшлункової залози та деякі параметри обміну речовин

Після проведеної стандартизованої терапії в пацієнтів спостерігали незначне, але достовірне ($p < 0,001$) зменшення вираженості СЕІ за досліджуваними показниками: СП-254, СП-280 та ЦІК (табл. 4.6). Додавання до ЗПЛ мемопланту призвело до більш значної динаміки регресії СЕІ, однак нормалізацію показників до контрольного рівня спостерігали лише в 3 групі пацієнтів, які, окрім ЗПЛ, отримували курс мемопланту та БРТ (рис. 4.5).

Таблиця 4.6 – Вплив різних методик лікування на ендотоксикоз у пацієнтів з ХП

Показник	Контроль (n=20)	Етап	Група пацієнтів		
			ЗПЛ (n=34)	ЗПЛ+мемоплант (n=33)	ЗПЛ+мемоплант + БРТ (n=33)
ЦІК	$63,5 \pm 1,19$	I	$106,5 \pm 2,33^{**}$	$106,6 \pm 2,82^{**}$	$105,24 \pm 2,37^{**}$
		II	$87,00 \pm 2,19^{**\alpha\alpha}$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$80,03 \pm 1,99^{**\alpha\alpha}$ ($p_{2-3} < 0,001$)	$63,97 \pm 0,87^{\alpha\alpha}$ ($p_{1-3} < 0,001$)
СП-254	$327,9 \pm 1,05$	I	$464,5 \pm 8,04^{**}$	$467,97 \pm 6,57^{**}$	$463,91 \pm 7,55^{**}$
		II	$416,15 \pm 8,81^{**\alpha\alpha}$ ($p_{1-2} < 0,001$)	$378,79 \pm 5,71^{**\alpha\alpha}$ ($p_{2-3} < 0,001$)	$334,09 \pm 2,55^{\alpha\alpha}$ ($p_{1-3} < 0,001$)
СП-280	$134,1 \pm 1,05$	I	$206,94 \pm 5,03^{**}$	$207,94 \pm 4,00^{**}$	$206,03 \pm 4,76^{**}$
		II	$189,70 \pm 3,76^{**\alpha\alpha}$ ($p_{1-2} < 0,001$)	$166,45 \pm 3,52^{**\alpha\alpha}$ ($p_{2-3} < 0,001$)	$136,52 \pm 1,35^{\alpha\alpha}$ ($p_{1-3} < 0,001$)

Примітка 1. I – показник до початку лікування, II – після завершення лікування.

Примітка 2. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; α – достовірна різниця показників при порівнянні з такими до лікування, $p < 0,05$, $\alpha\alpha$ – $p < 0,01$.

Примітка 3. p_{1-2} – достовірна відмінність показників після лікування 2 групи стосовно 1, p_{1-3} – 3 групи стосовно 1, p_{2-3} – 3 групи стосовно 2.

Лікувальна програма, що включала мемоплант та БРТ виявилась у 4,06 рази ефективнішою у порівнянні із ЗПЛ за рівнями у крові СП-280, у 2,68 – за СП-254 та у 2,14 – за ЦІК, відносно програми ЗПЛ+мемоплант – у 1,69 рази

більш дієвою за вмістом СП-280, в 1,57 – за СП-254 та у 1,47 раза за ЦК. Лікування з включенням мемопланту продемонструвало вищу ефективність у порівнянні із ЗПЛ, особливо стосовно корекції вмістів СМП: у 2,40 раза – за СП-280 та у 1,83 – за СП-254.

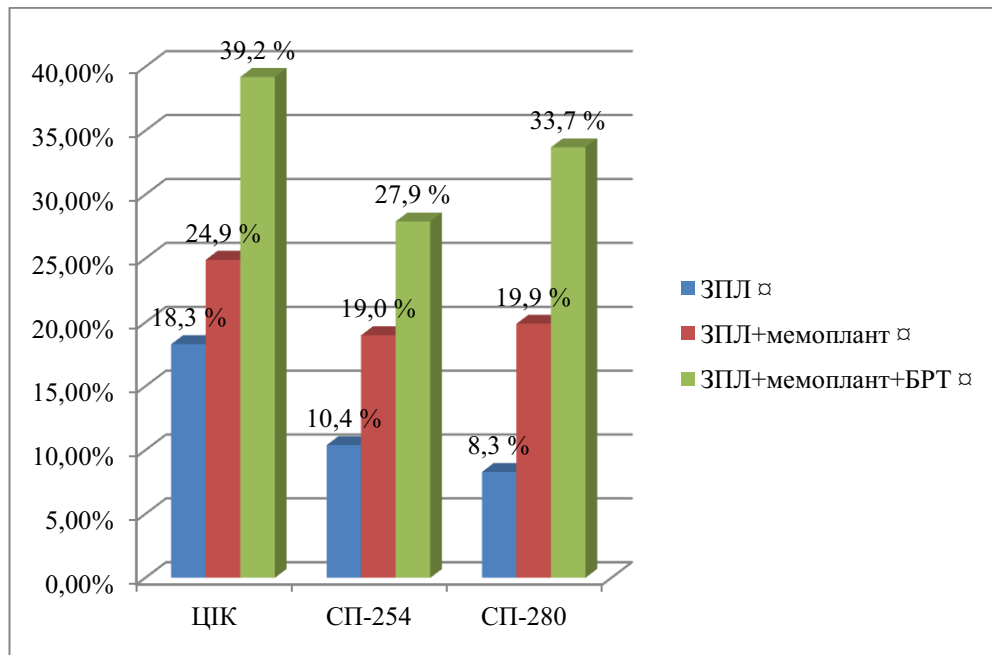


Рисунок 4.5 – Динаміка зменшення показників ендотоксикозу під впливом різних лікувальних програм

Примітка. □ – достовірна відмінність до та після лікування ($p < 0,001$)

Під впливом усіх програм лікування спостерігалась достовірна позитивна динаміка екзокринної функції ПЗ за рівнем фекальної α -еластази (рис. 4.6). У групі ЗПЛ показник збільшився на 5 % від $156,94 \pm 5,51$ до $164,85 \pm 4,97$, $p < 0,001$. У пацієнтів, що додатково приймали мемоплант, спостерігалось більше значне зростання фекальної α -еластази – на 10,5 % (від $160,33 \pm 5,85$ до $177,18 \pm 5,06$, $p < 0,001$). Додаткове включення курсу БРТ ще більше посилило ефективність лікування, що проявлялось у більш суттєвому збільшенні показника – на 20,2 % (від $155,45 \pm 4,89$ до $186,94 \pm 4,02$, $p < 0,001$), що достовірно відрізнялось від значень групи ЗПЛ, $p < 0,01$.

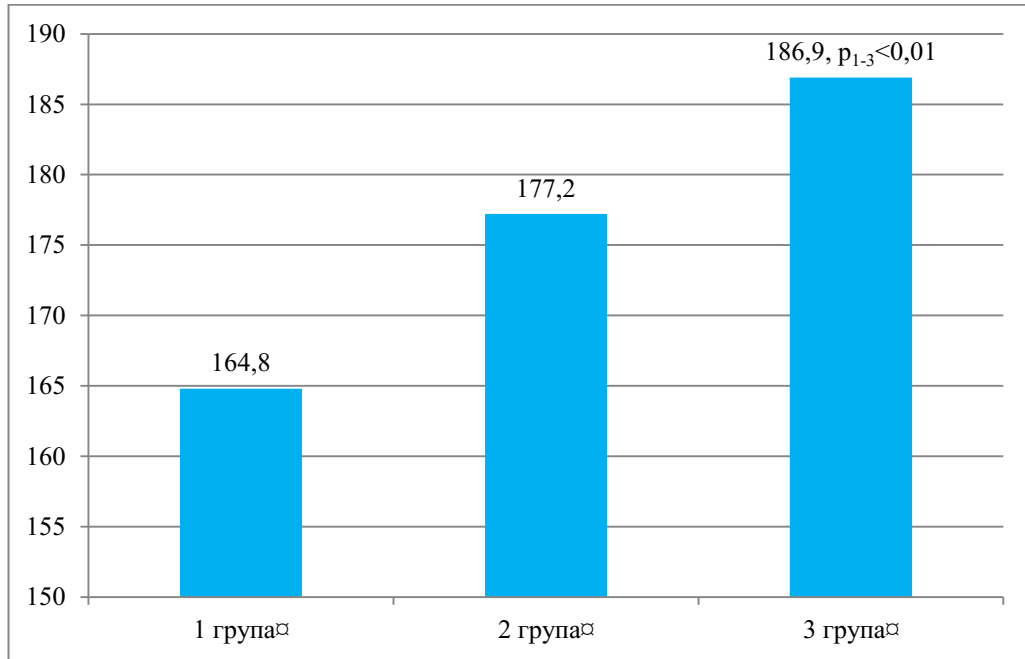


Рисунок 4.6 – Порівняльний аналіз вмісту фекальної α -еластази у пацієнтів з ХП із вегетативною дисфункцією після проведених програм лікування

Примітка 1. 1 група – ЗПЛ, 2 група – ЗПЛ+мемоплант, 3 група – ЗПЛ+мемоплант+БРТ.

Примітка 2. \square – достовірна відмінність до та після лікування ($p<0,001$).

Комбіновані програми лікування сприяли більш достовірному покращенню інкреторної функції ПЗ ($p<0,01$) (табл. 4.7) порівняно із ЗПЛ ($p<0,05$), в останній групі рівень глюкози не відрізнявся від значень контролю, зростанню рівня загального білку, а також більш вираженому зниженню загального холестерину: в групі ЗПЛ кількість пацієнтів з понаднормовий рівнем показника зменшилась на 8,8 % (від 47,0 % ($n=16$) до 38,2 % ($n=13$)), в групі ЗПЛ+мемоплант на 15,2 % (від 39,4 % ($n=13$) до 24,2 % ($n=8$)), в групі пацієнтів, що отримували лікування, підсилене курсом БРТ – на 24,2 % (від 54,5 % ($n=18$) до 30,3 % ($n=10$)).

Отже, корекція вегетативних порушень у пацієнтів з ХП із супутньою вегетативною дисфункцією сприяє суттєвішому регресу СЕІ, покращенню екскреторної та інкреторної функцій ПЗ, а також параметрів трофологічного статусу.

Таблиця 4.7 – Вплив запропонованих програм лікування на деякі параметри обміну речовин

Показник	Контроль (n=20)	Етап	Група пацієнтів		
			ЗПЛ (n=34)	ЗПЛ+мемоплант (n=33)	ЗПЛ+мемоплант + БРТ (n=33)
Глюкоза	4,84 ± 0,10	I	5,70 ± 0,12**	5,90 ± 0,17**	5,49 ± 0,12**
		II	5,51 ± 0,07**α (p ₁₋₂ <0,05)	5,24 ± 0,09**αα (p ₂₋₃ <0,05)	4,92 ± 0,08αα (p ₁₋₃ <0,01)
Загальний білок	81,00 ± 0,79	I	74,01 ± 0,93**	71,38 ± 0,76**	73,13 ± 0,95**
		II	73,78 ± 0,61** (p ₁₋₂ <0,05)	74,05 ± 0,64**αα	76,74 ± 0,75**αα (p ₁₋₃ <0,05)
Загальний холестерин	4,33 ± 0,12	I	5,18 ± 0,22*	4,98 ± 0,22	5,62 ± 0,19**
		II	4,98 ± 0,16*α	4,62 ± 0,16αα	4,81 ± 0,11αα

Примітка 1. I – показник до початку лікування, II – після завершення лікування.
Примітка 2. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю, p<0,05, ** – p<0,01; α – достовірна різниця показників при порівнянні з такими до лікування, p<0,05, αα – p<0,01.
Примітка 3. p₁₋₂ – достовірна відмінність показників після лікування 2 групи стосовно 1, p₁₋₃ – 3 групи стосовно 1, p₂₋₃ – 3 групи стосовно 2.

4.4 Динаміка вегетативних порушень у пацієнтів із хронічним панкреатитом під дією запропонованих програм лікування

Відмічали позитивну динаміку вегетативних порушень за шкалою Вейна у всіх групах дослідження (рис. 4.7). Зокрема, в першій досліджуваній групі сумарна оцінка за шкалою зменшились на 21,7 % від 29,39 ± 1,82 до 23,00 ± 1,31, в другій групі пацієнтів, що додатково отримували мемоплант – на 38,4 % (від 28,88 ± 1,90 до 17,79 ± 1,42, p₁₋₂<0,05), в третій групі – на 55,4 % від (29,97 ± 1,67 до 13,36 ± 0,73), що достовірно відрізнялось від значень другої (p₂₋₃<0,05) та першої груп (p₁₋₂<0,01).

Частота скарг на втомлюваність, зниження працездатності у пацієнтів групи ЗПЛ зменшились від 67,65 % (n=23) до 38,23 % (n=13), розлади сну – від 35,29 % (n=12) до 29,41 % (n=10), у групі ЗПЛ+мемоплант – відповідно від 60,61 % (n=20) до 27,27 % (n=9) та від 39,39 % (n=13) до 24,24 % (n=8), у

пацієнтів, що отримували лікування, підсилене курсом БРТ – від 72,73 % (n=24) до 15,15 % (n=5) та від 54,54 % (n=18) до 12,12 % (n=4) відповідно.

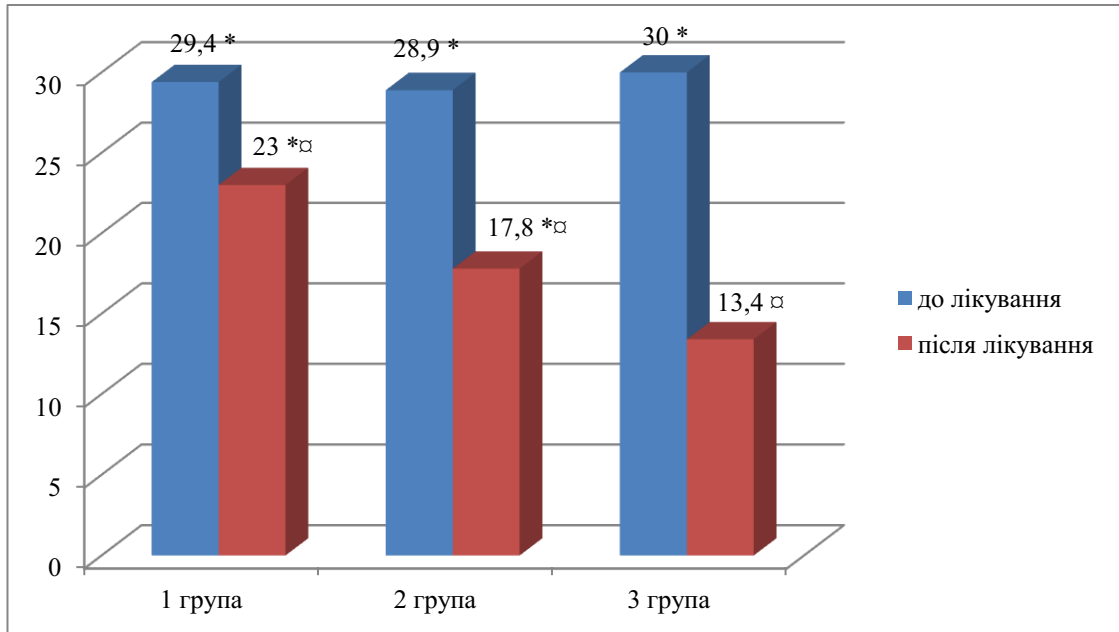


Рисунок 4.7 – Динаміка значень параметрів шкали Вейна у пацієнтів з ХП із супутньою вегетативною дисфункцією під впливом програм лікування

Примітка 1. 1 група – ЗПЛ, 2 група – ЗПЛ+мемоплант, 3 група – ЗПЛ+мемоплант+БРТ.

Примітка 2. * – достовірна відмінність показника стосовно такої групи контролю, $p < 0,001$; □ – достовірна відмінність показника стосовно такої групи контролю, $p < 0,001$.

За динамікою статистичних показників встановлено, що внаслідок ЗПЛ незначно знизилась схильність до симпатикотонії: ІН зменшився на 19,56 % відносно вихідних значень, A_{Mo} – на 3,96 %, X же зріс на 2,29 % (рис. 4.8). Покращилась реакція організму на ортостаз, змінившись із асимпатикотонічної на нижній рівень нормальної для початкової симпатикотонії ($0,81 \pm 0,05$).

Показник активності регуляторних систем (ПАРС) зменшився на 20,57 % – від стану перенапруження до вираженого напруження систем регуляції ($7,00 \pm 0,21$ проти $5,56 \pm 0,22$ відповідно).

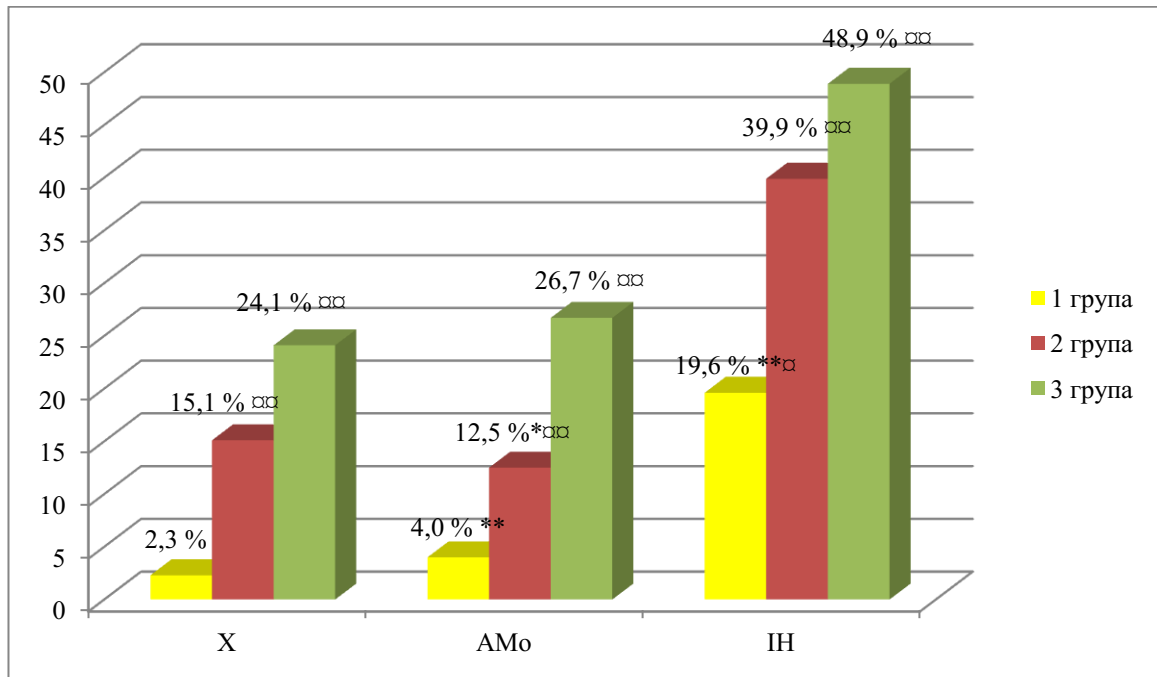


Рисунок 4.8 – Відсоткова динаміка статистичних показників ВСР у пацієнтів з ХП відносно значень до лікування

Примітка 1. 1 група – ЗПЛ, 2 група – ЗПЛ+мемоплант, 3 група – ЗПЛ+мемоплант+БРТ.

