

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

МАХНІЦЬКА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.33/34-008-02:616.37-002]-08

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ
ПАНКРЕАТИТІ, КОМПЛЕКСНІ ПІДХОДИ ДО ЇХ КОРЕКЦІЇ

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

_____ Махніцька І. В.

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

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Махніцька І. В. Клініко-патогенетичні особливості гастродуоденальних порушень при хронічному панкреатиті, комплексні підходи до їх корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

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

Метою дослідження було встановлення особливостей клінічного перебігу, морфологічних, секреторних та імунологічних параметрів хронічного рецидивуючого панкреатиту із супутніми гастродуоденальними порушеннями і розробка та наукове обґрунтування їхньої корекції шляхом включення до протокольної терапії комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U).

У дослідженні прийняло участь 147 амбулаторних пацієнтів із хронічним рецидивуючим панкреатитом (ХРП) у фазі терапевтичного загострення, з них 30 – з ізольованим ХРП, а 117 – із ХРП у поєднанні з хронічним гастритом (ХГ) і/або дуоденітом (ХД), асоційованим з *H. pylori*, у фазі загострення. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю. Пацієнти були обстежені за допомогою стандартизованих загальноклінічних, лабораторних (загальний аналіз крові, параметри копрограми), біохімічних (глюкоза, загальний, прямий та непрямий білірубін, загальний білок, АЛТ, АСТ, загальний холестерин, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК)), імуноферментних (фекальна α -еластаза, імуноглобуліни G, A, M), методу проточної цитофлуориметрії із використанням моноклональних антитіл ($CD3^+$, $CD22^+$, $CD16^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), методу базальної топографічної експрес-рН-метрії, морфологічних

(дослідження біоптатів слизової оболонки (СО) шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) за загальноприйнятою методикою із оцінкою за міжнародною OLGA/OLGIM і власною системами; медико-соціологічних (параметрів якості життя (ЯЖ) за опитувальниками GRSR і SF-36), антропометричних (ІМТ), інструментальних (УЗД ПЗ, ФЕГДС), статистичних методів.

Доведено наявність наступних особливостей клінічного перебігу ХРП на тлі коморбідності із ХГ, асоційованим з *H.pylori*, стосовно такого при ізольованому ХРП: переважання больового синдрому на 6,7 % із більшою схильністю до періодичного болю на 9,5 %, збільшення частки диспепсичного синдрому на 13,3 % з переважанням відрижки у 5,0 раз, печії на 18,5 %, закрепів на 17,4 % і меншою часткою проносів у 3,5 раз, метеоризму на 16,1 %, ентеропанкреатичного синдрому на 20,5 %, а також збільшення астено-вегетативного синдрому на 24,9 %, змін апетиту на 20,8 %, анемії легкого ступеня на 16,6 %; порушення функціональної здатності ПЗ за зменшенням вмісту фекальної α -еластази на 9,5 %, збільшенням сумарного показника копрограми на 11,0 % і структурного УЗ-показника на 18,0 % ($p \leq 0,05$).

У ході дослідження констатовано нижчу якість життя (ЯЖ) пацієнтів із коморбідністю ХРП і ХГ, асоційованого з *H.pylori*, стосовно таких при ізольованому ХРП за фізичним і психологічним компонентами опитувальника SF-36 відповідно на 11,5 % і 11,6 % ($p \leq 0,05$), а також за вищим сумарним показником шкал опитувальника GRSR у 1,52 раз і збільшенням сили кореляційного зв'язку (R) між рівнем фекальної α -еластази і сумарним параметром GRSR ((-0,524) проти (-0,437), $p < 0,05$), що об'єктивно доводить ускладнювальну роль досліджуваної коморбідності.

При ізольованому ХРП без клінічної верифікації захворювань шлунка і ДПК були наявні зміни СО, що практично відповідають явищам хронічного неатрофічного гастриту, і сумарно склали ($2,35 \pm 0,07$) патологічних ознак, що необхідно враховувати при формуванні комплексного лікування.

Встановлено, що стан СО шлунка і ДПК у групі пацієнтів із поєднанням ХРП і ХГ, асоційованим з Н. pylori, був достовірно більш ускладненим стосовно такого при ізольованому ХРП за більшою у 2,3 раза сумарною кількістю патологічних ознак за запропонованою авторською методикою: лімфогістіоцитарної інфільтрації СО – у 2,95 раза більше, атрофії залоз (у групі ізольованого ХРП атрофії залоз практично не було) – у 10,1 раза більше, гострої лейкоцитарної інфільтрації – у 2,2 раза, дисплазії епітелію СО (при ізольованому ХРП дисплазію виявляли мінімальну) – у 7,0 раза, ерозій епітелію СО – у 3,7 раза, вогнищевої гіперплазії залоз – у 3,4 раза.

У ході дослідження кислотопродукуючої функції шлунка і ДПК встановили при ізольованому ХРП наявність наступного рейтингу розподіленості точок виміру в інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з домінуючого ((43,33 ± 20,12) %) – 3-2>4-5-1 (p≤0,05 між 2 і 4 ФІ), що свідчить про переважання нормоацидності з тенденцією до помірної гіпоацидності. Також доведено наявність у пацієнтів із коморбідністю ХРП і ХГ, асоційованого з Н. pylori, помірної гіперацидності з тенденцією до вираженої гіперацидності за виявленим рейтингом розподіленості точок виміру в інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з домінуючого ((59,81 ± 10,35) %) – 4>5>3>2-1 (p≤0,05 між 2-5 інтервалами), що свідчить про помірну гіперацидність із тенденцією до вираженої гіперацидності, що потребує обов'язкової корекції.