Примітка 2. * – достовірна відмінність показника стосовно такої групи контролю, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; □ – достовірна різниця показників стосовно таких до лікування, □ – $p < 0,05$, □□ – $p < 0,01$.

Проаналізувавши спектральні показники ВСР пацієнтів з ХП, встановили, що під впливом ЗПЛ функціональні резерви організму зростають незначно та достовірно відрізняються від таких до лікування лише щодо HF ($p < 0,05$), що засвідчує недостатню його ефективність стосовно супутньої дисфункції АНС. Зокрема, TP підвищилась на 2,06 % відносно вихідних значень, LF – на 2,95 %, HF – на 6,78 %.

Включення до ЗПЛ вегетостабілізуючого препарату мемопланту в другій досліджуваній групі сприяло покращенню вегетативної регуляції за рахунок суттєвішого зниження схильності до симпатикотонії: ІН зменшився на 39,95 % відносно вихідних значень, АМо – на 12,50 %, Х збільшився на 15,09 %. Зростання ВРт було більш значним у порівнянні з першою групою, однак ще достовірно відрізнялось від контрольних значень. ПАРС знизився

на 37,79 % до помірного напруження. Спостерігали також більш значне зростання як TP (на 22,96 %), так і складових: LF підвищилось на 25,50 % відносно вихідного рівня, HF – на 66,57 % (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Динаміка параметрів ВСР у пацієнтів з ХП під впливом різних методик лікування

Показник ВСР	Контроль (n=20)	Етап	Група обстежуваних		
			ЗПЛ (n=23)	ЗПЛ+ мемоплант (n=23)	ЗПЛ+мемоплант + БРТ (n=23)
1	2	3	4	5	6
Х, мс	273,10 ± 15,71	I	273,41 ± 23,20	249,79 ± 19,55	245,54 ± 18,41
		II	279,68 ± 16,15	287,48 ± 11,15 ^{αα}	304,64 ± 13,34 ^{αα}
А _{Мо} , %	36,05 ± 2,47	I	50,44 ± 2,58**	48,73 ± 2,38**	54,03 ± 2,46**
		II	48,44 ± 1,62** (p ₁₋₂ <0,05)	42,64 ± 1,31* ^{αα}	39,61 ± 0,94 ^{αα} (p ₁₋₃ <0,001)
ІН, ум.од.	69,60 ± 7,79	I	122,88 ± 12,97*	129,64 ± 15,07*	137,67 ± 14,81**
		II	98,85 ± 7,18** ^α (p ₁₋₂ <0,05)	77,85 ± 4,07 ^{αα}	70,30 ± 2,84 ^{αα} (p ₁₋₃ <0,01)
ПАРС, бали	3,9 ± 0,31	I	7,00 ± 0,21**	6,85 ± 0,21**	6,88 ± 0,23**
		II	5,56 ± 0,22** ^{αα} (p ₁₋₂ <0,01)	4,33 ± 0,22 ^{αα} (p ₁₋₂ <0,05)	3,39 ± 0,24 ^{αα} (p ₁₋₃ <0,001)
ВРТ	1,25 ± 0,10	I	0,67 ± 0,05**	0,75 ± 0,04**	0,67 ± 0,05**
		II	0,81 ± 0,05** ^{αα} (p ₁₋₂ <0,05)	1,04 ± 0,04* ^{αα}	1,13 ± 0,04 ^{αα} (p ₁₋₃ <0,001)
TP, мс ²	3155,65 ± 211,38	I	1534,03 ± 90,31 **	1618,21 ± 76,80 **	1507,06 ± 68,33 **
		II	1565,62 ± 99,71 ** (p ₁₋₂ <0,05)	1989,73 ± 84,03 ** ^{αα} (p ₂₋₃ <0,05)	2461,03 ± 87,51** ^{αα} (p ₁₋₃ <0,001)
VLF, мс ²	783,4 ± 90,95	I	701,29 ± 32,93	732,91 ± 37,23	726,30 ± 32,89
		II	695,18 ± 30,46	734,79 ± 23,97	815,82 ± 29,44 ^{αα}
LF, мс ²	1278,1 ± 74,98	I	489,79 ± 39,01**	534,79 ± 39,41**	495,27 ± 29,83**
		II	504,23 ± 43,89** (p ₁₋₂ <0,05)	671,18 ± 39,97** ^{αα} (p ₂₋₃ <0,05)	890,67 ± 33,77 ** ^{αα} (p ₁₋₃ <0,001)

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4	5	6
HF, мс ²	1094,15 ± 102,49	I	342,94 ± 42,29**	336,39 ± 29,76**	285,48 ± 22,01**
		II	366,20 ± 47,09 **α (p ₁₋₂ <0,05)	560,33 ± 37,88** αα (p ₁₋₂ <0,05)	754,54 ± 32,99 **αα(p ₁₋₃ <0,001)
LF/HF	1,31 ± 0,10	I	1,86 ± 0,16**	1,79 ± 0,13*	1,84 ± 0,08**
		II	1,75 ± 0,13αα* (p ₁₋₂ <0,01)	1,28 ± 0,04αα	1,19 ± 0,02αα (p ₁₋₃ <0,001)

Примітка 1. I – показник до початку лікування, II – після завершення лікування.
Примітка 2. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю, p<0,05, ** – p<0,01; α – достовірна різниця показників при порівнянні з такими до лікування, p<0,05, αα – p<0,01.
Примітка 3. p₁₋₂ – достовірна відмінність показників після лікування 2 групи стосовно 1, p₁₋₃ – 3 групи стосовно 1, p₃₋₂ – 3 групи стосовно 2.

Підсилення вегетостабілізуючого ефекту мемопланту курсом БРТ, який отримували пацієнти третьої групи, проявлялось нормалізацією ІН (показник зменшився на 48,93 %) та зниженням А_{Мо} на 26,69 % відносно початкових значень. Х наприкінці лікування зріс на 24,07 %, його значення перевищувало норму, що, ймовірно, зумовлено компенсаторним посиленням парасимпатичного відділу АНС. В останній групі вдалось досягнути рівня ВРт, який достовірно не відрізнявся від контрольного (1,13 ± 0,04 та 1,25 ± 0,10 відповідно). Це свідчить про підвищення резервних сил АНС, завдяки чому забезпечується нормальна реакція організму на навантаження. ПАРС знизився на 50,73 % відносно контролю до помірного напруження. Динаміка спектральних показників, які простежували при включенні до ЗПЛ мемопланту, ще більше посилилась у третій групі: ТР зросла у 1,63 раза відносно вихідних значень, LF – у 1,80, HF – у 2,64, VLF – у 1,12 раза.

Як продемонстровано на рис. 4.9, на відміну від групи пацієнтів із ЗПЛ, у яких домінувало виражене напруження механізмів адаптації (55,90 %, n=19), в 2 та 3 групах переважало помірне напруження (по 46,00 %, n=15). В групі ЗПЛ норму з оцінкою у 2 бали встановлено в 2,95 % (n=1), помірне напруження з оцінкою 4 бали – у 17,65 % (n=6). Виражене напруження спостерігалось в 55,90 % (n=19), серед яких оцінку 5 балів отримали 26,50 %

(n=9); 6 балів – 29,40 % (n=10). Перенапруження виявлено у 23,50 % (n=8): 7 балів виставлено 17,60 % (n=6), 8 – 5,90 % (n=2).

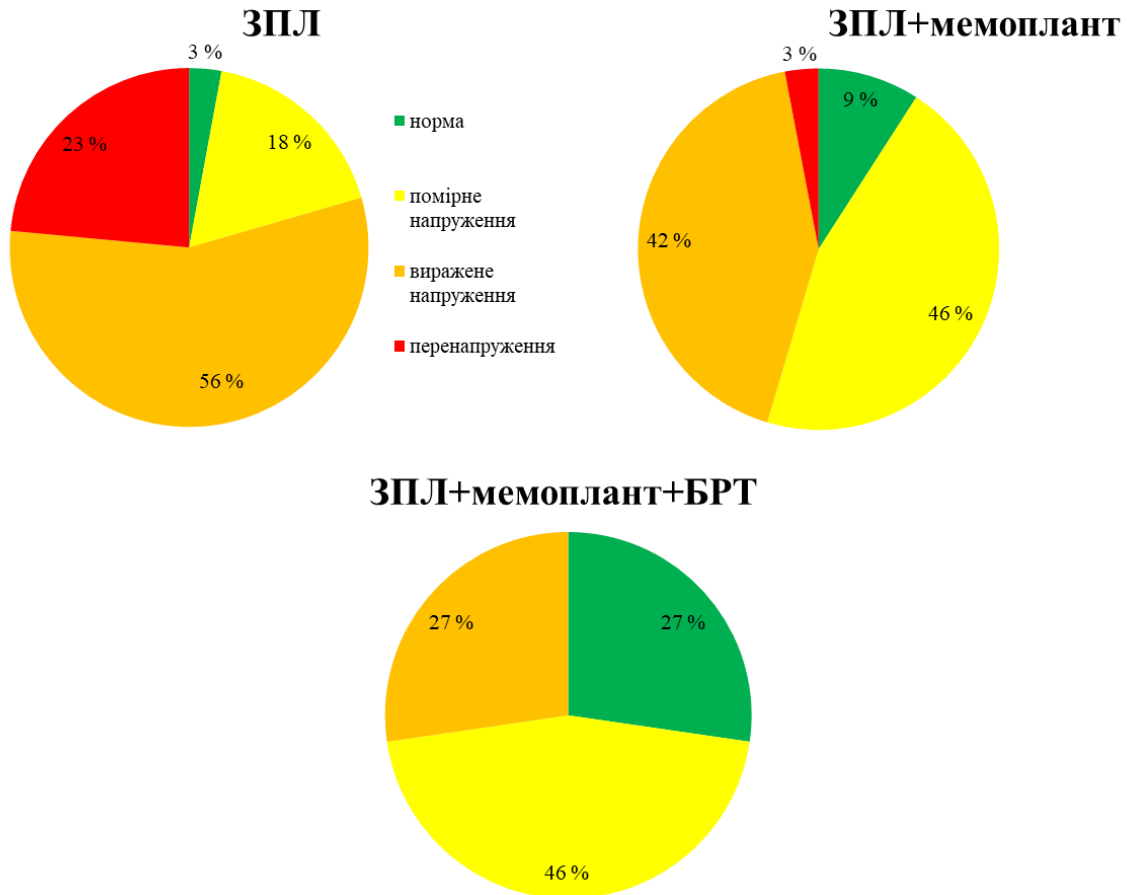


Рисунок 4.9 – Порівняльний аналіз стану адаптаційних механізмів пацієнтів з ХП із ВД після проведених програм лікування

Додавання мемопланту в 2 групі супроводжувалось зменшенням частки вираженого напруження і особливо перенапруження, яке встановлено лише в одного пацієнта (3 %, 7 балів за ПАРС) та підвищенням норми і помірною напруження. Оцінку 2 бали за ПАРС встановлено в 9,10 % (n=3), 3 – 15,15 % (n=5), 4 – 30,30 % (n=10), 5 – 27,30 % (n=9), 6 балів – 15,15 % (n=5).

Приєднання курсу БРТ в 3 групі сприяло зростанню норми до 27,30 % (n=9) та зникненню вираженого напруження. В останній групі 1 бал виставлено 9,10 % пацієнтів (n=3), 2 – 18,20 % (n=6), 3 – 30,30 % (n=10), 4 – 15,10 % (n=5), 5 – 21,20 % (n=7) та 6 балів – 6,10 % (n=2).

ЗПЛ викликало достовірне підвищення HF від 20,0 % до 20,6 %, $p < 0,001$, зниження VLF – від 49,1 % до 48,3 %, $p < 0,01$ та не вплинуло на частку LF. У результаті співвідношення LF/HF зменшилось від $1,86 \pm 0,16$ до $1,75 \pm 0,13$.

Включення мемопланту в другій досліджуваній групі сприяло більш суттєвому покращенню вегетативної регуляції за динамікою відсоткового складу спектру ВСР. Зокрема, спостерігалось достовірне зростання HF від 20,3% до 27,3 %, $p < 0,001$ та дещо менш достовірне – LF (від 32,0 % до 34,3 %, $p < 0,01$), що призвело до зменшення частки VLF від 47,7 % до 38,4 %, $p < 0,001$ та відновлення нормотонії за показником LF/HF ($1,28 \pm 0,04$ проти $1,79 \pm 0,13$, $p < 0,01$).

Приєднання курсу БРТ в третій групі посилило описану динаміку, що призвело до нормалізації HF (30,5 % проти 18,6 %, $p < 0,001$), підвищення LF (від 32,2 % до 36,1 %, $p < 0,001$) та зменшення VLF (від 49,2 % до 33,4 %). Динаміку відсоткових значень спектру ВСР продемонстровано на рис. 4.10. Співвідношення LF/HF також нормалізувалось від $1,84 \pm 0,08$ до $1,19 \pm 0,02$ та достовірно не відрізнялось від такого в другій групі.

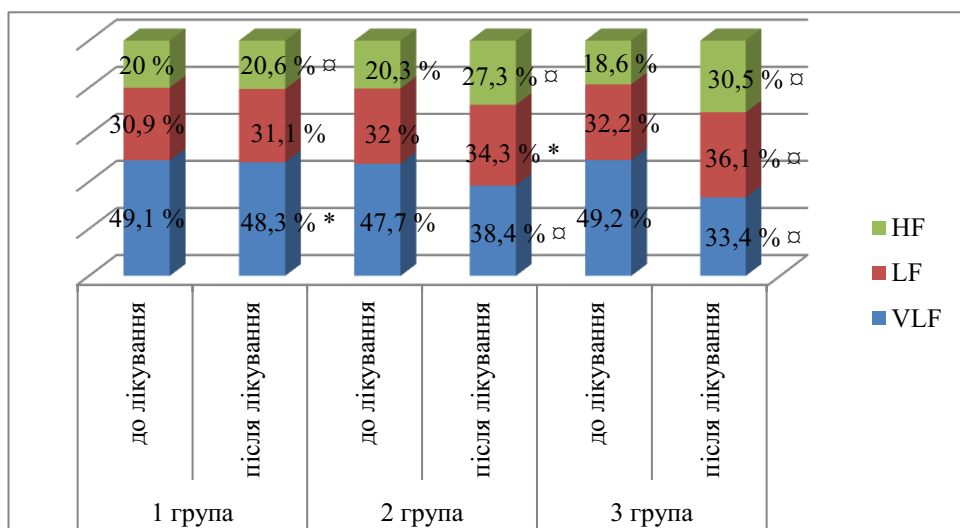


Рисунок 4.10 – Динаміка відносних значень спектральних показників ВСР пацієнтів із ХП у поєднанні із ВД під впливом різних лікувальних програм

Примітка. * – достовірна відмінність до та після лікування ($p < 0,01$), □ – ($p < 0,001$).

Отже, включення до загальноприйнятого лікування вегетостабілізуючих препаратів та біорегуляційної терапії забезпечує більш ефективне покращення вегетативної регуляції пацієнтів з ХП.

Враховуючи результати кореляційного аналізу параметрів клінічного перебігу ХП, психоемоційного стану пацієнтів, вегетативного статусу було запропоновано наступні схеми диференційованого лікування (рис. 4.11):

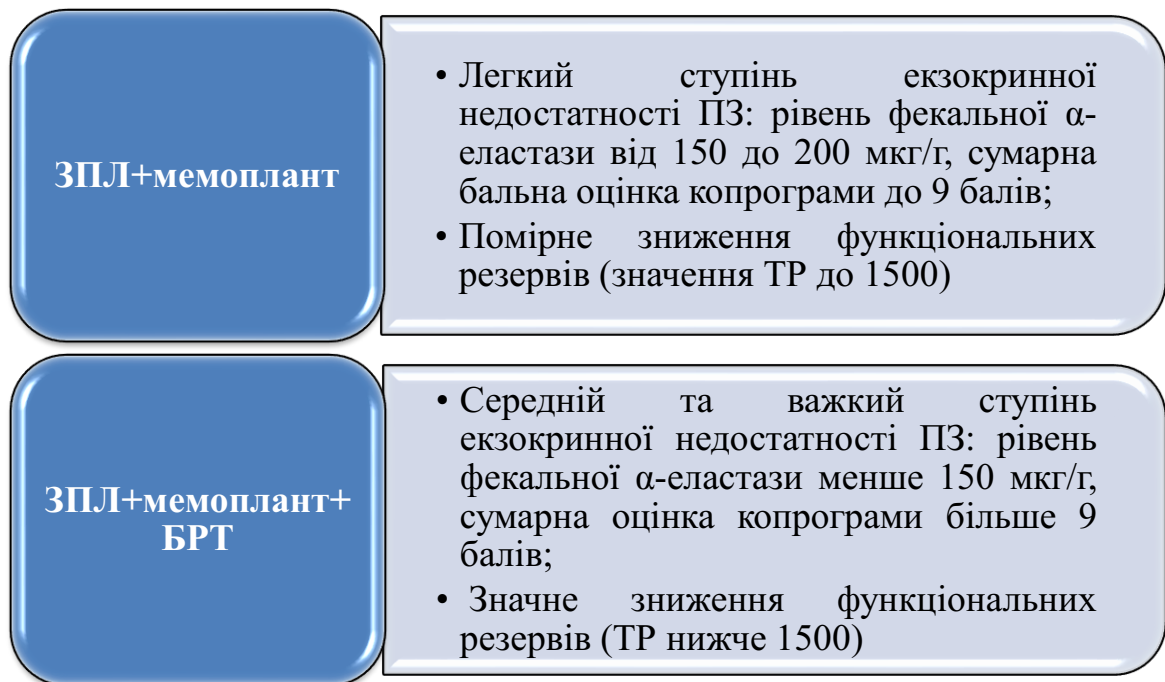


Рисунок 4.11 – Схема диференційованого лікування пацієнтів із ХП у поєднанні із дисфункцією АНС

4.5 Оцінка ефективності запропонованих програм реабілітації за впливом на клінічний перебіг хронічного панкреатиту із супутньою дисфункцією АНС за якістю життя та психоемоційного стану пацієнтів

З метою оцінки якості реабілітації пацієнтів з ХП та дисфункцією АНС через один рік проводився повторний огляд пацієнтів, які отримували комбіноване лікування.