Вивчення параметрів клітинного та гуморального імунітету дозволило встановити наявність поглиблення імунодефіциту при поєднаному перебігу ХРП і ХГ, асоційованого з Н. pylori, стосовно такого при ізольованому ХРП за зниженням Т-клітинної ланки імунної системи за Т-супресорним типом (CD3 – на 21,83 %; CD16 – на 6,34 %; CD4 – на 27,39 %; CD8 – на 30,08 %) із підвищенням імунорегуляторного індексу на 19,41 %, а також із незначною активацією гуморальної ланки імунітету (Ig G – на 31,00 %, Ig A – на

41,34 %, Ig M – у 0,63 раза), із посиленням ендотоксикозу (збільшення вмісту ЦК на 11,2 %), а також із виснаженням системи комплементу на 12,5 % ($p < 0,05$). Виявили статистично достовірні прямі кореляційні зв'язки значної сили – $R=0,580$ і $R=0,510$ – у відповідних групах ($p < 0,05$).

Встановлені клініко-патогенетичні, морфологічні, секреторні та імунологічні патологічні зміни у пацієнтів із коморбідністю ХРП і ХГ/ХД, асоційованого з Н. руйогі, потребували посилення протокольного комплексу лікування із метою їхньої корекції.

І група з 58 пацієнтів з ХРП із ХГ, асоційованим з Н. руйогі, отримувала загальноприйняте клінічне лікування (ЗПКЛ) згідно із діагнозом і запропонованим МОЗ України протоколом (накази МОЗ України № 638 від 10.09.2014 р. і № 271 від 13.06.2005) протягом 10-ти днів: панкреатин (25-40 Од ліпази) під час їжі постійно, інгібітор протонної помпи (пантопразол по 40 мг×2), спазмолітик (мебеверин) та\або прокінетик (мотиліум) – із переходом у режим «за вимогою»; амоксицилін 1000 мг (або метронідазол 500)×2; кларитроміцин 500×2, із обов'язковою нормалізацією способу життя і рекомендацій щодо нормотрофного харчування.

У II групі, що включала 59 пацієнтів, ЗПКЛ було підсилене додатковим включенням комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну B5) і метилметіоніну (вітаміну U) по 2 таблетки на добу після їжі протягом 2 місяців (Doktovit; "Omnipharma", Ukraine).

У ході дослідження науково обґрунтовано доцільність додаткового включення до комплексного лікування комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну B5) і метилметіоніну (вітаміну U) за запропонованою схемою згідно із вищим рівнем позитивної динаміки досліджених параметрів стосовно таких у групі протокольного лікування: відмічено покращення параметрів фізичного компоненту ЯЖ за SF-36 на 30,94 %, психологічного – на 42,25 %; вищий рівень сумарного показника опитувальника GRSR на 16,99 %; покращення функціональної здатності ПЗ за підвищенням вмісту фекальної

α -еластази на 9,4 %, зменшення сумарного показника копрограми на 27,0 % та зменшення сумарного показника УЗ-діагностики на 21,0 %; покращення морфологічного стану СО шлунка і ДПК пацієнтів із зменшенням лімфогістіоцитарної інфільтрації СО – у 1,96 раза, відновленням структури залоз – у 1,85 раза, із посиленням вогнищевої гіперплазії залозистого епітелію як ознаки його відновлення у 7,5 раза, зменшенням ознак дисплазії епітелію у 3,25 раза.

Під впливом оптимізованого комплексного лікування відбулось досягнення стану повної нормаацидності із достовірним збільшенням кількості точок виміру рН у 3 функціональному інтервалі нормаацидності (1,60-2,30) на 21,42 %. Також було досягнуто дієвішого регресу імунної недостатності (збільшення CD3 – на 7,1 %, CD16 – на 2,6 %, CD4 – на 7,1 %, CD8 – 20,1 % та ін.), ендотоксикозу (зниження ЦК – на 7,6 %) та активації неспецифічного імунітету (підвищення показника комплементу – на 13,5 %).

Отже, проведене дослідження довело доцільність використання даного засобу до комплексного лікування пацієнтів із коморбідністю ХРП і ХГ, асоційованого з Н. рупорі, з метою покращення корекції клінічних синдромів, езокринної недостатності ПЗ, цитопротекції СО і нормалізації рН шлунка і ДПК, зменшення клітинного і гуморального імунодефіциту, ендотоксикозу і активації системи комплементу.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено особливості клінічного перебігу ХРП на тлі коморбідності із ХГ, асоційованим з Н. рупорі, стосовно такого при ізольованому ХРП, а також констатовано нижчу ЯЖ пацієнтів із даною коморбідністю стосовно таких при ізольованому ХРП за фізичним і психологічним компонентами опитувальника SF-36 відповідно на 11,5 % і 11,6 % ($p \leq 0,05$), а також за вищим сумарним показником шкал опитувальника GRSR у 1,52 раза.

Вперше вивчено морфологічний стан СО шлунка і ДПК при ХРП і доведено, що навіть без клінічної верифікації захворювань шлунка і ДПК

були наявні зміни СО, що практично відповідають явищам хронічного неатрофічного гастриту, що вимагає корекції, а також встановлено, що стан СО шлунка і ДПК у групі пацієнтів із поєднанням ХРП і ХГ, асоційованим з *H. pylori*, був достовірно більш ускладненим стосовно такого при ізольованому ХРП за більшою у 2,3 раза сумарною кількістю патологічних ознак.

Вперше методом базально-топографічної експрес-рН-метрії констатовано при ізольованому ХРП переважання нормаацидності з тенденцією до помірної гіпоацидності, а при досліджувальній коморбідності ХРП із гастродуоденальними змінами – помірної гіперацидності з тенденцією до вираженої за виявленим рейтингом розподіленості точок виміру із домінуючим інтервалом ((59,81 ± 10,35) %) – 4>5>3>2-1 (p≤0,05 між 2-5 інтервалами), що потребує обов'язкової корекції.