Кількість загострень ХП протягом року в другій групі зменшилась на 17,76 % ($1,76 \pm 0,18$ проти $2,14 \pm 0,20$, $p < 0,05$), в третій – на 37,50 %

($1,25 \pm 0,19$ проти $2,00 \pm 0,18$, $p < 0,01$). Включення курсу БРТ сприяло зниженню частоти загострень на 28,98 % порівняно із програмою ЗПЛ із мемоплантом, $p < 0,05$. Кількість госпіталізацій у другій групі становила $1,67 \pm 0,20$, що на 5,11 % менше кількості загострень, в третій – $1,10 \pm 0,16$ (на 12,00 % відповідно), $p < 0,05$.

Комбіноване лікування дозволило також скоротити середню тривалість госпіталізації: на 10 % у групі, пацієнти якої отримували мемоплант ($9,38 \pm 0,64$ проти $10,43 \pm 0,47$, $p < 0,05$) та на 33,80 % – в осіб, що додатково отримували курс БРТ ($7,15 \pm 0,98$ проти $10,80 \pm 0,52$, $p < 0,01$). Підсилення вегетостабілізуючого ефекту мемопланту курсом БРТ сприяло зменшенню тривалості стаціонарного лікування на 23,77 % порівняно із впливом ЗПЛ+мемоплант, $p < 0,05$.

Піл впливом комбінованого лікування спостерігали позитивні зміни вегетативних порушень за шкалою Вейна. У групі пацієнтів, що отримували ЗПЛ+мемоплант, сумарна оцінка за шкалою достовірно ($p < 0,01$) зменшилась на 18,28 % до нормального рівня (від $18,00 \pm 1,79$ до $14,71 \pm 1,06$). У третій групі, де до ЗПЛ та препарату гінко білоба додавали курс лікування БРТ – на 12,35 %, $p < 0,05$ (від $12,95 \pm 0,80$ до $11,35 \pm 0,62$, $p_{2-3} < 0,05$).

При повторному огляді у групі пацієнтів, що отримували вегетостабілізуючий препарат гінкго білоби, відмічали достовірну ($p < 0,05$) позитивну динаміку усіх гастроентерологічних скарг, окрім проявів диспепсичного синдрому: інтенсивність синдрому абдомінального болю знизилась на 15,35 %, рефлюкс-синдрому – на 9,68 %, діарейного – на 5,97 %, синдрому закрепів – на 7,10 %.

Приєднання курсу БРТ супроводжувалось достовірним зменшенням проявів абдомінального болю на 15,79 %, диспепсичного синдрому – на 6,03 %, діарейного – на 7,64 %. Значення рефлюкс-синдрому та синдрому закрепів при повторному огляді суттєво не змінились і не відрізнялись від таких після лікування.

Сумарна оцінка за шкалами GSRS зменшилась на 8,67 % в другій групі ($1,96 \pm 0,07$ проти $1,79 \pm 0,07$, $p < 0,01$) і на 7,50 % – в третій ($1,60 \pm 0,06$ проти $1,48 \pm 0,05$, $p < 0,01$) (дані представлено у табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Динаміка параметрів опитувальника GSRS у пацієнтів із ХП під впливом запропонованих лікувальних програм

Показник GSRS	Контроль (n=20)	Етап	Група обстежуваних	
			ЗПЛ+ мемоплант (n=21)	ЗПЛ+мемоплант + БРТ (n=20)
Абдомінальний біль (AB), Бали	$1,07 \pm 0,04$	II	$2,28 \pm 0,08^{**\wedge\wedge}$	$1,90 \pm 0,10^{**}$
		III	$1,93 \pm 0,12^{**\square\wedge}$	$1,60 \pm 0,07^{**\square\square}$
Рефлюкс-синдром (RS), бали	$1,28 \pm 0,09$	II	$1,55 \pm 0,09$	$1,30 \pm 0,08$
		III	$1,40 \pm 0,08\square$	$1,27 \pm 0,07$
Диспепсичний синдром (IS), бали	$1,31 \pm 0,08$	II	$2,37 \pm 0,10^{**\wedge}$	$1,99 \pm 0,10^{**}$
		III	$2,28 \pm 0,10^{**\wedge\wedge}$	$1,87 \pm 0,09^{**\square}$
Діарейний синдром (DS), бали	$1,13 \pm 0,05$	II	$2,01 \pm 0,10^{**\wedge\wedge}$	$1,57 \pm 0,12^{**}$
		III	$1,89 \pm 0,09^{**\square\wedge\wedge}$	$1,45 \pm 0,09^{*\square}$
Синдром закрепчу (CS), бали	$1,15 \pm 0,06$	II	$1,55 \pm 0,14^*$	$1,27 \pm 0,07$
		III	$1,44 \pm 0,17^{*\square}$	$1,22 \pm 0,06$
Примітка 1. II – показник після завершення лікування, III – показник через 1 рік після завершення лікування.				
Примітка 2. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; \square – достовірна різниця показників при порівнянні з такими до лікування, $p < 0,05$, $\square\square$ – $p < 0,01$; \wedge – достовірна відмінність показників після лікування 3 групи стосовно 2, $p < 0,05$, $\wedge\wedge$ – $p < 0,01$.				

За отриманими результатами, можемо стверджувати, що корекція дисфункції АНС при ХП відіграє важливу роль у досягненні тривалої стабільної ремісії захворювання.

У групі пацієнтів, що отримували ЗПЛ+мемоплант, відмічали достовірну позитивну динаміку усіх параметрів фізичного компоненту якості життя, особливо болю та загального стану здоров'я, які також статистично значимо покращились під впливом курсу БРТ (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Динаміка шкал фізичного компоненту якості життя за SF-36 у пацієнтів із ХП у поєднанні із ВД під впливом запропонованих лікувальних програм

Параметр фізичного здоров'я	Конт- роль (n=20)	Етап	Група обстежуваних	
			ЗПЛ+ мемоплант (n=21)	ЗПЛ+мемоплант+ БРТ (n=20)
PF	93,25 ± 1,37	II	79,28 ± 1,87**	84,75 ± 2,22**
		III	81,67 ± 1,96**α	85,50 ± 2,37*
RP	97,50 ± 1,72	II	69,05 ± 5,43***^	83,75 ± 3,75*
		III	77,38 ± 3,41**α^	87,50 ± 2,87*
BP	97,80 ± 1,57	II	71,43 ± 2,70***^	80,70 ± 2,48**
		III	76,76 ± 2,72**αα^	86,20 ± 2,28**α
GH	92,15 ± 1,41	II	71,24 ± 2,05***^^	81,85 ± 2,26**
		III	75,00 ± 1,98**αα^^	84,10 ± 1,74**α
Фізичний компонент здоров'я	95,17 ± 1,17	II	72,75 ± 2,53***^^	82,76 ± 2,15**
		III	77,70 ± 2,07**αα^^	85,82 ± 1,69**α

Примітка 1. II – показник після завершення лікування, III – показник через 1 рік після завершення лікування.
Примітка 2. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю, p<0,05, ** – p<0,01; α – достовірна різниця показників при порівнянні з такими до лікування, p<0,05, αα – p<0,01; ^ – достовірна відмінність показників після лікування 3 групи стосовно 2, p<0,05, ^^ – p<0,01.

Загалом, сумарно оцінений фізичний компонент ЯЖ зріс на 6,80 %, p<0,01 під впливом ЗПЛ із препаратом гінкго білоба та на 3,70 %, p<0,05 – під впливом такого із додатковим включенням курсу БРТ. Нижчий показник динаміки у третій групі пацієнтів у порівнянні із таким у другій групі у ході річного спостереження, на нашу думку, зумовлений початково вищими значеннями параметрів якості життя в третій групі після лікування, а також довготривалим ефектом попереднього лікування із включенням запропонованих нами ад'ювантних засобів – вегетостабілізуючого препарату і курсу БРТ.

При повторному огляді відмітили достовірне ($p < 0,05$) покращення психологічного компоненту якості життя у пацієнтів, що отримували комбіноване лікування, яке в третій групі не відрізнялось від контрольного рівня (табл. 4.11). Це свідчить про позитивний вплив корекції вегетативних порушень на психоемоційний стан пацієнтів з ХП.

Таблиця 4.11 – Динаміка параметрів шкал психологічного компоненту якості життя за SF-36 у пацієнтів із ХП у поєднанні із ВД під впливом запропонованих лікувальних програм

Параметр психологічного здоров'я	Контроль (n=20)	Етап	Група обстежуваних	
			ЗПЛ+мемоплант (n=21)	ЗПЛ+мемоплант+БРТ (n=20)
VT	90,75 ± 1,42	II	67,38 ± 2,88**^^	79,00 ± 1,87**
		III	71,43 ± 2,47**αα^^	81,75 ± 1,79**α
MH	92,00 ± 1,19	II	72,57 ± 2,21**^^	84,60 ± 1,93*
		III	74,86 ± 1,93**α^^	85,80 ± 1,55*
SF	95,00 ± 1,67	II	73,81 ± 3,44**^	83,75 ± 2,24**
		III	82,14 ± 2,04**α^	90,00 ± 2,14α
RE	88,33 ± 3,65	II	68,25 ± 6,29*	83,33 ± 4,52
		III	76,19 ± 4,68	85,00 ± 3,80
Психологічний компонент здоров'я	91,52 ± 1,50	II	70,50 ± 3,22**^^	82,67 ± 1,95*
		III	76,15 ± 2,35**α^^	85,64 ± 1,78α

Примітка 1. II – показник після завершення лікування, III – показник через 1 рік після завершення лікування.
Примітка 2. * – достовірна відмінність стосовно групи контролю, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.
Примітка 3. α – достовірна різниця показників при порівнянні з такими до лікування, $p < 0,05$, αα – $p < 0,01$.
Примітка 4. ^ – достовірна відмінність показників після лікування 3 групи стосовно 2, $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$.

Під впливом лікування з включення препарату гінкго білоби найбільше зросли рольове (емоційне) функціонування (на 11,63 %), що статистично не

відрізнялось від контролю та соціальне функціонування (на 11,28 %), а у пацієнтів третьої групи – соціальне функціонування (на 7,46 %) та життєздатність (на 3,48 %).

Також спостерігали достовірне зниження показників тривожності, нейротизму, тривоги та депресії у пацієнтів, які отримували ЗПЛ у поєднанні з вегетостабілізуючим препаратом гінкго білоби, зокрема, РТ – на 3,33 %, ОТ – на 6,02 %, нейротизму – на 7,41 %, тривоги – на 8,34 %, депресії – на 6,54 %. У групі ЗПЛ+мемоплант+БРТ рівні показників достовірно не відрізнялись від таких після лікування: спостерігали незначне зростання РТ (на 1,36 %), нейротизму (на 1,91 %), тривоги за HADS (на 1,55 %), зниження рівня депресії (на 2,52 %) та достовірне зниження рівня ОТ на 3,59 % відносно такого після лікування ($p < 0,05$) (дані представлено на рис. 4.12).

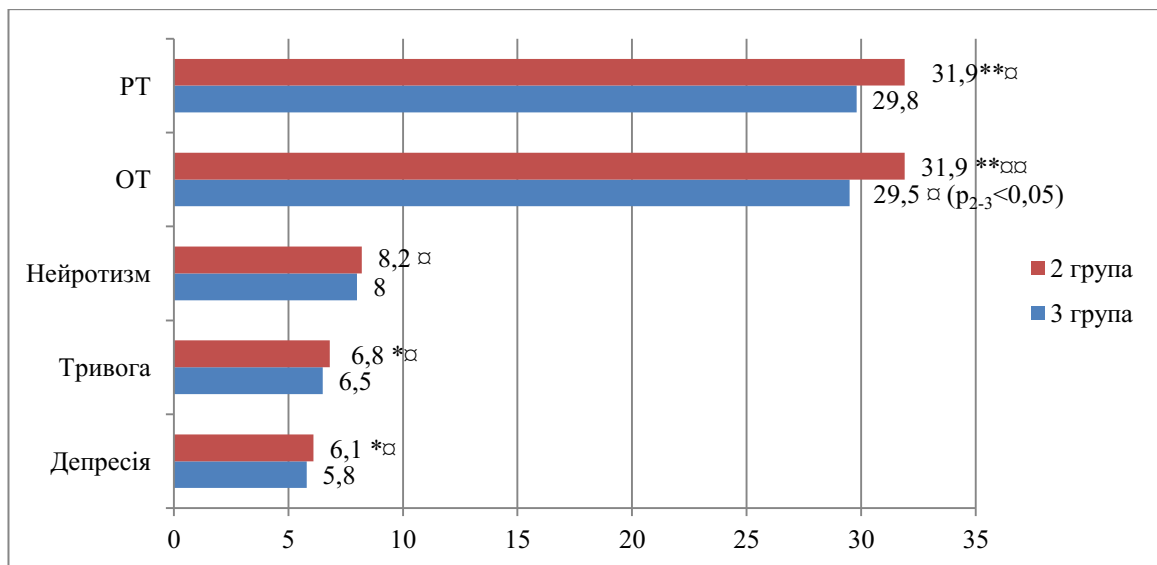


Рисунок 4.12 – Параметри психоемоційного стану пацієнтів з ХП під впливом річного моніторингу дієвості запропонованих програм лікування

Примітка 1. 2 група – ЗПЛ+мемоплант, 3 група – ЗПЛ+мемоплант+БРТ.

Примітка 2. * – достовірна відмінність показника стосовно такої групи контролю, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; □ – достовірна різниця показників при порівнянні з такими до лікування, □ – $p < 0,05$, □□ – $p < 0,01$.

Результати, описані в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [7, 89, 95, 96, 97, 98, 102, 135].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На даний час в Україні спостерігається напружена ситуація щодо хронічного панкреатиту, про що свідчить значна захворюваність і поширеність ХП (за даними статистики 2012 р., названі показники склали відповідно 4-8 та 25 випадків на 100 тис. населення в країнах Європи та 226 і 2471 випадок в Україні (станом на 2014 р. – 215,8 та 2474,7 випадків відповідно)) [3, 116, 123]. Відмічається чітке зростання поширеності патології підшлункової залози в молодих осіб, ХП найчастіше діагностують у найбільш працездатному віці, приблизно 30-50 років, що на тлі розвитку ранніх ускладнень, рівня інвалідизації та летальності складає важливу соціально-економічну проблему [50, 127].

Хронічний панкреатит – типове соматичне захворюванням із вираженим психологічним компонентом. Своєрідною сполучною ланкою між тілом і психікою є АНС, яка контролює всі системи та органи нашого тіла та у поєднанні з гуморальними впливами забезпечує адаптацію до мінливих умов середовища [22, 114]. Практично немає таких патологічних станів, у розвитку і перебігу яких не брали б участі вегетативні розлади. В одних випадках вони є чинниками патогенезу та домінують у клінічній картині захворювання, в інших – виникають вторинно у відповідь на ушкодження різних органів і систем організму та представлені помірно [8].

Корекція вегетативних і психосоматичних порушень при ХП має, окрім іншого, важливе економічне значення, оскільки дозволяє знизити витрати на його лікування. Одним з пріоритетних напрямів науково-дослідної роботи був пошук лікувально-реабілітаційних програм, які б дозволили сповільнити прогресування захворювання, подовжити ремісію і як наслідок покращити якість життя пацієнтів з хронічним панкреатитом.

Метою дослідження було на основі комплексної оцінки вегетативного статусу пацієнтів із хронічним панкреатитом та його взаємозв'язку із параметрами клінічного перебігу, функціонального стану підшлункової залози, ендотоксикозу, трофологічного статусу, якості життя і психоемоційного стану хворих підвищити ефективність протокольного лікування шляхом корекції встановлених порушень за допомогою вегетостабілізуючих і комплексних біорегуляційних засобів.

З метою досягнення поставленої мети та завдань дослідження нами було обстежено 100 пацієнтів із хронічним панкреатитом поза загостренням, які проходили лікування амбулаторно, а також у денному стаціонарі та у терапевтичному відділенні №2 (відділенні внутрішньої медицини) КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» протягом 2019-2022 рр.

Пацієнтів було розділено на 3 групи. Перша група з 34 осіб отримувала загальноприйняте лікування (ЗПЛ) згідно із клінічним діагнозом і запропонованим МОЗ України протоколом (наказ № 638 від 10.09.2014 р.): інгібітори протонної помпи, ферменти, спазмолітики і/або прокінетики при наявності відповідних скарг; друга – отримувала ЗПЛ із курсом прийому мемопланту (препарат гінгко білоби 40 мг) по одній таблетці 3 рази на добу під час їжі, запиваючи половиною склянки води, курсом один місяць; лікування пацієнтів 3 групи було додатково підсилене курсом біорегуляційної терапії (БРТ): момордика композитум по 1 ампулі 2,2 мл внутрішньом'язово 2 рази на тиждень №10, траумель С по 1 ампулі 2,2 мл внутрішньом'язово через день №10 та ньюрексан по 1 таб. 3 рази на добу, курсом один місяць.

За даними опитувальника Вейна, у 85 % обстежених пацієнтів з ХП виявлено ознаки дисфункції автономної нервової системи: середній рівень показника у 2,97 рази перевищував такий групи здорових осіб ($p < 0,01$), що супроводжувалось вираженим нейротизмом (у 1,97 рази вище контролю), верхнім рівнем помірної реактивної та особистісної тривожності (у 1,60 та

1,55 раза відповідно), субклінічно вираженою тривогою та депресією (у 1,82 та 1,57 раза відповідно). Виявлено достовірний зв'язок шкали Вейна з тривалістю перебігу ХП (зворотній слабкий, $r=-0,300$, $p<0,01$), тобто початкова активація автономної нервової системи змінювалась виснаженням компенсаторних механізмів.

Серед обстежених з ХП встановлено нижчий рівень усіх показників якості життя за SF-36 стосовно таких у групі здорових осіб. Середнє значення фізичного здоров'я склало $- 51,09 \pm 1,50$ (контроль $- 95,17 \pm 1,17$, $p<0,01$), психологічного $- 45,11 \pm 1,88$ ($91,52 \pm 1,50$, $p<0,01$), що довело більш виражений вплив на психологічну компоненту якості життя за SF-36 ($p<0,05$) у пацієнтів з ХП поза загостренням. За шкалами опитувальника GSRS найбільш значиму роль в зниженні якості життя пацієнтів відігравали диспепсичний ($4,26 \pm 0,10$), абдомінальний больовий ($3,89 \pm 0,09$) та діарейний синдроми ($3,48 \pm 0,15$). Сумарна оцінка шкали GSRS у пацієнтів з ХП була у 2,83 раза вище такої групи здорових осіб, $p<0,01$. У ході виконання дослідження підтверджено вплив вегетативних і психосоматичних порушень на клінічний перебіг ХП згідно з отриманими достовірними кореляціями сумарного показника шкали GSRS із шкалою Вейна (прямий помірної сили, $r=0,349$, $p<0,01$), психологічним здоров'ям за SF-36 (зворотній значний, $r=-0,551$, $p<0,01$), реактивною (прямий помірної сили, $r=0,469$, $p<0,01$) та особистісною тривожністю (прямий значний, $r=0,558$, $p<0,01$), нейротизмом (прямий помірної сили, $r=0,460$, $p<0,01$), тривогою та депресією за HADS (прямий значний, $r=0,596$ та $r=0,575$, $p<0,01$)

Зниження якості життя та погіршення психоемоційного стану пацієнтів з хронічним панкреатитом пов'язане з тривалістю захворювання, що підтверджується кореляціями тривалості перебігу ХП та життєвої активності і психічного здоров'я за шкалою SF-36 (зворотній слабкий $r=-0,206$, $r=-0,199$, $p<0,05$), нейротизмом, особистісною тривожністю, тривогою (прямий слабкий, $r=0,203$, $r=0,197$, $r=0,241$, $p<0,05$), депресією за HADS (прямий

помірної сили $r=0,425$, $p<0,01$), рівнем клінічних проявів захворювання, зокрема інтенсивністю больових відчуттів, диспепсичними розладами, які зумовлюють необхідність дотримуватись дієтичних обмежень, замісної терапії тощо. Тривога та депресія виступають коморбідними та взаємообтяжувальними факторами при ХП, погіршують якість життя пацієнтів, негативно впливають на професійну діяльність, а також є одними з механізмів хронізації захворювання [50, 113, 186, 214].

У корекції тривожних розладів переважно субклінічного рівня або соматизованих тривожних розладів, особливо на рівні первинної ланки медичної допомоги, провідне місце посідають натуропатичні засоби [124]. Натуропатичні стандартизовані фітопрепарати, зокрема засоби гінкго білоби, та комплексні біорегуляційні препарати набагато рідше викликають алергічні реакції у порівнянні з синтетичними ліками, діють м'яко та поступово, можуть застосовуватись тривало, є ефективним доповненням до протокольної терапії, оскільки дозволяють зменшувати дозування й тривалість прийому препаратів із небажаними побічними ефектами, покращують якість життя. Усе назване покращує комплаєнс, що робить їх важливою складовою корекції вегетативних і психоемоційних порушень в осіб з ХП і дозволяє в результаті подовжувати термін ремісії [130, 155, 168, 211].

За оцінкою індексу Кердо, в обстежених пацієнтів з ХП переважала нормотонія (46,0 %, $n=46$), однак згідно з динамікою показника зі збільшенням тривалості ХП спостерігалось зменшення парасимпатичного впливу, що, на нашу думку, спричинено активацією симпатичної ланки АНС як механізму компенсації. За даними ВСР, при ХП було виявлено схильність до симпатикотонії, що супроводжувалось достовірним зростанням відносно контролю амплітуди моди (у 1,42 раза, $p<0,01$), індексу напруження (у 1,87 раза, $p<0,01$), співвідношення LF/HF (у 1,40 раза, $p<0,01$) та тенденцією до зменшення варіаційного розмаху (на 6,1 % нижче). Між рівнем вихідного тону

АНС за індексом Кердо та ІН встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок помірної сили ($r=0,411$, $p<0,01$). Позитивні статистично достовірні кореляції A_{Mo} , ІН з тривалістю перебігу ХП також підтверджують компенсаторну активацію симпатичного відділу АНС. Прямий взаємозв'язок вищезазначених показників із віком у пацієнтів з ХП може бути пов'язаний із більш частою супутньою артеріальною гіпертензією серед них. Встановлено, що Е-НПЗ (за вмістом фекальної α -еластази) поглиблюється із посилення симпатикотонії (за ІН) серед пацієнтів із ХП (зворотний слабкий, $r=-0,283$, $p<0,01$).

Спостерігали достовірно нижчий рівень загальної потужності спектру серед пацієнтів з ХП порівняно з контролем, що є ознакою зниження функціональних резервів серед них. В результаті кореляційного аналізу встановлено, що зниження функціональних можливостей негативно впливає на психоемоційний стан пацієнтів, посилюється зі збільшенням віку, тривалості перебігу ХП і призводить до поглиблення Е-НПЗ. На тлі виснаження функціональних резервів організму виявлено зниження адаптаційного потенціалу за ПАРС (відповідає верхній межі вираженого напруження систем регуляції і достовірно відрізняється від групи контролю ($p<0,01$)), що супроводжується погіршенням психоемоційного стану пацієнтів і поглибленням Е-НПЗ. Водночас зниження функціональних резервів та адаптаційного потенціалу у пацієнтів з ХП за ВСР призводить до поглиблення трофологічної недостатності (кореляції рівня гемоглобіну та білку з параметрами ВСР, зокрема з ТР ($r=0,235$, $p<0,05$, $r=0,341$, $p<0,01$) та ПАРС ($r=-0,273$, $p<0,01$, $r=-0,234$, $p<0,05$). Наявність дисфункції АНС у пацієнтів з ХП супроводжувалась порушеннями обміну речовин: анемією легкого ступеня у 15 % обстежених та середнього ступеня тяжкості – у 4 %, гіпопротеїнемію у 8 % та тенденцією до зниження рівня білку у 15 % відповідно, гіперглікемією у 31 % пацієнтів з ХП та гіперхолестеринемією у 47 % обстежених.

Встановлено більш виражене зниження функціональних резервів за загальною потужністю спектру в пацієнтів зі зниженою та підвищеною

масою тіла у порівнянні з нормальною та в осіб зі зниженим ІМТ відносно пацієнтів з підвищеним, $p < 0,05$. Для пацієнтів зі зниженою масою тіла характерні також більш значні порушення адаптаційних процесів за показником ПАРС серед трьох підгруп і схильність до симпатикотонії за LF/HF. В осіб з підвищеним та зниженим ІМТ спостерігали більш виражене переважання гуморально-метаболичного (за абсолютними значеннями VLF) та зменшення частки нервового компоненту (за абсолютними та відсотковими показниками LF, HF) регуляції серцевого ритму відносно пацієнтів з нормальною масою тіла.

В обстежених пацієнтів з ХП встановлено переважання патологічних реакцій гемодинаміки на проведення кліноортостатичної проби: найбільш чисельний – асимпатикотонічний варіант (62 %), гіперсимпатикотонічний варіант складав 11 %, гіпердіастолічний – 5 %, при нормальній реакції – лише у 22 % пацієнтів. Отримані результати підтверджуються асимпатикотонічною вегетативною реактивністю ($0,69 \pm 0,03$) за даними ВСР, що вказує на виснаження компенсаторних механізмів регуляції вегетативного тону.

Активація симпатичної ланки АНС призводить до вазоконстрикції, знижує екзокринну функцію підшлункової залози та переводить ендокринну секрецію до гіперглікемічного стану шляхом зниження рівня інсуліну та підвищення рівня глюкагону [188]. Враховуючи схильність до різноманітних рефлюксів при симпатикотонії [74], можемо припустити зниження екзокринної функції підшлункової залози у наших пацієнтів у зв'язку із закиданням вмісту дванадцятипалої кишки у головну протоку, активацією протеаз і наступним розвитком запального процесу. Залучення вегетативних структур до патологічного процесу при гастроентерологічних патологіях, зокрема при ХП, ускладнює їх перебіг, що робить вегетотропну корекцію важливим елементом ефективного лікування.

У пацієнтів з ХП поза загостренням встановлено наявність хронічного малоактивного запального процесу із незначним зсувом лейкоцитарної

формули вліво, що супроводжувалось достовірно вищим рівнем паличкоядерних нейтрофілів, ШОЕ, нижчим рівнем еозинофілів ($p < 0,01$) та лімфоцитів ($p < 0,05$) відносно контролю. Наявність СЕІ у пацієнтів з ХП поза загостренням супроводжувалось більш високим рівнем маркерних показників інтоксикації стосовно таких у групі контролю: СП-254 – на 41,9 %, СП-280 – на 54,3 %, ЦК – на 67,1 % відповідно. Констатували більш виражений СЕІ серед обстежених з підвищеною та зниженою масою тіла, що свідчить про тяжчий перебіг запального процесу у них, показники були достовірно вищими стосовно таких групи пацієнтів із нормальним ІМТ ($p < 0,01$). Згідно з ЛП Кальф-Каліфа у 37 % обстежених з ХП поза загостренням виявлено СЕІ легкого, а у 29 % – середнього ступеня тяжкості. Відповідно до рівня показника у пацієнтів з підвищеним ІМТ порівняно з особами з нормальною масою встановлено більш виражений запальний процес і як наслідок тяжчий ступінь ендогенної інтоксикації ($1,90 \pm 0,21$ та $1,46 \pm 0,13$ відповідно, $p < 0,05$), що підтверджується також результатами інших лейкоцитарних індексів: ЯП Даштаянца, ІРВН.

Серед обстежених пацієнтів переважала неспецифічна захисна реакція орієнтування (38 %), що займає нейтральне положення, однак в умовах підвищених вимог до організму стає фоном для прогресування захворювання. Сприятливі реакції еустресу відмітили у 36 % обстежених, несприятливі – у 26 %. За індексами активності запалення (ІЗЛ, ІЛГ) у динаміці імунної відповіді значної частки пацієнтів з ХП поза загостренням (37 % та 38 % відповідно) превалювали гранулоцити, відставання реакції лімфоцитів і моноцитів віддзеркалювала зниження їх активності та затримку фази завершеного фагоцитозу. Неспроможність імунної системи завершити запалення обґрунтовує необхідність використання в лікуванні таких пацієнтів препаратів, які регулюють процес запалення. Традиційні протизапальні препарати дозволяють швидко та ефективно зменшити симптоми запалення, однак водночас приглушують його саногенну суть.

Нескоригована гіпоксія, енергодефіцит та інші патогенетичні механізми можуть призвести до хронізації запалення, розвитку ускладнень. Механізм дії БРП полягає в активації дренажу тканин та відновленні регуляторних механізмів, оптимізації та завершенні запального процесу. Наявність СЕІ негативно впливала на якість життя пацієнтів з ХП, їхній психоемоційний стан, поглиблювала Е-НПЗ. Кореляції маркерних показників інтоксикації з ТР, ПАРС, шкалою Вейна свідчать про чутливість АНС до дисбалансу метаболічних процесів.

Ожиріння є прогностичним фактором у визначення тяжкості загострення панкреатиту. Пацієнти із зайвою вагою та ожирінням частіше, ніж особи з нормальною масою тіла, мають тяжкий перебіг захворювання, розвиток ускладнень. Ключову роль в некрозі тканин ПЗ в осіб з понаднормовою масою тіла відіграє панкреатична ліпаза, яка є спорідненою до білої жирової тканини [174]. Жирова тканина та ділянки її некрозу пов'язані зі зростанням вироблення реактивних форм кисню, є джерелом прозапальних медіаторів, які сприяють розвитку системної запальної реакції, що в результаті поглиблює екзокринну недостатність ПЗ [174, 180, 200].

Нами було поглиблено уявлення про обтяжувальний вплив порушень жирового обміну на клінічний перебіг ХП (серед обстежених з підвищеним ІМТ спостерігалось більш часте підвищення рівня глюкози та загального холестерину), що посилювалось із тривалістю захворювання (на основі прямого кореляційного зв'язку між рівнем загального холестерину та тривалістю перебігу ХП (слабкий, $r=0,210$, $p<0,05$)), а також супроводжувалось посиленням запалення і порушенням вуглеводного обміну (за прямим слабким кореляційним зв'язком між рівнем глюкози та ЛП Кальф-Каліфа ($r=0,240$, $p<0,05$) і прямим значний до ЦК ($r=0,628$, $p<0,01$), що свідчить про посилення катаболічних процесів у пацієнтів з коморбідним ЦД 2 типу та предіабетом).

У пацієнтів з підвищеною масою тіла спостерігали достовірно нижчий рівень фекальної α -еластази на рівні Е-НПЗ середнього ступеня, порівняно з підгрупою з нормальною масою, де Е-НПЗ була легкого ступеня ($(142,44 \pm 2,20)$ мкг/г проти $(181,78 \pm 2,65)$ мкг/г, $p < 0,01$). У підгрупі пацієнтів зі зниженою масою тіла рівень фекальної α -еластази – найнижчий з трьох груп ($113,41 \pm 3,24$) мкг/г. Отримані дані підтверджуються також сумарним балом копрограми: у пацієнтів з підвищеною масою тіла сумарний результат був достовірно вищий, ніж у пацієнтів з нормальною масою ($7,78 \pm 0,28$ та $6,29 \pm 0,19$ відповідно, $p < 0,01$), а в осіб зі зниженою масою – найвищий з трьох груп і становив $8,94 \pm 0,60$ ($p < 0,01$ щодо осіб з нормальним ІМТ, $p < 0,05$ – з підвищеним). За даними копрограми, ентеропанкреатичний синдром у більшості пацієнтів проявлявся стеатореєю I типу – у 44 %, II тип становив 23 %, III тип – 33 %. Встановлено наявність достовірної відповідності Е-НПЗ за рівнем фекальної α -еластази та середнім бальним параметром копрограми ($r = -0,689$, $p < 0,01$).

Відповідно до критеріїв візуалізації Марсельсько-Кембриджської класифікації зміни ПЗ в обстежених відповідали переважно помірному ступеню тяжкості ХП – у 56 % пацієнтів, середнє значення стану ПЗ – $2,64 \pm 0,15$. Встановлено відповідність змін структури ПЗ (за середнім бальним показником УЗД) із рівнем фекальної α -еластази (зворотний слабкий, $r = -0,296$, $p < 0,01$), а також клінічним перебігом ХП (за сумарною оцінкою GSRS, прямий слабкий, $r = 0,272$, $p < 0,01$), психоемоційним станом пацієнтів (за тривогою та депресією за HADS, прямий слабкий, $r = 0,217$ та $r = 0,249$, $p < 0,05$) та ендотоксикозом (за ЦК, СП-254 та СП-280, прямий слабкий, $r = 0,261$, $r = 0,260$, $p < 0,01$ та $r = 0,253$, $p < 0,05$ відповідно).

Психоемоційні та вегетативні порушення більш виражені у пацієнтів з ХП із підвищеною та зниженою масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою та значною мірою визначаються ферментною недостатністю підшлункової залози, про що свідчать встановлені достовірні

кореляції рівня фекальної α -еластази зі шкалою Вейна, параметрами ВСР та психоемоційного стану обстежених.

На основі порівняння ефективності досліджуваних програм лікування було встановлено, що корекція дисфункції АНС за допомогою додаткового включення до ЗПЛ вегетостабілізуючого препарату, а особливо такого із курсом БРТ сприяла більш значній позитивній динаміці клінічного перебігу ХП за значеннями шкал опитувальника GSRS стосовно таких під впливом ЗПЛ: в середньому сумарна динаміка за опитувальником склала 22,2 % в першій групі, 39,9 % – в другій і 50,9 % – в третій. Спостерігали достовірно комбінованих програм лікування для покращення як фізичного, так і психологічного компоненту якості життя за SF-36: фізичний компонент зріс на 15,96 % у першій групі, 37,59 % – в другій та на 60,60 % – в третій групі, психологічний – на 23,78 %, 53,78 % та 86,94 % відповідно, а також для корекції психоемоційних порушень за опитувальниками Спілбергера-Ханіна, Айзенка та HADS: у першій групі РТ та ОТ знизилась на 13,21 % та 11,45 % відповідно, нейротизм – на 19,61 %, тривога змінилась до субклінічної (на 16,36 %), депресія – на 7,06 %, у групі ЗПЛ та мемоплант РТ, ОТ та нейротизм зменшились до нижньої межі помірного рівня на 23,58 %, 19,36 % та 33,21 % відповідно, тривога та депресія – до нормального рівня (на 25,52 % та 16,20 %). Додаткове включення курсу БРТ сприяло зниженню ОТ до нижньої межі помірного рівня, нормалізації РТ, нейротизму, тривоги та депресії, показники зменшилась на 29,09 %, 34,36 %, 46,52 %, 39,06 % та 28,33 % відповідно.