Поглиблено уявлення про стан імунної системи при поєднаному перебігу ХРП і ХГ, асоційованого з *H. pylori*, із встановленням посилення імунodefіциту Т-клітинної ланки за Т-супресорним типом. Вперше запропоновано і науково обгрунтовано доцільність додаткового включення до комплексного лікування комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U) за запропонованою схемою.

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано пацієнтам із коморбідністю ХРП із ХГ, асоційованого з *H. pylori*, при виконанні фіброезофагастродуоденоскопії проводити морфологічне дослідження біоптатів СО шлунка і ДПК із наступною оцінкою за міжнародною системою OLGA/OLGIM і запропонованою авторами методикою, а також до плану обстеження таких пацієнтів включати базально-топографічну експрес-рН-метрію з метою об'єктивізації потреби у корекції кислотності шлунка і ДПК.

Рекомендовано включення до протокольного загальноприйнятого лікування пацієнтів із ХРП у поєднанні із ХГ, асоційованим з *H. pylori*, курсу

прийому комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U) за запропонованою схемою.

Ключові слова: хронічний рецидивуючий панкреатит, зовнішньосекреторна функція підшлункової залози, гастродуоденальні зміни, хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, захворювання шлунково-кишкового тракту, Н. рулогі, базально-топографічна експрес-рН-метрія, морфологічний стан слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, гістологічні зміни слизової оболонки шлунка, комплексне лікування, комбінований засіб декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U).

ABSTRACT

Makhnitska I. V. Clinical and pathogenetic features of gastroduodenal disorders in chronic pancreatitis, complex approaches to their correction. – 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 establish the features of the clinical course, morphological, secretory and immunological parameters of chronic recurrent pancreatitis in comorbidity with gastroduodenal disorders and to develop and scientifically substantiate their correction by including in the protocol therapy the combined agent of dexpanthenol (provitamin B5) and methylmethionine (vitamin U).

The study included 147 outpatients with chronic recurrent pancreatitis (CRP) in the phase of therapeutic exacerbation, 30 of them with isolated CRP, and 117 with CRP in comorbidity with chronic gastritis (CG) and/or duodenitis (CD)

associated with *H.pylori* in the exacerbation phase. The control group consisted of 30 practically healthy people, comparable in age and gender. Patients were examined using standardized general clinical tests, laboratory (general blood test, coprogram parameters), biochemical (glucose, total, direct and indirect bilirubin, total protein, ALT, AST, total cholesterol, circulating immune complexes (CIC)), enzyme immunoassays (faecal α -elastase, immunoglobulins G, A, M), flow cytometry using monoclonal antibodies ($CD3^+$, $CD22^+$, $CD16^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), topographic express pH-metry, morphological (examination of biopsies of the mucous membrane (MM) of the stomach and duodenum according to the generally accepted methodology with evaluation according to the international OLGA/OLGIM and own systems; medical and sociological (parameters of quality of life (QoL) according to the GSRs and SF-36 questionnaires), anthropometric (BMI), instrumental (USE of pancreas, FEGDS), statistical methods.

The presence of the following features of the clinical course of CRP in comorbidity with CG, associated with *H. pylori*, in relation to that in isolated CRP, was proved: the predominance of pain syndrome by 6.7 % with a greater tendency to periodic pain by 9.5 %, an increase in the proportion of dyspeptic syndrome by 13.3 % with the predominance of regurgitation by 5.0 times, heartburn by 18.5 %, constipation by 17.4 % and a lower share of diarrhea by 3.5 times, flatulence by 16.1%, as well as an increase in enteropancreatic syndrome by 20.5 %, changes in appetite by 20.8 %, mild anemia by 16.6 %; violation of the functional capacity of the pancreas according to a decrease in the content of faecal α -elastase by 9.5 %, an increase in the total coprogram index by 11.0 % and a structural ultrasound index by 18.0 % ($p \leq 0.05$).

In the course of the study, a lower QoL was found in patients with comorbidity of CRP and CG, associated with *H. pylori*, compared to those with isolated CRP according to the physical and psychological components of the SF-36 questionnaire, respectively by 11.5 % and 11.6 % ($p \leq 0.05$), as well as by a 1.52 times higher total score of the GRSR questionnaire scales and an increase in the

strength of the correlation (R) between the level of fecal α -elastase and the total GSRS parameter ((-0.524) versus (-0.437), $p < 0.05$), which objectively proves the complicating role of research comorbidity.

It was also proved that in isolated CRP without clinical verification of diseases of the stomach and duodenum, there were changes in MM, which practically correspond to the phenomena of chronic nonatrophic gastritis, and in total amounted to (2.35 ± 0.07) pathological signs, which must be taken into account when formulating complex treatment.

It was established that the condition of the MM of the stomach and duodenum in the group of patients with comorbidity of CRP and CG, associated with H.pylori, was significantly more complicated compared to that with isolated CRP due to a 2.3 times greater total number of pathological signs according to the author's proposed method: lymphohistiocytic infiltration MM – 2.95 times more, glandular atrophy (there was practically no glandular atrophy in the group of isolated CRP) – 10.1 times more, 2.2 times – acute leukocyte infiltration, 7.0 times – dysplasia of the MM epithelium (at isolated CRP – minimal dysplasia was detected), in 3.7 times – erosion of MM epithelium, in 3.4 times – focal hyperplasia of glands.

In the course of the study of the acid-producing function of the stomach and duodenum, the presence of the following rating of the distribution of measurement points in the intervals of basal-topographic express-pH-metry, starting with the dominant ($(43.33 \pm 20.12) \%$) – 3-2>4-5-1 ($p \leq 0.05$ between 2 and 4 FI), which indicates the predominance of normoacidity with a tendency to moderate hypoacidity. It was also proved the presence of moderate hyperacidity with a tendency to pronounced hyperacidity in patients with comorbidity of CRP and CG, associated with H.pylori, according to the revealed rating of the distribution of measurement points in the intervals of basal-topographic express-pH-metry, starting from the dominant ($(59.81 \pm 10.35) \%$) – 4>5>3>2-1 ($p \leq 0.05$ between 2-5

intervals), which indicates moderate hyperacidity with a tendency to pronounced hyperacidity, which requires mandatory correction.

The study of parameters of cellular and humoral immunity made it possible to establish the presence of a deepening of immunodeficiency in the combined course of CRP and CG, associated with H.pylori, compared to that in isolated CRP due to a decrease in the T-cell link of the immune system according to the T-suppressor type (CD3 – by 21.83 % ; CD16 – by 6.34 %; CD4 – by 27.39 %; CD8 – by 30.08 %) with an increase in the immunoregulatory index by 19.41 %, as well as with a slight activation of the humoral link of immunity with an increase in indicators of all classes of immunoglobulins (Ig G by 31.00 %, Ig A by 41.34 %, Ig M by 0.63 times), with increased endotoxemia (due to an increase in the content of CIC by 11.2 %), as well as depletion of the complement system by 12.5 % ($p < 0.05$). According to the results of the correlation-regression analysis, it was proved the presence of a stronger interaction between the level of excretory insufficiency of the pancreas and the state of the immune system according to the immunoregulatory index in patients with CRP with comorbidity in relation to isolated CRP: statistically reliable direct correlations of significant strength were found – $R = 0.580$ and $R = 0.510$ – in the corresponding groups ($p < 0.05$).

Established clinical-pathogenetic, morphological, secretory and immunological pathological changes in patients with comorbidity of CRP and H.pylori-associated CG/CD required strengthening of the treatment protocol complex in order to correct them.

The first group of 58 patients with CRP with CG, associated with H.pylori, received generally accepted clinical treatment (GCT) in accordance with the diagnosis and the protocol proposed by the Ministry of Health of Ukraine (orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 638 dated 10.09.2014 and No. 271 dated 13.06.2005) for 10 days: pancreatin (25-40 units of lipase) during meals constantly, a proton pump inhibitor (pantoprazole 40 mg x 2), an antispasmodic (mebeverine) and/or a prokinetic (motilium) – with the transition to the "by

demand"; amoxicillin 1000 mg (or metronidazole 500)×2; clarithromycin 500×2, with mandatory normalization of lifestyle and recommendations for normotrophic nutrition.

In the second group, which included 59 patients, GCT was enhanced by the additional inclusion of a combined drug of dexpanthenol (provitamin B5) and methylmethionine (vitamin U) 2 tablets per day after meals for 2 months (Doktovit; "Omnipharma", Ukraine).

In the course of the study, the expediency of additional inclusion in the complex treatment of the combined agent of dexpanthenol (provitamin B5) and methylmethionine (vitamin U) according to the proposed scheme was scientifically substantiated in accordance with the higher level of positive dynamics of the studied parameters in relation to those in the protocol treatment group: improvement of the parameters of the physical component of the quality of life according to SF-36 by 30.94 %, psychological – by 42.25%; a higher level of the total indicator of the GSRS questionnaire by 16.99 %; improvement of the functional capacity of the pancreas by increasing the content of fecal α -elastase by 9.4 %, reducing the total index of coprogram by 27.0 % and reducing the total index of ultrasound diagnostics by 21.0 %; improvement of the morphological state of the MM of the stomach and duodenum of patients with a decrease in lymphohistiocytic infiltration of the MM – by 1.96 times, restoration of the structure of the glands – 1.85 times, with an increase in focal hyperplasia of the glandular epithelium as a sign of its restoration – 7.5 times, a decrease in the signs of epithelial dysplasia – 3.25 times.

Under the influence of optimized complex treatment, the state of complete normoacidity was achieved with a significant increase in the number of pH measurement points in the 3rd functional interval of normoacidity (1.6-2.3) by 21.42 %. More effective regression of immune deficiency was also achieved (increase of CD3 – by 7.1 %, CD16 – by 2.6 %, CD4 – by 7.1 %, CD8 – by

20.1 %, etc.), endotoxemia (decrease of CIC – by 7.6 %) and activation of nonspecific immunity (increase in the complement index – by 13.5 %).

Therefore, the conducted study proved the expediency of using this agent for the complex treatment of patients with the comorbidity of CRP and H.pylori-associated CG\CD, with the aim of improving the correction of clinical syndromes, exocrine insufficiency of pancreas, cytoprotection of MM and normalization of pH of the stomach and duodenum, reduction of cellular and humoral immunodeficiency, endotoxemia and activation of the complement system.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the peculiarities of the clinical course of CRP in comorbidity with CG, associated with H.pylori, in relation to isolated CRP, were established, and a lower quality of life of patients with this comorbidity compared to those with isolated CRP according to the physical and psychological components of the SF-36 questionnaire, respectively, was established 11.5 % and 11.6 % ($p \leq 0.05$), as well as 1.52 times higher total score of the scales of the GSRQ questionnaire.

For the first time, the morphological state of MM in CRP was studied and it was proved that even without clinical verification of diseases of the stomach and duodenum, there were changes in MM, which practically correspond to the phenomena of chronic nonatrophic gastritis, which requires correction, and it was also established that the condition of MM of the stomach and duodenum in a group of patients with a combination of CRP and CG, associated with H.pylori, was significantly more complicated than that with isolated CRP by a 2.3 times greater total number of pathological signs.