За динамікою індикаторних показників СЕІ, у пацієнтів з ХП відмітили вищу ефективність терапії при додаванні до ЗПЛ вегетостабілізуючого препарату гінкго білоби ($p < 0,05$ щодо ЦК та $p < 0,01$ щодо СП-254 і СП-280) та курсу БРТ ($p < 0,001$). Корекція дисфункції АНС у пацієнтів з ХП сприяла покращенню екзокринної та інкреторної функцій ПЗ, а також параметрів трофологічного статусу. Включення до ЗПЛ мемопланту супроводжувалось

тенденцією до більш значного зростання рівня фекальної α -еластази у порівнянні із ЗПЛ ($177,18 \pm 5,06$ та $164,85 \pm 4,97$ відповідно), додатковий курс БРТ ще більше посилив ефективність лікування, що проявлялось у достовірно вищому рівні показника відносно групи ЗПЛ ($p < 0,01$). Комбіновані програми лікування сприяли більш достовірному покращенню інкреторної функції ПЗ ($p < 0,01$) порівняно із ЗПЛ ($p < 0,05$), в останній групі рівень глюкози не відрізнявся від значень контролю, зростанню рівня загального білку, а також більш вираженому зниженню загального холестерину.

Під впливом запропонованих програм лікування в пацієнтів з ХП спостерігали корекцію вегетативних порушень за даними шкали Вейна, що супроводжувалось відновленням нормотонії за показниками ВСР, покращенням реакції на ортостаз у групі пацієнтів, що отримували мемоплант та нормалізацією – при додатковому приєднанні курсу БРТ, а також зростанням адаптаційного потенціалу. За динамікою спектральних показників виявлено недостатню ефективність ЗПЛ стосовно дисфункції АНС при ХП, приєднання мемопланту та БРТ сприяло покращенню вегетативної регуляції за відсотковим складом спектру ВСР та достовірним зростанням функціональних резервів за ТР.

Для закріплення ефекту через півроку після закінчення терапії у складі реабілітації частині пацієнтів другої ($n=21$) та третьої ($n=20$) досліджуваних груп провели повторний курс лікування вегетостабілізуючим препаратом гінкго білоби (мемоплант) та курс біорегуляційної терапії (протягом одного місяця). Річний моніторинг стану пацієнтів із ХП із ВД продемонстрував, що комбіноване лікування з включенням препарату гінкго білоби сприяло зменшенню кількості загострень на 17,76 %, госпіталізацій на 5,11 %, дозволило скоротити середню тривалість госпіталізації на 10 %, $p < 0,05$; при додатковому приєднанні курсу БРТ названі показники зменшились відповідно на 37,50 %, 12,00 % та 33,80 %, $p < 0,01$. Приєднання до лікування

вегетостабілізуючого препарату гінкго білоби і особливо курсу БРТ сприяло позитивній динаміці вегетативних порушень, що супроводжувалось зменшенням гастроентерологічних скарг за GSRS, сумарна оцінка знизилась на 8,67 % в другій групі та на 7,50 % – в третій, $p < 0,01$; причому нижчий показник динаміки у третій групі пацієнтів у порівнянні із таким у другій групі у ході річного спостереження, на нашу думку, зумовлений початково вищими значеннями параметрів якості життя в третій групі після лікування, а також довготривалим ефектом попереднього лікування із включенням запропонованих нами ад'ювантних засобів – вегетостабілізуючого препарату і курсу БРТ, що підтверджують високі і стабільні результати позитивної динаміки психоемоційного стану та якості життя пацієнтів із ХП у поєднанні із дисфункцією АНС.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і науково-практичне вирішення завдання – підвищення ефективності лікування і реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом із дисфункцією автономної нервової системи поза загостренням із включенням до протокольної терапії вегетостабілізуючого засобу гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії на основі оцінки клінічного перебігу та динаміки лабораторно-інструментальних параметрів.

1. За даними опитувальника Вейна, у 85 % обстежених пацієнтів з ХП виявлено ознаки дисфункції автономної нервової системи, що супроводжувалось достовірно нижчим рівнем усіх показників якості життя порівняно з контролем ($p < 0,01$), вираженим нейротизмом (у 1,97 раза вище, $p < 0,01$), верхнім рівнем помірної реактивної та особистісної тривожності (у 1,60 та 1,55 раза відповідно, $p < 0,01$), субклінічно вираженою тривогою та депресією (у 1,82 та 1,57 раза відповідно, $p < 0,01$). Встановлено достовірно нижчий рівень функціональних резервів за рівнем загальної потужності спектру (на 51 %, $p < 0,01$) та адаптаційного потенціалу за ПАРС (на 77,2 %, $p < 0,01$), що згідно із даними кореляційного аналізу негативно позначається на психоемоційному стані пацієнтів, посилюється зі збільшенням віку, тривалості перебігу ХП і призводить до поглиблення екзокринної недостатності підшлункової залози.

2. Доведено, що у пацієнтів із ХП наявна схильність до симпатикотонії, що підтверджується достовірним зростанням амплітуди моди (у 1,42 раза стосовно контролю, $p < 0,01$), індексу напруження (у 1,87 раза, $p < 0,01$), співвідношення LF/HF (у 1,40 раза, $p < 0,01$), тенденцією до зменшення варіаційного розмаху (на 6,1 %). Динаміка індексу Кердо та кореляції A_{Mo} , ІН з тривалістю перебігу ХП свідчать про компенсаторну активацію симпатичного відділу АНС із хронізацією захворювання. Переважання

патологічних реакцій гемодинаміки на проведення кліноортостатичної проби (при нормі у 22 % обстежених) та асимпатикотонічна вегетативна реактивність за даними ВСР вказують на виснаження компенсаторних механізмів регуляції вегетативного тону у пацієнтів із ХП (підтверджується зворотною кореляцією між значенням шкали Вейна із тривалістю перебігу ХП ($r=-0,300$, $p<0,01$)).

3. Констатовано достовірний вплив вегетативних і психосоматичних порушень на клінічний перебіг ХП (на основі встановлених взаємозв'язків сумарного показника шкали GSRS із значенням шкали Вейна ($r=0,349$, $p<0,01$), параметрами психологічного здоров'я за SF-36 ($r=-0,551$, $p<0,01$), реактивної ($r=0,469$, $p<0,01$) та особистісної тривожності ($r=0,558$, $p<0,01$), нейротизму ($r=0,460$, $p<0,01$), тривоги та депресії за HADS ($r=0,596$ та $r=0,575$, $p<0,01$). Наявність дисфункції АНС у пацієнтів з ХП супроводжувалась порушеннями обміну речовин: анемією легкого ступеня у 15 % обстежених та середнього ступеня тяжкості – у 4 %, гіпопротеїнемію у 8 % та тенденцією до зниження рівня білку у 15 % відповідно, гіперглікемією у 31 % та гіперхолестеринемією у 47 % пацієнтів. Зниження функціональних резервів та адаптаційного потенціалу у пацієнтів з ХП за ВСР призводить до поглиблення трофологічної недостатності (кореляції рівня гемоглобіну та білку з ТР ($r=0,235$, $p<0,05$, $r=0,341$, $p<0,01$) та ПАРС ($r=-0,273$, $p<0,01$, $r=-0,234$, $p<0,05$, холестерину з ТР та ІН ($r=-0,199$, $r=0,207$, $p<0,05$)). Кореляції маркерних показників інтоксикації із ТР, ПАРС, значенням шкали Вейна свідчать про впливовість дисбалансу АНС на порушення метаболічних процесів. Встановлено, що екзокринна недостатність ПЗ при ХП (за вмістом фекальної α -еластази) поглиблюється із посиленням симпатикотонії (за ІН) ($r=-0,283$, $p<0,01$).

4. Доведено тяжчий клінічний перебіг ХП пацієнтів із підвищеною масою тіла у порівнянні із такими із нормальною масою (за нижчим вмістом фекальної α -еластази на 21,6 %, $p<0,01$, вищим сумарним балом копрограми

– на 23,7 %, $p < 0,01$ та рівнем маркерних показників ендотоксикозу і запалення (за СП-254 – на 17,5 %, СП-280 – на 21,8 %, ЦК – на 10,2 %, $p < 0,01$, ЛП Кальф-Каліфа – на 30,1 %), більш вираженим зниженням функціональних резервів за загальною потужністю спектру (на 15,3 %, $p < 0,05$); більш частим підвищенням вмістів глюкози до стану предіабету і ЦД 2 типу і холестерину – до стану гіперхолестеринемії). Для осіб з ХП зі зниженою масою тіла характерні найтяжчі порушення екзокринної функції ПЗ (за рівнем фекальної α -еластази і сумарним балом копрограми), найнижчий рівень функціональних резервів за ТР, найбільш значні порушення адаптаційних процесів за показником ПАРС і схильність до симпатикотонії за LF/HF, а також більш виражений ендотоксикоз у порівнянні з особами з нормальною масою тіла (за СП-254 на 16,9 %, СП-280 на 21,0 %, ЦК на 13,7 %, $p < 0,01$). У пацієнтів із ХП із підвищеним і зниженим ІМТ констатували переважання гуморально-метаболичного (за абсолютними значеннями VLF) і зменшення частки нервового компоненту (за абсолютними та відсотковими показниками LF, HF) ВСР, а також більш виражені психоемоційні та вегетативні порушення за шкалою Вейна і параметрами психоемоційного стану пацієнтів стосовно таких із нормальною масою тіла.

5. Доведено наявність при ХП поза загостренням хронічного малоактивного запального процесу (за незначним зсувом лейкоцитарної формули вліво, що супроводжувалось вищим рівнем паличкоядерних нейтрофілів, ШОЕ, нижчим вмістом еозинофілів ($p < 0,01$) і лімфоцитів ($p < 0,05$) відносно контролю, більш високим вмістом у крові маркерів ендотоксикозу (СП-254 – на 41,9 %, СП-280 – на 54,3 %, ЦК – на 67,1 % відповідно)); за ЛП Кальф-Каліфа у 37 % обстежених виявлено СЕІ легкого, а у 29 % – середнього ступеня тяжкості; встановлено переважання неспецифічної захисної реакції орієнтування у 38 % у пацієнтів, а несприятливі захисні реакції – у 26 %. Все це стало обґрунтуванням

доцільності посилення протокольного лікування введенням засобів, які б оптимізували завершення запалення як захисної реакції організму.

6. Доведено доцільність додаткового використання у протокольній терапії ХП із супутньою вегетативною дисфункцією вегетостабілізуючого засобу гінко білоба і курсу БРТ: відновлено нормотонію за показниками ВСР, покращено реакцію на ортостаз при використанні мемопланту і нормалізовано – при додатковому приєднанні курсу БРТ; досягнуто зростання адаптаційного потенціалу, функціональних резервів за ТР і покращення вегетативної регуляції за відсотковим складом спектру ВСР – в обидвох групах. Це сприяло більш значній позитивній динаміці клінічного перебігу ХП за значеннями шкал опитувальника GSRS стосовно таких під впливом ЗПЛ: в середньому сумарна динаміка за опитувальником склала 22,2 % в першій групі, 39,9 % – в другій і 50,9 % – в третій, досягнуто більш значне покращення як фізичного, так і психологічного компоненту якості життя за SF-36: фізичний компонент зріс на 15,96 % у першій групі, 37,59 % – в другій та на 60,60 % – в третій групі, психологічний – на 23,78 %, 53,78 % та 86,94 % відповідно. Відбулась більш ефективна корекція психоемоційних порушень за опитувальниками Спілбергера-Ханіна, Айзенка та HADS: у першій групі РТ та ОТ знизились на 13,21 % та 11,45 % відповідно, нейротизм – на 19,61 %, тривога змінилась до субклінічної (на 16,36 %), депресія – на 7,06 %, у групі ЗПЛ та мемоплант: РТ, ОТ та нейротизм зменшились до нижньої межі помірного рівня на 23,58 %, 19,36 % та 33,21 % відповідно, тривога та депресія – до нормального рівня (на 25,52 % та 16,20 %). Додаткове включення курсу БРТ сприяло зниженню ОТ до нижньої межі помірного рівня, нормалізації РТ, нейротизму, тривоги та депресії, показники зменшилась на 29,09 %, 34,36 %, 46,52 %, 39,06 % та 28,33 % відповідно. Включення до ЗПЛ мемопланту супроводжувалось тенденцією до більш значного зростання рівня фекальної α -еластази у порівнянні із ЗПЛ ($177,18 \pm 5,06$ та $164,85 \pm 4,97$ відповідно), більш вираженою динамікою

індикаторних показників CEI ($p < 0,05$ щодо ЦК та $p < 0,01$ щодо СП-254 і СП-280). Додатковий курс БРТ ще більше посилив ефективність лікування, що проявлялось у достовірно вищому рівні α -еластази відносно групи ЗПЛ ($p < 0,01$), більш дієвому зниженні ендотоксикозу ($p < 0,001$), а також покращенні параметрів трофологічного статусу.

7. Доведено за результатами річного моніторингу стану пацієнтів із ХП із вегетативною дисфункцією, що комплексне відновне лікування з включенням препарату гінкго білоби сприяло зменшенню кількості загострень на 17,76 %, госпіталізацій на 5,11 %, скоротило середню тривалість госпіталізації на 10,00 %, $p < 0,05$, а при додатковому приєднанні курсу БРТ названі показники зменшились відповідно на 37,50 %, 12,00 % та 33,80 %, $p < 0,01$. Приєднання до лікування вегетостабілізуючого препарату гінкго білоби і особливо курсу БРТ сприяло позитивній динаміці вегетативних порушень, що супроводжувалось зменшенням гастроентерологічних скарг за GSRS (сумарна оцінка знизилась відповідно на 8,67 % і на 7,50 %, $p < 0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення наявності супутньої дисфункції автономної нервової системи пацієнтам із хронічним панкреатитом рекомендовано визначати показники варіабельності серцевого ритму, індекс Кердо, виконати активну кліноортостатичну пробу з метою подальшого формування раціонального та ефективного комплексного лікування.

2. Рекомендовано включення до протокольного лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом поза загостренням та супутньою дисфункцією автономної нервової системи препарату гінкго білоби (мемоплант) по 1 таблетці 3 рази на добу під час їжі, запиваючи половиною склянки води, курсом один місяць, із метою вегетостабілізуючого, антиоксидантного, протизапального та імунотропного ефектів, що патогенетично обґрунтовує доцільність його застосування.

3. Для пацієнтів із вираженою вегетативною дисфункцією (значне зниження функціональних резервів) та екзокринною недостатністю підшлункової залози доцільно включення до попередньої лікувальної програми курсу біорегуляційної терапії (траумель С, момордика композитум, ньюрексан) за запропонованою авторською методикою: траумель С по 1 ампулі 2,2 мл внутрішньом'язово через день №10, момордика композитум по 1 ампулі 2,2 мл внутрішньом'язово 2 рази на тиждень №10, ньюрексан по 1 таб. 3 рази на добу, курсом один місяць із метою гармонізації стану автономної нервової системи, оптимізації запалення, корекції функціональної недостатності підшлункової залози і порушень трофологічного статусу.

4. Для закріплення ефекту лікування рекомендовано повторити курс вегетостабілізуючого препарату гінкго білоби (мемоплант) та курсу біорегуляційної терапії (протягом одного місяця) через півроку після закінчення терапії у складі реабілітації пацієнтів з ХП та дисфункцією АНС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабінець ЛС. Європейський клінічний протокол (Фінляндія) при гострому і хронічному панкреатиті: основні положення в практиці первинної медичної допомоги і підготовці сімейного лікаря. Здоров'я України 21 сторіччя. 2019;8(453):16-7.
2. Бабінець ЛС, Гулій МА, Лерман НГ. Клініко-патогенетичне обґрунтування дієвості біорегуляційного препарату траумель С у лікуванні та профілактиці ускладнень гострих респіраторних інфекцій. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;3:32-44.
3. Бабінець ЛС, Кицай КЮ. Хронічний біліарний панкреатит: етіологічні аспекти, патогенетичні механізми. Здоров'я України. 2015;3(37):44-6.
4. Бабінець ЛС, Кицай КЮ, Назарчук НВ. Структурний стан підшлункової залози та параметри копрограми в оцінці хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії. Лікарська справа. 2014;11:82-4.
5. Бабінець ЛС, Палихата МВ, Сасик ГМ. Можливості комплексної реабілітації хронічного панкреатиту на етапі первинної медичної допомоги (огляд літератури). Вестник Клуба панкреатологов. 2018;2:4-11.
6. Бабінець ЛС, Пінкевич ЗЯ. Клініко-патогенетичне обґрунтування впливу тютюнопаління на клінічний перебіг хронічного панкреатиту. Здоров'я України. 2013;4:46-8.
7. Бабінець ЛС, Сабат ЗІ. Динаміка стану якості життя при хронічному панкреатиті з вегетативною дисфункцією під впливом препарату гінкго білоба. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної і експериментальної медицини; 2020 Чер 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 6.
8. Бабінець ЛС, Сабат ЗІ. Застосування індексу Кердо та кліно-ортостатичної проби для оцінки стану вегетативної нервової системи у

пацієнтів з хронічним панкреатитом. В: Матюха ЛФ, редактор. Збірн. праць наук. практ. конф. з міжнар. участю Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів; 2019 Груд 5-6; Київ. Київ: Видавництво Ліра-К; 2015, с. 9-11.

9. Бабінець ЛС, Сабат ЗІ. Можливості вивчення вегетативного статусу при хронічному панкреатиті в амбулаторній практиці і науці. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;1:17-22.

10. Бабінець ЛС, Шевченко НО. Актуальність вікового аспекту клінічного перебігу і ведення хворих на хронічний панкреатит. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;4:5-11.

11. Бабунц ІВ, Мириджанян ЄМ, Машаєх ЮА. Азбука аналізу варіабельності серцевого ритма. Ставрополь: Принт-мастер; 2002. 111 с.

12. Бачинська НЮ, Рожелюк ІФ, Холін ВО, Демченко ОВ, Шулькевич АА. Застосування екстракту гінкго білоба у хворих похилого віку із синдромом помірних когнітивних порушень. The Journal of Neuroscience. 2015;3(2):13-20.

13. Бедлінський ВО. Роль нейробіологічних та імунологічних механізмів розвитку депресії. НейроNews.2017;3(87):8-10.

14. Бондаренко ОО. Вплив антигомотоксичної терапії на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний панкреатит на тлі ожиріння. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2011;2:230-45.

15. Бурчинский СГ. Возможности препаратов гинкго билобы в стратегии фармакотерапии сосудистой деменции. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;6(76):131-6.

16. Бурчинский СГ. Возможности препаратов гинкго при психосоматической патологии. Міжнар. неврологіч. журнал. 2011;5(43):9-14.

17. Бурчинский СГ. Препараты гинкго в современной стратегии нейропротекции: возможности и перспективы. Український вісник психоневрології. 2011;19,2(67):109-15.