For the first time, by the method of basal-topographic express-pH-metry, it was established that in isolated CRP there is a predominance of normoacidity with a tendency to moderate hypoacidity, and in the research comorbidity of CRP with gastroduodenal changes – moderate hyperacidity with a tendency to the distribution of measurement points with a dominant interval expressed according

to the revealed rating ($59,81 \pm 10.35\%$) – 4>5>3>2-1 ($p \leq 0.05$ between 2-5 intervals), which requires mandatory correction.

The understanding of the state of the immune system in comorbidity of CRP and CG, associated with H.pylori, with the establishment of increased immunodeficiency of the T-cell link according to the T-suppressor type. It was proposed for the first time and the feasibility of additional inclusion in the complex treatment of the combined agent of dexpanthenol (provitamin B5) and methylmethionine (vitamin U) according to the proposed scheme is scientifically justified.

Practical significance of the obtained results. It is recommended for patients with comorbidity of CRP with CG, associated with H. pylori, during fibroesophagogastroduodenoscopy, to conduct a morphological study of biopsies of the stomach and duodenum with subsequent evaluation according to the international OLGA/OLGIM system and the methodology proposed by the authors, as well as to include a basal-topographical examination in the examination plan of such patients express pH-metry with the aim of objectifying the need for correction of stomach acidity and duodenum.

It is recommended to include in the protocol generally accepted treatment of patients with CRP in combination with H.pylori-associated CG, a course of taking the combined drug dexpanthenol (provitamin B5) and methylmethionine (vitamin U) according to the proposed scheme.

Keywords: chronic recurrent pancreatitis, exocrine function of the pancreas, gastroduodenal changes, chronic gastritis, chronic duodenitis, diseases of the gastrointestinal tract, H. pylori, basal-topographic express pH-metry, stomach and duodenum morphological state of the mucous membrane, histological changes of the gastric mucosa, complex treatment, combined means of dexpanthenol (provitamin B5) and methylmethionine (vitamin U).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Бабінець ЛС, Махніцька ІВ. Можливості корекції стану червоної крові і протеїнограми при хронічному Н. pylori-асоційованому гастриті на тлі хронічного панкреатиту. *Здоров'я суспільства*. 2019;8(6):221-6. DOI: 10.22141/2306-2436.8.6.2019.198393
2. Babinets LS, Mahnitska IV, Kotsaba YY. Значення рН-метрії в діагностиці і формуванні персоніфікованого комплексного лікування пацієнта після пілорусзберігаючої панкреатодуоденальної резекції. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019;(2):64-8. DOI: 10.11603/1811-2471.2019.v0.i2.10370.
3. Makhnitska IV, Babinets LS. Possibilities of complex correction of morphological gastroduodenal changes with comorbidity of chronic pancreatitis and chronic H. pylori - gastritis. *Wiadomosci lekarskie*. 2021;74(10 cz 2):2541-5. DOI: 10.36740/WLek202110201
4. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із Н. pylori-асоційованим хронічним гастритом та можливості його ефективною корекції. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022;(4):132-6. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507.
5. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Вплив супутньої гастродуоденальної патології на клінічну симптоматику та якість життя пацієнтів із хронічним панкреатитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2023;(2):26-32. DOI: 10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13853
6. Махніцька І, Бабінець Л. Особливості клінічного перебігу та якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гастродуоденальними змінами. *Сімейна Медицина. Європейські практики*. 2023;(2):45-9. DOI: 10.30841/2786-720X.2.2023.282493

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС, Дуць РП. Значення рН-метрії в діагностиці і формуванні персоніфікованого комплексного лікування пацієнта після пілорусзберігаючої панкреатодуоденальної резекції. В: Збірник тез та постерних робіт Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку. Харків; 2019. с. 45-46.

8. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Динаміка протеїнограми під впливом комплексу лікування хронічного *H. pylori*-асоційованого гастриту на тлі хронічного панкреатиту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;2:23-24.

9. Бабінець ЛС, Махніцька ІВ, Складанюк ЛІ. Оптимізація лікування пацієнтів з поєднаним перебігом хронічного *H. pylori* – асоційованого гастриту та хронічного панкреатиту. In: Abstracts of the 1 st International scientific and practical conference Modern science: problems and innovations; 2020 April 5-7; Stockholm. Stockholm; 2020. p. 92-95.

10. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Аналіз морфологічних змін гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2022 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022, с. 24-25.

11. Babinets LS, Makhnitcka IV. Evaluation of morphological gastroduodenal changes out-patients with chronic pancreatitis and chronic *H. Pylori*-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program. In: Proceedings of the 11th International scientific and practical conference Modern directions of scientific research development.. Chicago: BoScience Publisher; 2022. p. 26-39.

12. Babinets LS, Makhnitcka IV. Morphological justification of the complex treatment program of gastroduodenal disorders on the background of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2022;22(Suppl 1):e13.

13. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Динаміка морфологічних змін при коморбідному лікуванні декспантенолом і метилметіоніном у пацієнтів на хронічний панкреатит. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2022 Жовтень 12-13; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022, с. 27-28.

14. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Динаміка морфологічних змін слизової оболонки гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті під впливом комплексу терапії із включенням засобу декспантенолу і метилметіоніну. В: Матеріали LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини, 16-17 червня 2023 р.; Тернопіль. Тернопіль. Укрмедкнига; 2023, с. 23.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	21
Вступ	23
Розділ 1 Клініко-патогенетичні та діагностичні аспекти перебігу хронічного панкреатиту в коморбідності з хронічним гастритом, асоційованим з <i>H. pylori</i>	32
1.1 Клініко-патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту в коморбідності з хронічним гастритом, асоційованим з <i>H. pylori</i>	32
1.2 Актуальні аспекти діагностики хронічного панкреатиту в коморбідності з хронічним гастритом, асоційованим з <i>H. pylori</i>	41
1.3 Сучасні уявлення про комплексне лікування хронічного панкреатиту в коморбідності з хронічним гастритом, асоційованим з <i>H. pylori</i>	49
Розділ 2 Матеріал і методи дослідження	54
2.1 Клінічна характеристика хворих на хронічний рецидивуючий панкреатит у поєднанні з хронічним гастритом, асоційованим з <i>H. pylori</i>	54
2.2 Характеристика використаних методів і методик дослідження	67
2.2.1 Критерії верифікації діагнозів та оцінки клінічного перебігу хронічного рецидивуючого панкреатиту і хронічного гастриту, асоційованого з <i>H. pylori</i> , у пацієнтів дослідженого контингенту	67
2.2.2 Методики оцінювання якості життя за допомогою опитувальників SF-36 та GSRS	68
2.2.3 Методики оцінки функціонального і структурного стану підшлункової залози пацієнтів	70
2.2.4 Методики лабораторних досліджень	71
2.2.5 Методики визначення антропометричних параметрів	73

2.2.6	Оцінка показників імунного статусу	73
2.2.7	Оцінка показників внутрішньошлункової базально-топографічної рН-метрії	73
2.2.8	Оцінка морфологічних параметрів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки пацієнтів контингенту дослідження	75
2.2.9	Методи статистичної обробки результатів дослідження	76
2.3	Характеристика лікувальних програм	77
Розділ 3	Клініко-патогенетичні та морфологічні особливості пацієнтів із хронічним рецидивуючим панкреатитом у поєднанні з гастродуоденальними змінами	79
3.1	Порівняльний аналіз клінічного перебігу та якості життя при хронічному рецидивуючому панкреатиті залежно від коморбідних гастродуоденальних змін	79
3.2	Порівняльна оцінка морфологічних ознак слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки при хронічному рецидивуючому панкреатиті залежно від наявних гастродуоденальних змін	90
3.3	Порівняльний аналіз показників базально-топографічної експрес-рН-метрії пацієнтів з хронічним рецидивуючим панкреатитом та з хронічним рецидивуючим панкреатитом та хронічним гастритом, асоційованим з <i>H. pylori</i>	99
3.4	Порівняльний аналіз імунного статусу пацієнтів з хронічним рецидивуючим панкреатитом та пацієнтів з хронічним рецидивуючим панкреатитом та хронічним гастритом, асоційованим з <i>H. pylori</i>	105
Розділ 4	Клініко-патогенетичне обґрунтування перебігу хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним гастритом, асоційованим з <i>H. pylori</i> під впливом запропонованих терапевтичних комплексів	116

4.1	Аналіз динаміки клінічної картини та якості життя у пацієнтів з хронічним рецидивуючим панкреатитом та хронічним гастритом, асоційованим з <i>H. pylori</i> під впливом запропонованих терапевтичних комплексів	116
4.2	Аналіз динаміки морфологічних змін слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки при хронічному рецидивуючому панкреатиті і хронічному гастриті, асоційованим з <i>H. pylori</i> під впливом запропонованих терапевтичних комплексів	126
4.3	Порівняльний аналіз показників базально-топографічної експрес-рН-метрії пацієнтів з хронічним рецидивуючим панкреатитом та хронічним гастритом, асоційованим з <i>H. pylori</i> , до та після лікування	133
4.4	Порівняльний аналіз імунного статусу пацієнтів з хронічним рецидивуючим панкреатитом та хронічним гастритом, асоційованим з <i>H. pylori</i> , до та після лікування	145
	Висновки	150
	Практичні рекомендації	153
	Список використаних джерел	154
	Додатки	182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

ВК	– вітамінний комплекс;
ВСН	– внутрішньосекреторна недостатність;
ГДЗ	– гастродуоденальні зміни;
ДГР	– дуоденогастральний рефлекс;
ДПК	– дванадцятипала кишка;
ЕКН	– екзокринна недостатність;
ЗПКЛ	– загальноприйняте клінічне лікування;
ІД	– імунодефіцит;
ІМТ	– індекс маси тіла;
ІПП	– інгібітори протонної помпи;
ІРІ	– імунорегуляторний індекс;
ІС	– імунний статус;
ПЗ	– підшлункова залоза;
СО	– слизова оболонка;
ФЕГДС	– фіброезофагогастродуоденоскопія;
ФІ	– функціональний інтервал;
ХГ	– хронічний гастрит;
ХРП	– хронічний рецидивуючий панкреатит;
ЦІК	– циркулюючий імунний комплекс;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
ЯЖ	– якість життя;
АР	– шкала абдомінального болю опитувальника GSRs;
ВР	– шкала інтенсивності болю;
CD3	– загальна популяція Т-лімфоцитів;
CD4	– субпопуляція Т-хелперів;
CD8	– субпопуляція Т-супресорів;
CD16	– субпопуляція натуральних кілерів;

- CD22 – загальна популяція В-лімфоцитів;
- C_{H50} – система комплементу;
- CS – шкала закрєпу опитувальника GSRS;
- DS – шкала діареї опитувальника GSRS;
- GH – шкала загального стану здоров'я;
- GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale (Спеціалізований опитувальник гастроентерологічного хворого);
- Ig – імуноглобулін;
- IS – шкала диспепсії опитувальника GSRS;
- RE – шкала емоційного здоров'я;
- RF – шкала рольового функціонування;
- RP – шкала фізичного функціонування;
- RS – шкала гастрального рефлюксу опитувальника GSRS;
- SF – шкала соціального функціонування;
- SF-36 – The Short Form-36 (Загальний опитувальник якості життя);
- VT – шкала життєвої активності.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Значна поширеність поєднання хронічного рецидивуючого панкреатиту (ХРП) і захворювань органів гастродуоденальної зони, невирішеність питання клініко-патогенетичних засад їхнього коморбідного перебігу, недостатня успішність комплексного лікування пацієнтів із таким поєднанням нозологій вимагає нових підходів до ранньої діагностики гастродуоденальних змін (ГДЗ) і ХРП, а також корекції цих порушень шляхом оптимізації комплексного лікування задля превенції ускладнень такої коморбідності і покращення якості життя (ЯЖ) пацієнтів з нею.