18. Бурчинський СГ. Фармакопрофілактика когнитивних расстройств: возможности препаратов гинкго. Междунар. неврол. журн. 2014;5(67):117-22.

19. Буц АР, Попович СВ. Лімфодренаж – основа біорегуляційного підходу в терапії дитячих захворювань. Здоров'я дитини. 2016;5(73):99-104.

20. Вакуленко ЛА. Траумель С: патогенетические биорегуляционные возможности в неврологии. НейроNews. 2016;6:64-6.

21. Вдовиченко ВІ, Демидова АЛ, Ступар ТГ, Аксентійчук МІ. Підготовка до ультразвукової діагностики хронічного панкреатиту. Сучасна гастроентерологія. 2012;6(68):54-7.

22. Вейн АМ. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.: Мед. информ. Агентство; 2003. 752 с.

23. Величко ОН, Дацок ОМ. Анализ динамики вариабельности ритма сердца при длительном мониторинговании. Радиотехника. 2017;188:79-85.

24. Винниченко ЛБ, Мелеховець ОК, Болотнікова НВ. Використання антигомотоксичних препаратів у комплексній терапії хронічних панкреатитів. Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина. 2011;40:72-5.

25. Галабіцька ІМ, Бабінець ЛС. Комплексна біорегуляційна терапія у відновному лікуванні пацієнтів з остеоартрозом на тлі екзокринної недостатності підшлункової залози біліарного генезу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;2:58-63.

26. Годлевський АІ, Саволюк СІ. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих. Вінниця: Нова книга; 2015. 233 с.

27. Грищенко ЕБ. Роль антигомотоксических препаратов в комплексном лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. Consilium Medicum. 2016;18(8):37-41.

28. Губергриц НБ. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: этиопатогенетические варианты и лечение. Сучасна гастроентерологія. 2013;3(13):24-32.

29. Губергриц НБ, Зыкова ЕС. Особенности вегетативной регуляции у больных с хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом по результатам частотного анализа variability ритма сердца. Гастроентерологія. 2013;49(3):109-12.

30. Губергриц НБ, Зубов АД, Фоменко ПГ, Клочков АЕ. К вопросу о стрессовом панкреатите. Вестн. клуба панкреатологов. 2015;1(26):22-5.

31. Губергриц ГБ, Колкіна ВЯ, Крюк МО, Кабанець НС. Вплив антигомотоксичних засобів на динаміку результатів сонографії та ультразвукової гістографії підшлункової залози в процесі амбулаторного лікування хронічного панкреатиту на тлі хронічного бронхіту. Український Журнал Хірургії. 2009;2:46-8.

32. Демидас ОВ, Ткаченко ОВ. Клінічні характеристики стану вегетативної нервової системи та їх кореляційні взаємозв'язки з психометричними показниками у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії. Український медичний часопис. 2022;4(150):1-4.

33. Демченко АВ. Фітотерапія психоемоційних розладів у хворих на вегетативну дисфункцію. Вісник проблем біології і медицини. 2016;4(1):25-9.

34. Джарбусынова ББ. Психосоматические аспекты в гастроэнтерологии. Вестник КазНМУ. 2014;4:112-8.

35. Дубина ВО, Силенко БЮ, Силенко ГМ. Удосконалення комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014;14,4(48):277-81.

36. Ждан ВМ, Кайдашев ІП, Невоїт ГВ. Психосоматичні розлади в практиці лікаря-інтерніста: навчально-методичний посібник. Полтава: Вік принт; 2011. 342 с.

37. Журавльова ЛВ. Методичні вказівки для самостійної роботи з дисципліни «Внутрішня медицина (в тому числі з ендокринологією) студенти 4 курсу І, ІІ, ІІІ медичних факультетів, V та VI факультетів по підготовці іноземних студентів. Харків: ХНМУ; 2016. 26 с.

38. Журавлева МВ, Фирсова ІВ, Воробьев АА. Оценка терапевтической эффективности лечения больных хроническим пародонтитом путем включения в комплексную терапию тромбоцитарной аутоплазмы (Плазмолифтинг) в сочетании с препаратом «Траумель С». Символ науки. 2016;4(4):95-9.

39. Заваденко НН, Нестеровский ЮЕ. Клинические проявления и лечение синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков. Педиатрия. 2012;91(2):92-101.

40. Карасевич НВ. Вазопротекторы в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона. Междунар. неврол. журн. 2014;2:130-5.

41. Катеренчук ІП, Мартынюк АА, Попович СВ. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (остеохондроз, грыжи), боль в пояснице: патогенетические биорегуляционные возможности применения discus compositum, Traumeel S, Zeel T. Journal of Physical Rehabilitation and Sports Medicine. 2019;1:31-43.

42. Киргизова О, Панченко Д. Патогенетические механизмы биорегуляционной терапии и рефлексотерапии. Врач. 2017;5:32-5.

43. Кітура ОЄ. Вплив лікування на якість життя хворих на хронічний панкреатит. Вісник проблем біології і медицини. 2013;3(1):100-3.

44. Кітура ОЄ, Потяженко ММ, Невоїт ГВ, Соколюк НЛ, Величко ЄО. Оцінка якості життя та психоемоційного статусу у хворих на хронічний

панкреатит. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;2(30):57-9.

45. Коваль НМ, Павелко НМ, Павелко ІЙ. Доцільність застосування лейкоцитарних індексів для експрес-оцінки імунного статусу пацієнтів у практиці сімейного лікаря. Семейная медицина. 2013;6(50):72-4.

46. Коган БМ, Хазиєва ТИ. Особенности эмоциональной сферы при нарушениях пищевого поведения и избыточной массы тела у подростков. Системная психология и социология. 2016;4:60-5.

47. Коротько ГФ. Возвратное торможение панкреатической секреции. Вестн. клуба панкреатологов. 2013;4:5-13.

48. Кривченко ВІ, Гріненко ТЮ, Качан ІС. Якість життя як ефективний об'єктивний критерій діагностики та лікування у сучасній медицині. Запорожский медицинский журнал. 2011;13(6):91-6.

49. Кузнецова СМ, Кузнецов ВВ, Шульженко ВВ. Применение экстракта гинкго билоба в системе реабилитации больных, перенесших инсульт. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;5:111-4.

50. Кутова НВ. Порівняльний аналіз депресивних і тривожних станів у пацієнтів з хронічним панкреатитом біліарної та алкогольної етіології. Український вісник психоневрології. 2015;23(2):56-60.

51. Кутура М, Левченко В. Психовегетативний синдром як клінічна маніфестація розладів адаптації у студентів-медиків старших курсів. EUMJ. 2022;10(4):342-50.

52. Леженко ГО, Пашкова ОЄ. Вегетативні дисфункції у дітей. Патогенез, діагностика і терапевтична тактика. Дитячий лікар. 2011;4:20-32.

53. Лембрик ІС. Функціональний стан вегетативної нервової системи в дітей із функціональною та органічною патологією підшлункової залози. Здоров'я дитини. 2011;5(32). Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/25763>

54. Лембрик ІС. Характер перебігу патології підшлункової залози у молодшому шкільному віці. Здоров'я дитини. 2011;1(28). Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/17608>
55. Линева ОІ. Возможности биорегуляционной терапии в гинекологической практике (обзор литературы). Гинекология. 2016;18(6):36-42.
56. Майданник ВГ, Сміян ОІ, Бинда ТП, Савельєва-Кулик НО. Вегетативні дисфункції у дітей. Суми: Сумський державний університет; 2014. 186 с.
57. Майкова ТВ, Зигало ЕВ. Особливості вегетативної регуляції у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника з анемічним синдромом. Гастроентерологія. 2013;1(47):85-9.
58. Малярська НВ. Вегетативні симптоми – психосоматичні розлади. Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences. 2015;III(7), 58:21-3.
59. Манжалій ЕГ. Проблемні питання діагностики та лікування хронічного панкреатиту. Сучасна гастроентерологія. 2013;1(69):122-8.
60. Марушко ЮВ, Гишак ТВ. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів. Здоров'я України. 2015;2:45-6.
61. Матолич УД. Діагностичне значення гематологічних індексів при флегмонах щелепно-лицевої ділянки та шиї. Науковий вісник Ужгородського університету. 2016;1(53):108-10.
62. Медвідь П, Бабінець ЛС, Герасимець П. Стан адаптаційних механізмів при поєднанні гіпертонічної хвороби з хронічним панкреатитом. Лікарська справа. 2017;18(3-4):75-8.
63. Мельникова СВ. Вегетативный индекс Кердо: Индекс для оценки вегетативного тонуса, вычисляемый из данных кровообращения. Спортивная медицина (Україна). 2009;1-2:33-44.

64. Мищенко Н. Сахарный диабет как психосоматическое заболевание: скрытые проблемы и возможности. Здоров'я України. Психологічні бесіди. 2015;2(30):15.

65. Мищенко ТС, Мищенко ВН, Здесенко ІВ. Лікування хворих з дисциркуляторною енцефалопатією на фоні метаболічного синдрому. Журнал Український вісник психоневрології. 2019;1(98):14-9.

66. Мищенко ТС, Мищенко ВН, Лапшина ІА. Оптимизация терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией. Український вісник психоневрології. 2015; 23(1):37-41.

67. Мищенко ТС, Мищенко ВН, Лапшина ІА. Применение экстракта гинкго билобы в лечении пациентов с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;5(75):130-4.

68. Мосолов СН. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). Журнал неврологии и психиатрии. 2012;11(2):29-40.

69. Мюллер-Лобниц К, Гетель Д. Клиническая эффективность комплексного гомеопатического препарата Траумель С и его компонентов. Биологическая медицина. 2013;1:13-27.

70. Омельченко ОЄ. Біохімічні механізми типу реагування та індивідуальної стресостійкості організму. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2009;9,2(26):101-5.

71. Орос ММ, Орос СВ, Смоланка ВІ, Іваньо ТВ. Депресія та інсомнія: виявлення причинно-наслідкових зв'язків з метою вибору тактики лікування. Міжнародний неврологічний журнал. 2017;7(93):63-7.

72. Павловський СА. Вплив циркадних ритмів на диспептичні прояви хронічного холециститу, асоційованого з соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи. Biomedical and biosocial anthropology. 2015;25:110-3.

73. Палій ІГ, Заїка СВ, Вихристюк ГІ. Стрес як фактор виникнення розповсюджених терапевтичних захворювань та шляхи його оптимальної корекції. Ліки України. 2009;7(133):65-70.

74. Палій ІГ, Заїка СВ, Миршук НМ, Чернова ІВ. Психосоматичні порушення у хворих із патологією шлунковокишкового тракту: особливості клінічного перебігу та підходів до лікування. Практикуючий лікар. 2014;2:49-56.

75. Пасієшвілі ТМ. Вегетативна реактивність та вегетативне забезпечення при різних варіантах гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у молодих пацієнтів з автоімунним запаленням. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20,1(69):115-9.

76. Пашкова ОЄ, Шиш АВ. Стан вегетативної регуляції серцевого ритму та особливості адаптаційних резервів у дітей, хворих на бронхіальну астму. Запорозький медичний журнал. 2011;13(4):124-6.

77. Перетятко ЛГ, Тесленко ММ. Психосоматичні розлади: сучасний стан проблеми. Психологія і особистість. 2017;2(12):137-47.

78. Петраш МД, Гребенников ВА. Особенности вегетативной регуляции при воздействии повседневных стрессоров: возрастно-половой аспект. Мир науки. Педагогика и психология. 2018;6(6):1-15.

79. Пизова НВ. Безопасность терапии EGb 761 у коморбидных пациентов. Медицинский совет. 2019;1:19-23.

80. Пилипович А. Биорегуляционный препарат Траумель С при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Врач. 2018;29(2):88.

81. Пилипович АА. Эффективность препарата Траумель® С с точки зрения доказательной медицины. Consilium Medicum. 2017;19(2):157-62.

82. Пилипович АА. Хроническая боль при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: применение антигомотоксических препаратов. Consilium Medicum. 2016;18(9):128-32.

83. Попович СВ. Траумель С-биорегуляционный подход в терапии воспаления в практике семейного врача. Новости медицины и фармации. 2015;4:8-9.

84. Попович СВ, Иванушко ОВ. Траумель С: биорегуляционный подход к противоболевой терапии заболеваний позвоночника и суставов. Практична медицина. 2016;3(23):51-6.

85. Потяженко ММ, Китюра ОВ, Невойт АВ, Соколов НЛ, Настройка ТВ. Влияние лечения на уровень тревожности больных хроническим панкреатитом. Web of Scholar. 2018 Feb;2(20):43-6.

86. Приходько ВЮ, Мікропуло ІР, Олійник МВ, Кононенко ЕА, Морєва ДЮ, Гоголь ОВ, та ін. Соматоформні розлади в практиці сімейного лікаря. Медичні перспективи. 2013;18(4):15-23.

87. Пронин СВ, Егорова ЛС, Чухрова МГ, Гребенкина ИГ. Соматоформные расстройства у пациентов с хроническим некалькулезным холециститом. Мир науки, культуры, образования. 2013;3(40):388-91.

88. Радченко ОМ, Федик ОВ, Гута РР. Гематологічні індекси у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019;19.3(67):71-4.

89. Редьква ОВ, Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Ад'ювантні можливості комплексної корекції функцій підшлункової залози при цукровому діабеті 2 типу у коморбідності з хронічним панкреатитом. В: Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2020 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 25.

90. Реміняк ЮК. Особливості ураження нервової системи на тлі патології шлунково-кишкового тракту: метод. вказ. до практ. заняття та самост. роботи слухачів циклу тематичного удосконалення «Актуальні питання соматоневрології». Харків: ХНМУ; 2020. 16 с.

91. Рогачев ИИ, Басинский АС. Оценка эффективности препарата Витрум Мемори в лечении глаукомной оптической нейропатии. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2013;13(1):24-5.

92. Рудик ЮС, Чернишов ВА. Стрес як фактор ризику серцево-судинних захворювань: нові можливості фітофармакотерапії в корекції психоемоційних розладів. Рациональна фармакотерапія. 2019;1-2(50-51):20-23.

93. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив вегетативної дисфункції на зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози при хронічному панкреатиті. Гастроентерологія. 2022;56(4):13-9.

94. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив ендотоксикозу на вегетативний статус пацієнтів з хронічним панкреатитом. Здоров'я суспільства. 2021;10(3):77-82.

95. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив препарату гінкго білоби та біорегуляційної терапії на психо-емоційний стан пацієнтів з хронічним панкреатитом. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 Чер 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 43-44.

96. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55.

97. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Ефективність біорегуляційної терапії при хронічному панкреатиті із супутньою вегетативною дисфункцією. В: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2020 Жов 8-9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 50-51.

98. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Ефективність комплексної корекції ендотоксикозу при хронічному панкреатиті у ході відновного лікування. Сімейна медицина. 2022;4(102):47-51.

99. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Інформативність гематологічних індексів при хронічному панкреатиті. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференція Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 Чер 9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022, с. 29-30.

100. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Інформативність міжнародних опитувальників при вегетативній дисфункції на тлі хронічного панкреатиту. In: Siebenberg L, editor. 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. 285-8.

101. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Оцінка впливу вегетативного статусу при хронічному панкреатиті на загальноклінічні параметри обміну речовин. В: Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 37.

102. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Оцінка ефективності комбінації біорегуляційної терапії та вегетотропного препарату гінкго білоби при хронічному панкреатиті. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю VIII наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології; 2020 Лис 26-27; Дніпро. Дніпро: Заславський; 2020, 54(4), с. 112.

103. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Психо-емоційний стан пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи. In: Holdenblat M, editor. Sectoral research XXI: characteristics and features: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the III International Scientific and Theoretical Conference. 2022 Apr 22; Chicago. Chicago, USA; 2022, 3, с. 84-88. DOI:10.36074/scientia-22.04.2022

104. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС, Редьква ОВ. Настороженість щодо екзокринної недостатності підшлункової залози у коморбідних пацієнтів з диспепсичними і тривожними розладами. В: М'ясоєдов ВВ, Бабак ОЯ, редактори. Збірник тез та постерних робіт Актуальні питання діагностики та

лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку; 2020 Бер-Трав; Харків. Харків: ХНМУ; 2020, с. 64-6.

105. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Стан параметрів варіабельності серцевого ритму пацієнтів із хронічним панкреатитом в залежності від індексу маси тіла. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2022;3:83-8.

106. Сенаторова АС, Омельченко ЕВ. Поджелудочная железа и энзимология в педиатрии. Вестник Клуба панкреатологов. 2014;1(22):18-23.

107. Симоненко ГГ. Використання ері у комплексній оцінці нейропсихологічного статусу студентів. Міжнародний медичний журнал. 2016;2:64-69.

108. Смит Альта. Биорегуляционная медицина: практические аспекты . Фармация. 2017;66(1):42-7.

109. Смит Альта. Теоретические аспекты биорегуляционной медицины. Фармация. 2016;63(8):53-6.

110. Сміян ОІ, Мошчич ОП, Бинда ТП, Дичко ММ. Ефективність використання Траумелю С у комплексному лікуванні гострого синуситу у дітей. Здоровье ребенка. 2016;4(72):57-62.

111. Сміян ОІ, Мошчич ОП, Бинда ТП, Дичко ММ. Ефективність використання Траумелю С у комплексному лікуванні гострого бронхіту у дітей. Современная педиатрия. 2016;7(79):42-6.

112. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН. Эффективность Танакана в лечении когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга. Врач. 2012;12:50-7.

113. Спіріна ІД, Шевченко ЮМ, Шорніков АВ. Соціально-демографічні фактори ризику розвитку психогенних тривожно-депресивних розладів у хворих на панкреатит. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2019;1(28):48-52.

114. Степанов ЮМ, Зигало ЕВ. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів і стресостійкості в

гастроентерологічних хворих (використання новітніх технологій PRECISE-діагностики). Гастроентерологія. 2020;2:113-23.

115. Тириков ИВ. Опыт клинического использования экстракта гинкго билоба в комплексной терапии диабетической полинейропатии. Acta Biomedica Scientifica. 2011;3(79):118-9.

116. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 10.09.2014 № 638; 2014. 34 с.