Актуальність проблеми пояснюється значною поширеністю ХРП, зокрема гастродуоденогенної етіології. За останні два десятиріччя, за даними ВООЗ, спостерігається тенденція до зростання захворюваності населення на хронічний панкреатит, у тому числі збільшується кількість хворих на ускладнені форми. Розповсюдженість хвороби складає від 26,5 до 50 випадків на 100 тис. населення. Значний ріст захворюваності на патологію підшлункової залози (ПЗ), часті рецидиви – ХРП, тимчасова непрацездатність та інвалідизація пацієнтів визначають соціально-економічну значимість панкреатиту. В Україні за останні 7 років розповсюдженість захворювань ПЗ збільшилась на 118,6 %, захворюваність – на 91,5 %. Проблемність полягає в тому, що ХРП – мультифакторний, мультиморбідний процес, який частіше перебігає не ізольовано, а у коморбідності.

За даними науковців, серед частих етіологічних факторів формування ХРП гастродуоденогенний складає 51,37 %. Крім того, хронічні захворювання шлунка і 12-палої кишки (ДПК) відносяться до найбільш поширених патологій системи травлення. Вважається, що від 50 % до 80 % дорослого населення страждають на хронічний гастрит (ХГ) і/або хронічний

дуоденіт (ХД). Дослідженнями останніх років встановлено, що найбільш значимою причиною виникнення ГДЗ є інфекція *H.pylori*. На сьогодні в світі наявно 70-80 % носіїв *H.pylori*, у яких спостерігається латентний перебіг захворювання, у 15-20 % воно призводить до виразки шлунка і ДПК, у 4-60 % – до атрофічного гастриту, що може у 1-19 % таких пацієнтів призводити до раку шлунка. За іншими даними, персистенція *H.pylori* у 95 % випадків є причиною ХГ, у 75-80 % – виразки шлунка, у 80 % – раку шлунка. Все викладене вище засвідчує актуальність проведення дослідження щодо коморбідності ХРП і ГДЗ, асоційованих із *H.pylori*, із метою оптимізації діагностики та лікування.

Серед методів виявлення ГДЗ, моторної і секреторної функцій шлунка і ДПК слід назвати базально-топографічну експрес-рН-метрію та її модифікації, яка має високу розрішувальну здатність, але досить рідко використовується у клінічній практиці. Базально-топографічна експрес-рН-метрія є фізіологічним методом, який не впливає на роботу та умови функціонування шлунка і ПЗ, не стимулює секреторну функцію, не провокує появу патологічних рефлексів, але має високу діагностичну цінність за виявленням ранніх моторних і секреторних порушень верхнього відділу ШКТ. У практиці лікування за допомогою цього методу можна оцінити ефективність різних антацидних препаратів, нових і потужних інгібіторів шлункової секреції, в тому числі пролонгованої дії, а також ад'ювантних методик. Виконання базально-топографічної експрес-рН-метрії та її ретельна оцінка є дуже цінними при вирішенні питань діагностики, лікарської тактики у складних і невизначених випадках, а також при виконанні наукових досліджень. Даних результатів використання даної методики при коморбідності ХРП і ГДЗ, асоційованих із *H.pylori*, у науковій літературі знайдено не було, що мотивує до проведення наукового дослідження. Також недостатньо вивченими є питання взаємозв'язків між порушеннями функціонального стану ПЗ при ХРП гастродуоденогенного генезу із

морфологічними, секреторними і моторними особливостями органів шлунка і ДПК і патогенетичних чинників розвитку коморбідності ХРП і ГДЗ.

Важливою проблемою терапії і гастроентерології є створення оптимізованих лікувальних схем і методик для корекції виявлених порушень у хворих на ХРП із супутніми ГДЗ. Відомим є також факт відсутності розроблених доказових стандартів ведення коморбідних станів, серед яких одним із найбільш розповсюджених є поєднання ХРП і ХГ/ХД, асоційованого з Н.рylogі. Оскільки протокольні можливості корекції морфологічних, секреторних і моторних ГДЗ при ХРП не є достатньо ефективними, вважали за доцільне розробку і наукове обґрунтування включення до комплексного протокового лікування ад'ювантних методик, зокрема синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U). Встановлено позитивний вплив застосування даного засобу на протікання важливих клітинних функцій, необхідних для цитопротекції та регенерації слизової оболонки (СО) шлунка і ДП. Однак робіт щодо ефективності даного засобу при ХРП гастродуоденогенного генезу знайдено не було, що робить актуальним проведення такого дослідження.

Необхідність розробки означених проблем стали підставою для проведення даної роботи.

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 держ. реєстрації 0118U000361).

Мета дослідження: встановити особливості клінічного перебігу, морфологічних, секреторних та імунологічних параметрів хронічного рецидивуючого панкреатиту із супутніми гастродуоденальними

порушеннями і розробити та науково обґрунтувати програму їхньої корекції шляхом включення до протокольної терапії комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U).

Завдання дослідження:

1. Провести порівняльний аналіз клінічних симптомів/синдромів і лабораторно-інструментальних ознак функціонального стану ПЗ у пацієнтів із ХРП в залежності від наявності супутніх ГДЗ із встановленням особливостей клінічного перебігу ХРП на тлі коморбідності із ХГ, асоційованим з *H.pylori*.