117. Фера ОВ, Костенко ЄЯ, Фера МО, Мельник ВС, Криванич ВМ, Мельник СВ. Особливості формування прикусу в осіб віком від 6 до 12 років залежно від характеру харчування. Лікарська справа. 2017;5-6(1143):125-9.

118. Флюнт ІС, Тимочко ОБ, Гривнак РФ та ін. Зв'язки показника активності регуляторних систем Баєвського з параметрами варіабельності серцевого ритму. Медична гідрологія та реабілітація. 2011;9(2):1-7.

119. Фрадинська А. Стрес як чинник психосоматичних захворювань людини. Збірник наукових праць Національної академії Державної прикордонної служби України. Серія: Психологічні науки. 2016;1(3):229-239.

120. Хазелен Р. Лекарственный препарат Траумель С: интегративный обзор доказательств эффективности. Врач. 2017;3:47-51.

121. Хаустова ОО. Психосоматичний підхід до порушень вегетативної нервової системи у загальній лікарській практиці. Нейронews. 2016;2(1):34-9.

122. Хаустова ОО. Сучасна психосоматична практика: діагностичні критерії. Здоров'я України. 2020;4(473):6-7.

123. Христинич ТМ, Гонцарюк ДО. Диференційна діагностика абдомінального больового синдрому при хронічному панкреатиті. Здоров'я України. 2018;1(47):57-9.

124. Чабан ОС, Хаустова ОО. Тривога у пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями: субклінічні та психосоматичні ознаки, діагностика, терапія. *НейроNews*. 2020;3(114):38-44.
125. Чапала ТВ, Илич М. Исследование социально-психологических характеристик и тревожности у пациентов гастроэнтерологического профиля (на примере хронического панкреатита). *Вектор науки ТГУ. Серия: Педагогика, психология*. 2019;4(39):58-64.
126. Шамугия БК, Тимошков МВ. Возможности препарата Траумель С в терапии воспаления. *Мистецтво лікування*. 2013;2-3 (98-99):44-9.
127. Шевченко НО, Бабінець ЛС. Ефективність протизапальної та метаболічної біорегуляції у комплексній терапії хронічного панкреатиту на тлі запальних змін органів гастродуоденальної зони. *Вісник клубу панкреатологів*. 2020:59-63.
128. Шевченко ЮМ. Якість життя у пацієнтів з непсихотичними психічними розладами, які хворіють на гострий та хронічний панкреатит. *Медичні перспективи*. 2015;20(1):85-91.
129. Юрьева ЛН, Шевченко ЮН. Реабилитация больных панкреатитом с непсихотическими психическими расстройствами. *Scientific Journal «ScienceRise»*. 2015;5/4(10):41-7.
130. Achete de Souza G, de Marqui SV, Matias JN, Guiguer EL, Barbalho SM. Effects of Ginkgo biloba on Diseases Related to Oxidative Stress. *Planta Med*. 2020 Apr;86(6):376-86.
131. Ahmed A, Deep A, Kothari DJ, Sheth SG. Bone disease in chronic pancreatitis. *World J Clin Cases*. 2020 May 6;8(9):1574-9.
132. Alvares GA, Quintana DS, Hickie IB, Guastella AJ. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2016 Mar;41(2):89-104.

133. Amieva H, Meillon C, Helmer C, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Ginkgo biloba extract and long term cognitive decline: a 20 years follow up population based study. *PLoS One*. 2013;8(1):527-55.
134. Babinets LS, Halabitska IM, Borovyk IO, Redkva OV, Sasyk HM. The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis. *Wiad Lek*. 2020;73(10):2238-40.
135. Babinets LS, Sabat ZI, Salamadze OO, Onufryk ZY. Comparative analysis of complex programs of renewal treatment of patients with chronic pancreatitis. *Acta balneologica*. 2023;1(173):36-40.
136. Balliet WE, Edwards-Hampton S, Borckardt JJ, Morgan K, Adams D, Owczarski S, et al. Depressive Symptoms, Pain, and Quality of Life among Patients with Nonalcohol-Related Chronic Pancreatitis. *Pain research and treatment*. 2012 Nov 27;2012:978646.
137. Barry K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*. 2018 Mar 15;97(6):385-93.
138. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *The Lancet*. 2020 Aug;396(10249):499-512.
139. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011 Apr;377(9772):1184-97.
140. Bouwense SA, Ahmed Ali U, Ten Broek RP, Issa Y, van Eijck CH, Wilder-Smith OH, et al. Altered central pain processing after pancreatic surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 2013 Dec;100(13):1797-804.
141. Bouwense SA, Olesen SS, Drewer AM, Frøkjær JB, van Goor H, Wilder-Smith OH. Is altered central pain processing related to disease stage in chronic pancreatitis patients with pain? An exploratory study. *PloS One*. 2013 Feb 6;8(2):e55460.
142. Buscher HC, Lenders JW, Wilder-Smith OH, Sweep CG, van Goor H. Bilateral thoracoscopic splanchnicectomy for pain in patients with chronic

pancreatitis impairs adrenomedullary but not noradrenergic sympathetic function. *Surg Endosc.* 2012 Aug;26(8):2183-8.

143. Buscher HC, van Goor H, Sweep CG, Lenders JW, Wilder-Smith OH. Increased sympathetic activity in chronic pancreatitis patients is associated with hyperalgesia. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2010 Dec;24(4):362-6.

144. Campagnola P, de Pretis N, Zorzi A, Caldart F, Frulloni L. Chronic pancreatitis and nutritional support. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2023 F:101823. DOI:10.1016/j.bpg.2023.101823

145. Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al.; North American Pancreatitis Study Group. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Mar;9(3):266-73; quiz e27.

146. Das R, Deshmukh J, Asif K, Sindhura H, Devarathanamma MV, Jyothi L. Comparative evaluation of analgesic and anti-inflammatory efficacy of ibuprofen and traumeel after periodontal flap surgery: A randomized triple-blind clinical trial. *J Indian Soc Periodontol.* 2019 Nov;23(6):549-53.

147. De la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Sendra N, Iglesias-Garcia J, López-López A, Nieto L, Domínguez-Muñoz JE. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Sep;52(8):e63-e72.

148. Dimpfel W. Effects of Neurexan on Stress-Induced Changes of Spectral EEG Power: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Exploratory Trial in Human Volunteers. *World Journal of Neuroscience.* 2019;9(3):100-12.

149. Doering BK, Wegner A, Hadamitzky M, Engler H, Rief W, Schedlowski M. Effects of Neurexan® in an experimental acute stress setting – An explorative double-blind study in healthy volunteers. *Life Sci.* 2016 Feb 1;146:139-47.

150. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):349-54.
151. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czakó L, Rosendahl J, Löhr JM; HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018 Dec;18(8):847-54.
152. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al.; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017 Sep-Oct;17(5):720-31.
153. Duggan SN. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proceedings of the nutrition society*. Cambridge University Press. 2017;76(4):484-94.
154. Eby GA, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. *Med Hypothesis*. 2010 Apr [cited 2019 Oct 4];74(4): 649-60.
155. Eisvand F., Razavi BM, Hosseinzadeh H. The effects of Ginkgo biloba on metabolic syndrome: A review. *Phytother Res*. 2020 Feb [cited 2019 Nov 11];34(8):1798-811.
156. Gandhi S, de la Fuente J, Murad MH, Majumder S. Chronic Pancreatitis Is a Risk Factor for Pancreatic Cancer, and Incidence Increases With Duration of Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical and translational gastroenterology*. 2022 Mar;13(3):e00463.
157. González de Vega C, Gonzáles J. A randomized, controlled, multicenter study on the effectiveness of Traumeel (ointment and gel) in terms of pain reduction and function improvement compared with diclofenac gel in acute ankle sprain. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (Suppl. 3): SAT0423.

158. González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract.* 2013 Jul 25;67(10):979–89.
159. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020 Apr 2;12(4):988.
160. Grigsby B, Rodriguez-Rilo H, Khan K. Antioxidants and chronic pancreatitis: theory of oxidative stress and trials of antioxidant therapy. *Dig Dis Sci.* 2012 Apr;57(4):835-41.
161. Haas S, Krins S, Knauerhase A, Löhr M. Altered Bone Metabolism and Bone Density in Patients with Chronic Pancreatitis and Pancreatic Exocrine Insufficiency. *JOP.* 2015 31 Jan;16(1):58-62.
162. Han S, Kheder J, Bocelli L, Fahed J, Wachholtz A, Seward G, et al. Smoking cessation in a chronic pancreatitis population. *Pancreas.* 2016 Oct;45(9):1303-8.
163. Harris A, Gross J, Moore N, Do T, Huang A, Gama W, et al. The effects of antioxidants on ocular blood flow in patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2018 Mar;96(2):e237-e241.
164. Hegyi E, Sahin-Tóth M. Genetic risk in chronic pancreatitis: the trypsin-dependent pathway. *Digestive diseases and sciences.* 2017 May;62(7):1692-701.
165. Herrmann L, Vicheva P, Kasties V, Danyeli LV, Szycik GR, Denzel D, et al. fMRI Revealed Reduced Amygdala Activation after Nx4 in Mildly to Moderately Stressed Healthy Volunteers in a Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Sci Rep.* 2020 Mar 2;10(1):3802.
166. Hubner R, van Haselen R, Klein P. Effectiveness of Homeopathic Preparation Neurexan® Compared with that of Commonly used Valerian-Based

Preparations for the Treatment of Nervousness/Restlessness. *The Scientific World Journal*. 2009 Aug 11;9:733-45.

167. Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol*. 2016 Feb;51(2):85-92.

168. Ji H, Zhou X, Wei W, Wu W, Yao S. Ginkgol Biloba extract as an adjunctive treatment for ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(2):e18568.

169. Juel J, Brock C, Olesen SS, Madzak A, Farmer AD, Aziz Q, et al. Acute physiological and electrical accentuation of vagal tone has no effect on pain or gastrointestinal motility in chronic pancreatitis. *Journal of pain research*. 2017 May;10:1347-55.

170. Johnson CD. Quality of life in chronic pancreatitis. *Clinical Pancreatology for Practising Gastroenterologists and Surgeons*. 2021;30:265-72.

171. Kadaj-Lipka R, Lipiński M, Adrych K, Durlík M, Gąsiorowska A, Jarosz M, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations for chronic pancreatitis. Recommendations of the Working Group of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish Pancreas Club. *Gastroenterology Rev*. 2018 Sep 17;13(3):167-81.

172. Kangilbaeva G, Bakhritdinova F, Oralov B, Jurabekova A. Functional and Hemodynamic Efficacy of Non-Proliferative Diabetic Retinopathy Treatment by Endonasal Electrophoresis of Tanakan. *Ophthalmology Research: An International Journal*. 2023;18(1):1-9.

173. Kangilbaeva G, Jurabekova A. Effect of EGb 761 (tanakan) therapy in eyes with nonproliferative diabetic retinopathy. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;12.2: 3019-23.

174. Kargulewicz A, Grzymisławski M. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki z towarzyszącą nadmierną masą ciała oraz

zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej. *Nowiny Lekarskie*. 2012;81(6):664-8.

175. Kellermann AJ, Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2011 May;31(5):490-502.

176. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 Sep;33(5):374-82.

177. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and heart rate variability: a meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investig*. 2018 Mar;15(3):235-45.

178. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nature reviews Disease primers*. 2017 Sep;3(1):1-18.

179. Koo KM, Kim CJ. The effect of the type of physical activity on the perceived stress level in people with activity limitations. *J. Exerc. Rehabil*. 2018 Jun 30;14(3):361-6.

180. Le KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, et al. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes care*. 2011 Feb;34(2):485-90.

181. Lipiński M. Dlaczego nie należy przerywać terapii enzymami trzustkowymi w czasie pandemii COVID-19? *Medycyna factów*. 2020 Cze 30;13,2(47):208-12.

182. Lipiński M, Rydzewska G. Zasady postępowania u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki i niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki w praktyce lekarza POZ. *Gastroenterologia w POZ*. 2018;3:199-203.

183. Li BQ, Liu XY, Mao T, Zheng TH, Zhang P, Zhang Q, et al. The research progress of anti-inflammatory and anti-fibrosis treatment of chronic pancreatitis. *Front Oncol*. 2022 Nov 24;12:1050274.

184. Li Q, Peng J. Sensory nerves and pancreatitis. *Gland Surg.* 2014 Nov; 3(4):284-92.
185. Lozada C, del Rio E, Reitberg D, Smith R, Kahn C, Moskowitz R. A multi-center double-blind, randomized, controlled trial (db-RCT) to evaluate the effectiveness and safety of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections versus IA placebo in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee. *European Journal of Integrative Medicine.* 2014;13(2017):54-63.
186. Maatman TK, Zyromski NJ. Chronic pancreatitis. *Current Problems in Surgery.* 2021 Mar;58(3):100858.
187. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *The Lancet.* 2016 May;387(10031):1957-66.
188. Makhmutova M, Caicedo A. Optical imaging of pancreatic innervation. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12:663022.
189. Maleš Ž, Drvar DL, Duka I, Žužul K. Application of medicinal plants in several dermatovenerological entities. *Acta Pharm.* 2019 Dec;69(4):525-31.
190. Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström 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 Nov-Dec;16(6):988-994.
191. Martinez-Useros J, Li W, Cabeza-Morales M, Garcia-Foncillas J. Oxidative stress: a new target for pancreatic cancer prognosis and treatment. *Journal of Clinical Medicine.* 2017;6(3):29.
192. Masri OA, Chalhoub JM, Sharara AI. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2015 May 7;21(17):5191-209.
193. Min M, Patel B, Han S, Bocelli L, Kheder J, Vaze A, et al. Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: identification, treatment, and consequences. *Pancreas.* 2018 Sep;47(8):1015-8.

194. More MP, Motule AS, Dongare PN, Patinge PA, Jawarkar RD, Bakal RL, et al. Pharmacognosy, phytochemistry, pharmacology and clinical application of Ginkgo biloba. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2021 Aug;16(2):229-40.
195. Mokrowiecka A, Pińkowski D, Małecka-Panas E. Assessment of quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Med Sci Monit*. 2011 Oct;17(10):CR583-8.
196. Nagpal S. Autoimmune pancreatitis. *Geriatric Gastroenterology*. Springer, Cham; 2021, p.1499-1513.
197. Nanda A, Mohapatra BB, Mahapatra AP. Multiple comparison test by Tukey's honestly significant difference (HSD): Do the confident level control type I error. *IJAMS*. 2021;6(1):59-65.
198. Okdahl T, Bertoli D, Brock B, Krogh K, Krag Knop F, Brock C, Drewes AM. Study protocol for a multicentre, randomised, parallel group, sham-controlled clinical trial investigating the effect of transcutaneous vagal nerve stimulation on gastrointestinal symptoms in people with diabetes complicated with diabetic autonomic neuropathy: The DAN-VNS Study. *BMJ open*. 2021 Jan 6;11(1):e038677.
199. Olesen Olesen SS, Hansen TM, Graversen C, Valeriani M, Drewes AM. Cerebral excitability is abnormal in patients with painful chronic pancreatitis. *Eur J Pain*. 2013 Jan;17(1):46-54.
200. Pereda J, Perez S, Escobar J, Arduini A, Asensi M, Serviddio G, et al. Obese rats exhibit high levels of fat necrosis and isoprostanes in taurocholate-induced acute pancreatitis. *PLoS One*. 2012 Sep 18;7(9): e44383.
201. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Res*. 2018 May 17;7:F1000 Faculty Rev-607.
202. Phillips AE, Bick BL, Faghieh M, Yadav D, Drewes AM, Singh VK, et al. Pain sensitivity and psychiatric comorbidities in chronic pancreatitis patients

with and without pain: past experience matters. *Gastro Hep Advances*. 2022;1(5):796-802.

203. Phillips AE, Faghieh M, Drewes AM, Singh VK, Yadav D, Olesen SS. Psychiatric comorbidity in patients with chronic pancreatitis associates with pain and reduced quality of life. *Official journal of the American College of Gastroenterology*. 2020 Dec;115(12):2077-85.

204. Piciocchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *International journal of endocrinology*. 2015 Mar;2015:1-7.

205. Pitharouli MC, Hageaars SP, Glanville KP, Coleman JR, Hotopf M, Lewis CM, et al. Elevated C-reactive protein in patients with depression, independent of genetic, health, and psychosocial factors: results from the UK Biobank. *American Journal of Psychiatry*. 2021 Jun;178(6):522-9.

206. Rustagi T, Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2015 Jul;44(5):812-8.

207. Sabat ZI, Babinets LS, Levchuk LD. Assessment of the impact of endotoxemia in chronic pancreatitis on the psycho-emotional state and autonomic status of patients. *Pharmacologyonline*. 2021;3:60-6.

208. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1490-500.

209. Saymer ZA, Uyar N, Yildirim AE. Relationship between pancreas exocrine insufficiency and cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Turk J Gastroenterol*. 2021 May;32(5):481-7.

210. Seilheimer B, Wierzchacz C, Gebhardt R. Influence of Traumeel on cultured chondrocytes and recombinant human matrix metalloproteinases: implications for chronic joint diseases. *Eur. J. Integr. Med*. 2009 Dec;1(4):252-3.

211. Singh SK, Srivastav S, Castellani RJ, Plascencia-Villa G, Perry G. Neuroprotective and antioxidant effect of ginkgo biloba extract against ad and other neurological disorders. *Neurotherapeutics*. 2019 Jul;16(3):666-74.
212. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2422-34.
213. Singhvi A, Yadav D. Myths and realities about alcohol and smoking in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):355-61.
214. Spagnolo DM, Greer PJ, Ohlsen CS, Mance S, Ellison M, Breze C, et al. Acute and chronic pancreatitis disease prevalence, classification, and comorbidities: a cohort study of the Uk biobank. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022 Jan 19;13(1):e00455.
215. Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, Lionetto L, Robinson S, Malvik M, et al. Vitamins D and K as factors associated with osteopathy in chronic pancreatitis: a prospective multicentre study (P-BONE Study). *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Oct 15;9(10):197.
216. St. Laurent G, Tackett M, McCaffrey T, Kapranov P. Deep sequencing transcriptome analysis of Traumeel therapeutic action in wound healing (THU0016). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(3):A169-A170.
217. Teichmann J, Riemann JF, Lange U. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in women with obesity syndrome: Assessment by pancreatic fecal elastase. *ISRN Gastroenterology*. 2011 Nov 3; 2011:951686.
218. Trompezinski S, Weber S, Cadars B, Larue F, Ardiet N, Chavagnac-Bonneville M, et al. Assessment of a new biological complex efficacy on dysseborrhea, inflammation, and Propionibacterium acnes proliferation. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016 Aug;9:233-9.
219. Waldschütz R, Klein P. The Homeopathic Preparation Neurexan® vs. Valerian for the Treatment of Insomnia: An Observational Study. *The Scientific World Journal*. 2008 Apr;8:411-20.

220. Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch M. M. Etiology and risk factors of acute and chronic pancreatitis. *Visceral medicine*. 2109;35(2):73-81.

221. Włochal M, Kanikowska A, Grzymisławski M. Niedobory energii i składników odżywczych u pacjentów z chorobami zapalnymi trzustki. *Nowiny lekarskie*. 2012;81(6):669-76.

222. Xiao G, Lyu M, Wang Y, He S, Liu X, Ni J, et al. Ginkgo Flavonol Glycosides or Ginkgolides Tend to Differentially Protect Myocardial or Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via Regulation of TWEAK-Fn14 Signaling in Heart and Brain. *Front Pharmacol*. 2019 Jul 5;10:735.

223. Zhang D, Wang W, Li F. Association between resting heart rate and coronary artery disease, stroke, sudden death and noncardiovascular diseases: a meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2016 Oct 18;188(15):E384-92.

224. Zhou D, Wang W, Cheng X, Wei J, Zheng S. Antioxidant therapy for patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2015 Aug;34(4):627-34.

225. Żuk K, Czkwianianc E, Degowska M, Durlík M, Gąsiorowska A, Ignyś I et al. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. Recommendations of Working Group of the Polish National Consultant in gastroenterology and Polish Pancreatic Club. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2011;6(6):339-52.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Babinets LS, Sabat ZI, Salamadze OO, Onufryk ZY. Comparative analysis of complex programs of renewal treatment of patients with chronic pancreatitis. *Acta balneologica*. 2023;1(173):36-40. DOI: 10.36740/ABAL202301106
2. Sabat ZI, Babinets LS, Levchuk LD. Assessment of the impact of endotoxemia in chronic pancreatitis on the psycho-emotional state and autonomic status of patients. *Pharmacologyonline* [Internet]. 2021;3:60-6. Available from: https://pharmacologyonline.silae.it/files/newsletter/2021/vol3/PhOL_2021_3_N006_Sabat.pdf
3. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив вегетативної дисфункції на зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози при хронічному панкреатиті. *Гастроентерологія*. 2022;56(4):13-9. DOI: 10.22141/2308-2097.56.4.2022.512
4. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. *Фітотерапія часопис*. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49
5. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Ефективність комплексної корекції ендотоксикозу при хронічному панкреатиті у ході відновного лікування. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2022;4(102):47-51. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2022.274657
6. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Стан параметрів варіабельності серцевого ритму пацієнтів із хронічним панкреатитом в залежності від індексу маси тіла. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2022;3:83-8. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13295
7. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив ендотоксикозу на вегетативний статус пацієнтів з хронічним панкреатитом. *Здоров'я суспільства*. 2021;10(3):77-82. DOI:10.22141/2306-2436.10.3.2021.246348

8. Бабінець ЛС, Сабат ЗІ. Застосування індексу Кердо та кліно-ортостатичної проби для оцінки стану вегетативної нервової системи у пацієнтів з хронічним панкреатитом. В: Матюха ЛФ, редактор. Збірн. праць наук. практ. конф. з міжнар. участю Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів; 2019 Груд 5-6; Київ. Київ: Видавництво Ліра-К; 2015, с. 9-11.

9. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Інформативність міжнародних опитувальників при вегетативній дисфункції на тлі хронічного панкреатиту. In: Siebenberg L, editor. 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. 285-8.

10. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС, Редьква ОВ. Настороженість щодо екзокринної недостатності підшлункової залози у коморбідних пацієнтів з диспепсичними і тривожними розладами. В: М'ясоєдов ВВ, Бабак ОЯ, редактори. Збірник тез та постерних робіт Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку; 2020 Бер-Трав; Харків. Харків: ХНМУ; 2020, с. 64-6.

11. Редьква ОВ, Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Ад'ювантні можливості комплексної корекції функцій підшлункової залози при цукровому діабеті 2 типу у коморбідності з хронічним панкреатитом. В: Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2020 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 25.

12. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Психо-емоційний стан пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи. In: Holdenblat M, editor. Sectoral research XXI: characteristics and features: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the III International Scientific and Theoretical Conference; 2022 Apr 22; Chicago. Chicago, USA; 2022, 3, p. 84-88. DOI:10.36074/scientia-22.04.2022

13. Бабінець ЛС, Сабат ЗІ. Динаміка стану якості життя при хронічному

панкреатиті з вегетативною дисфункцією під впливом препарату гінкго білоба. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної і експериментальної медицини; 2020 Чер 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 6.

14. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Ефективність біорегуляційної терапії при хронічному панкреатиті із супутньою вегетативною дисфункцією. В: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2020 Жов 8-9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 50-51.

15. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Оцінка ефективності комбінації біорегуляційної терапії та вегетотропного препарату гінкго білоби при хронічному панкреатиті. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю VIII наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології; 2020 Лис 26-27; Дніпро. Дніпро: Заславський; 2020, 54(4), с. 112.

16. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Оцінка впливу вегетативного статусу при хронічному панкреатиті на загальноклінічні параметри обміну речовин. В: Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 37.

17. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив препарату гінкго білоби та біорегуляційної терапії на психо-емоційний стан пацієнтів з хронічним панкреатитом. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 Чер 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 43-44.

18. Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Інформативність гематологічних індексів при хронічному панкреатиті. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 Чер 9; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022, с. 29-30.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

1. Конференція з міжнародною участю «Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів» (м. Київ, 5-6 грудня 2019 р.) *(публікація)*;
2. 11th International Scientific Conference «Science progress in European countries: new concepts and modern solutions» (Stuttgart, 20 Dec 2019) *(публікація)*;
3. Збірник тез та постерних робіт «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» з міжнародною участю (м. Харків, березень-травень 2020 р.) *(публікація)*;
4. XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.) *(публікація, доповідь)*;
5. Підсумкова LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної і експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.) *(публікація, доповідь)*;
6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 25-26 червня 2020 р.) *(доповідь)*;
7. Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 8-9 жовтня 2020 р.) *(публікація, доповідь)*;
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю: «VIII наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (м. Дніпро, 26-27 листопада 2020 р.) *(публікація)*;

9. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики – сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 25-26 лютого 2021 р.) *(доповідь)*;

10. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) *(публікація, доповідь)*;

11. Підсумкова LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) *(публікація, доповідь)*;

12. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 24-25 червня 2021 р.) *(доповідь)*;

13. Науковий симпозіум з міжнародною участю «Проблемні питання функціональних розладів органів травлення та коморбідності у загальнолікарській практиці, особливості фармацевтичної опіки» (м. Тернопіль, 16-17 грудня 2021 р.) *(доповідь)*;

14. Sectoral research XXI: characteristics and features. III international scientific and theoretical conference (Chicago, 22 Apr 2022) *(публікація)*;

15. Підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.) *(публікація, доповідь)*;

16. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 23-24 червня 2022 р.) *(доповідь)*;

17. Науковий симпозіум з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 15-16 грудня 2022 р.) *(доповідь)*;

18. XIX науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики - сімейного лікаря», у рамках якої відбулась науково-практична конференція «Основні сучасні концепції діагностики та лікування захворювань і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози» (м. Тернопіль, 23-24 лютого 2023 р.) *(доповідь)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
професор А.Г. Шульгай

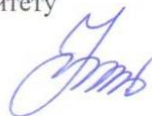
«» 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії.
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 терапії та сімейної медицини Сабат З.І.
3. **Джерело інформації:**
Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49
Babinets LS, Sabat ZI, Salamadze OO, Onufryk ZY. Comparative analysis of complex programs of renewal treatment of patients with chronic pancreatitis. Acta balneologica. 2023;1(173):36-40
4. **Впроваджено:** Тернопільський національний медичний університет, кафедра терапії та сімейної медицини медичного факультету.
5. **Терміни впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно впливу дисфункції автономної нервової системи на перебіг хронічного панкреатиту та методи її корекції за допомогою вегетостабілізуючого препарату гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії.

Відповідальний за впровадження:

доцент кафедри терапії та сімейної медицини
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
кандидат медичних наук



І.О. Боровик

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "Тернопільська комунальна міська

лікарня №2

Левчук Р.Д.

«02» вересня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінкго білоби
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 терапії та сімейної медицини Сабат З.І.
3. **Джерело інформації:** Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49
4. **Впроваджено:** терапевтичне відділення №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 33.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення функціональних резервів	29,2 %	30,8 %
Покращення адаптаційного потенціалу	44,5 %	46,0 %

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.**Відповідальний за впровадження:**

Завідувачка терапевтичного відділення №2
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»

Л.І. Складанок

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "Тернопільська комунальна міська
лікарня №2"

Левчук Р.Д.

«02» вересня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії.
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 терапії та сімейної медицини Сабат З.І.
3. **Джерело інформації:** Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49
4. **Впроваджено:** терапевтичне відділення №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 33.
7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 33 (покращення клінічного перебігу хронічного панкреатиту, функціональних резервів та адаптаційного потенціалу пацієнтів за даними запису варіабельності серцевого ритму)
8. **Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
9. **Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним панкреатитом із дисфункцією автономної нервової системи

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення функціональних резервів	49,6 %	49,8 %
Покращення адаптаційного потенціалу	56,2 %	57,1 %

11. **Зауваження, пропозиції:** немає.**Відповідальний за впровадження:**Завідувачка терапевтичного відділення №2
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»

Л.І. Складанюк

ДОДАТОК В.4



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП «Лікарня
 святого Мартина»
 Мукачівської міської ради
 Закарпатської області
 Євген МЕШКО

(П.І.Б.)
 Березня 20 23 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінґко білоби
- 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 терапії та сімейної медицини Сабат З.І.
- 3. Джерело інформації:** Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49
- 4. Впроваджено:** Терапевтичне відділення КНП «Лікарня святого Мартина» Мукачівської міської ради Закарпатської області.
- 5. Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 21.
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення функціональних резервів	29,2 %	30,2 %
Покращення адаптаційного потенціалу	44,5 %	46,5 %

- 8. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

Мешко
 (підпис)

Завідувачка терапевтичним
 відділенням КНП «Лікарня святого
 Мартина» Мукачівської міської ради
 Закарпатської області
 Надія МАРКУЛІНА

(П.І.Б.)

ДОДАТОК В.5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП «Лікарня
 святого Мартина»
 Мукачівської міської ради
 Закарпатської області
 Євген МЕШКО
 (П.І.Б.)



20 23 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії.
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 терапії та сімейної медицини Сабат ЗІ.
3. **Джерело інформації:** Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49
4. **Впроваджено:** Терапевтичне відділення КНП «Лікарня святого Мартина» Мукачівської міської ради Закарпатської області.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 18.
7. **Позитивні результати (кількість спостережень):** 18 (покращення клінічного перебігу хронічного панкреатиту, функціональних резервів та адаптаційного потенціалу пацієнтів за даними запису варіабельності серцевого ритму)
8. **Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
9. **Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним панкреатитом із дисфункцією автономної нервової системи

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення функціональних резервів	49,6 %	49,5 %
Покращення адаптаційного потенціалу	56,2 %	57,6 %

11. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

(підпис)

Завідувачка терапевтичним
 відділенням КНП «Лікарня святого
 Мартина» Мукачівської міської ради
 Закарпатської області
 Надія МАРКУЛІНА

(П.І.Б.)

ДОДАТОК В.6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Декан медичного факультету
 ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
 проф. Олександр БОЛДЖАР
 (П.І.Б.)
 « 23 березня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії.
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 терапії та сімейної медицини Сабат З.І.
3. **Джерело інформації:**
 Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49
 Babinets LS, Sabat ZI, Salamadze OO, Onufryk ZY. Comparative analysis of complex programs of renewal treatment of patients with chronic pancreatitis. Acta balneologica. 2023;1(173):36-40
4. **Впроваджено:** Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ».
5. **Терміни впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, аспірантів, здобувачів кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, аспірантів, стосовно впливу дисфункції автономної нервової системи на перебіг хронічного панкреатиту та методи її корекції за допомогою вегетостабілізуючого препарату гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії.

Відповідальний за впровадження:

доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
 медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський
 національний університет» МОН України,
 кандидат медичних наук, доцент



Валентина КОВАЛЬ

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Одеського національного
медичного університету,
академік НАМН України Валерій Запорожан

« 6 » березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії.
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 терапії та сімейної медицини Сабат З.І.
3. **Джерело інформації:**
Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49
Babinets LS, Sabat ZI, Salamadze OO, Onufryk ZY. Comparative analysis of complex programs of renewal treatment of patients with chronic pancreatitis. Acta balneologica. 2023;1(173):36-40
4. **Впроваджено:** Тернопільський національний медичний університет, кафедра терапії та сімейної медицини медичного факультету.
5. **Терміни впровадження:** листопад 2022 року по березень 2023 року
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно впливу дисфункції автономної нервової системи на перебіг хронічного панкреатиту та методи її корекції за допомогою вегетостабілізуючого препарату гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії.

Відповідальний за впровадження:Завідувачка кафедри сімейної медицини
та поліклінічної терапії
д.мед.н., професорка

В.І. Величко

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "ЦПМСД №3"

Колоденко О.В.

« 6 » червня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінґко білоби та курсу біорегуляційної терапії.
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 терапії та сімейної медицини Сабат З.І.
3. **Джерело інформації:** Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49
4. **Впроваджено:** терапевтичне відділення №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 33.
7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 33 (покращення клінічного перебігу хронічного панкреатиту, функціональних резервів та адаптаційного потенціалу пацієнтів за даними запису варіабельності серцевого ритму)
8. **Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
9. **Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним панкреатитом із дисфункцією автономної нервової системи

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення функціональних резервів	49,6 %	49,8 %
Покращення адаптаційного потенціалу	56,2 %	57,1 %

11. **Зауваження, пропозиції:** немає.
- Відповідальний за впровадження:**

В.о. Завідувачки амбулаторії №2
КНП "ЦПМСД №3"



Кодрян М.В.

ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
з надання первинної медичної допомоги
КНП «ЦПМСД» м. Тернополя
Н.І. Боднар

« 13 » _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінкго білоби.
- 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 терапії та сімейної медицини Сабат З.І.
- 3. Джерело інформації:** Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522- 9680-2022-3-49
- 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:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 32.
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення функціональних резервів	29,2 %	31,1 %
Покращення адаптаційного потенціалу	44,5 %	45,3 %

- 8. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор
з надання первинної медичної допомоги
КНП «ЦПМСД» м. Тернополя



Н.І. Боднар

ДОДАТОК В.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
з надання первинної медичної допомоги
КНП «ЦПМСД» м. Тернополя

Н.І. Боднар

«_____» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії.
- 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 терапії та сімейної медицини Сабат З.І.
- Джерело інформації:** Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49
- Впроваджено у порядок надання первинної медико-санітарної допомоги населенню КНП «ЦПМСД» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.**
- Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
- Загальна кількість спостережень:** 35.
- Позитивні результати (кількість спостережень):** 41 (покращення функціональних резервів та адаптаційного потенціалу пацієнтів за даними запису варіабельності серцевого ритму)
- Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
- Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
- Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним панкреатитом із дисфункцією автономної нервової системи

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення функціональних резервів	49,6 %	50,0 %
Покращення адаптаційного потенціалу	56,2 %	57,2 %

11. **Зауваження, пропозиції:** немає.**Відповідальний за впровадження:**

Медичний директор
з надання первинної медичної допомоги
КНП «ЦПМСД» м. Тернополя



Н.І. Боднар

ДОДАТОК В.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої
медичної допомоги»Грушко
«19» вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінкго білобі
- 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 терапії та сімейної медицини Сабат З.І.
- 3. Джерело інформації:** Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49
- 4. Впроваджено:** гастроентерологічне відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» за адресою м. Чернівці, вул. Фастівська, 2.
- 5. Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 30.
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення функціональних резервів	29,2 %	30,0 %
Покращення адаптаційного потенціалу	44,5 %	46,0 %

- 8. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор
ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»

І.І. Глазук

ДОДАТОК В.12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої
 медичної допомоги»
 Грушко О.І.
 «10» вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії.
- 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 терапії та сімейної медицини Сабат З.І.
- Джерело інформації:** Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49
- Впроваджено:** гастроентерологічне відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» за адресою м. Чернівці, вул. Фастівська, 2.
- Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
- Загальна кількість спостережень:** 30.
- Позитивні результати (кількість спостережень):** 30 (покращення клінічного перебігу хронічного панкреатиту, функціональних резервів та адаптаційного потенціалу пацієнтів за даними запису варіабельності серцевого ритму)
- Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
- Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
- Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним панкреатитом із дисфункцією автономної нервової системи

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення функціональних резервів	49,6 %	49,0 %
Покращення адаптаційного потенціалу	56,2 %	57,0 %

- Зауваження, пропозиції:** немає.
Відповідальний за впровадження:

Медичний директор
 ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»



І.І. Плацук

ДОДАТОК В.13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету

доцент І.В.Геруш

« 17 » березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутньою дисфункцією автономної нервової системи із використанням вегетостабілізуючого засобу гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії.
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 терапії та сімейної медицини Сабат З.І.
3. **Джерело інформації:**
Сабат ЗІ, Бабінець ЛС. Вплив програм лікування на вегетативну дисфункцію у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Фітотерапія часопис. 2022;3:49-55. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-49.
Babinets LS, Sabat ZI, Salamadze OO, Onufryk ZY. Comparative analysis of complex programs of renewal treatment of patients with chronic pancreatitis. Acta balneologica. 2023;1(173):36-40.
4. **Впроваджено:** Буковинський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб.
5. **Терміни впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно впливу дисфункції автономної нервової системи на перебіг хронічного панкреатиту та методи її корекції за допомогою вегетостабілізуючого препарату гінкго білоби та курсу біорегуляційної терапії.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
Буковинського державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

 Т.О. Глашук