2. Вивчити стан якості життя пацієнтів із коморбідністю ХРП із ХГ, асоційованим з *H.pylori*, за міжнародним опитувальником загального стану SF-36 і спеціалізованим опитувальником гастроентерологічного хворого GSRS.

3. Провести оцінку морфологічного стану біоптатів СО шлунка і ДПК пацієнтів із ХРП в залежності від наявності супутніх ГДЗ.

4. Дослідити стан кислотопродукуючої функції шлунка і ДПК пацієнтів із ХРП в залежності від наявності супутніх ГДЗ шляхом виконання базально-топографічної експрес-рН-метрії.

5. Вивчити стан клітинної і гуморальної ланок імунітету хворих із ХРП на тлі коморбідності із ХГ, асоційованим з *H.pylori*.

6. Дослідити доцільність додаткового включення до комплексного лікування ХРП у коморбідності із ХГ, асоційованим з *H.pylori*, комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U) за динамікою клінічних, морфологічних, патогенетичних, імунологічних параметрів і даних базально-топографічної рН-метрії.

Об'єкт дослідження: комплекс клініко-патогенетичних, морфологічних, імунологічних, лабораторно-інструментальних параметрів пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного рецидивуючого панкреатиту і хронічного гастриту/дуоденіту, асоційованого з *H.pylori*.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу ХРП із коморбідним ХГ/ХД, асоційованого з Н.рyлогі, параметри якості життя за міжнародними опитувальниками GSRS і SF-36, вплив ХГ/ХД, асоційованого з Н.рyлогі, на функціональний і структурний стан ПЗ при ХРП, показники імунного статусу, ендогенної інтоксикації, білкового обміну і протеїнограми, базально-топографічної експрес-рН-метрії, морфологічні параметри СО шлунка і ДПК пацієнтів із коморбідністю ХРП і ХГ/ХД, асоційованого з Н.рyлогі, а також оцінка за динамікою даних показників ефективності запропонованих комплексних програм пацієнтів з поєднаним перебігом даних захворювань.

Методи дослідження: стандартизовані загальноклінічні; лабораторні (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, абсолютна та відносна кількість гранулоцитів, лімфоцитів, моноцитів, лейкоцитарна формула, ШОЕ, параметри копрограми); біохімічні (глюкоза, загальний, прямий та непрямий білірубін, загальний білок, АЛТ, АСТ, загальний холестерин, циркулюючі імунні комплекси); клініко-анамнестичні (для оцінки клінічних проявів ХРП із ХГ/ХД); антропометричні (індекс маси тіла); імуноферментні на аналізаторі Cobas 6000 Roche Diagnostics (фекальна α -еластаза, імуноглобуліни G, A, M); метод проточної цитофлуорометрії із використанням моноклональних антитіл ($CD3^+$, $CD22^+$, $CD16^+$, $CD4^+$, $CD8^+$); метод базальної топографічної експрес-рН-метрії за В. М. Чорнобровим, морфологічні (дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки за загальноприйнятою методикою із оцінкою за міжнародною OLGA/OLGIM і власною системами); медико-соціологічні (для визначення параметрів якості життя за опитувальниками GSRS і SF-36); інструментальні (ультразвукове дослідження у В-режимі структурного стану ПЗ, фіброезофагогастродуоденоскопія для дослідження стану слизової оболонки шлунка і ДПК); статистичні (для математичної обробки отриманих результатів за допомогою програмного середовища «STATISTICA»).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше було встановлено особливості клінічного перебігу ХРП на тлі коморбідності із ХГ, асоційованим з *H.pylori*, стосовно такого при ізольованому ХРП, а також констатовано нижчу ЯЖ пацієнтів із даною коморбідністю стосовно таких при ізольованому ХРП за фізичним і психологічним компонентами опитувальника SF-36 відповідно на 11,5 % і 11,6 % ($p \leq 0,05$), а також за вищим сумарним показником шкал опитувальника GRSR у 1,52 раза.

Вперше було вивчено морфологічний стан СО при ХРП і доведено, що навіть без клінічної верифікації захворювань шлунка і ДПК були наявні зміни СО, що практично відповідають явищам хронічного неатрофічного гастриту, що вимагає корекції, а також встановлено, що стан СО шлунка і ДПК у групі пацієнтів із поєднанням ХРП і ХГ, асоційованого з *H.pylori*, був достовірно більш ускладненим стосовно такого при ізольованому ХРП за більшою у 2,3 раза сумарною кількістю патологічних ознак.

Вперше методом базально-топографічної експрес-рН-метрії констатовано при ізольованому ХРП переважання нормаацидності з тенденцією до помірної гіпоацидності, а при досліджувальній коморбідності ХРП із гастродуоденальними змінами – помірної гіперацидності з тенденцією до вираженої за виявленим рейтингом розподіленості точок виміру із домінуючим інтервалом ((59,81 ± 10,35) %) – 4>5>3>2-1 ($p \leq 0,05$ між 2-5 інтервалами), що потребує обов'язкової корекції. Поглиблено уявлення про стан імунної системи при поєднаному перебігу ХРП і ХГ, асоційованого з *H.pylori*, із встановленням посилення імунодефіциту Т-клітинної ланки за Т-супресорним типом із незначною активацією гуморальної ланки імунітету за підвищенням показників імуноглобулінів G, A, M. Вперше запропоновано і науково обгрунтовано доцільність додаткового включення до комплексного лікування комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну B5) і метилметіоніну (вітаміну U) за запропонованою схемою.

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано пацієнтам із коморбідністю ХРП із ХГ, асоційованого з Н.рylogi, при виконанні фіб्रोезофагастроуденоскопії проводити морфологічне дослідження біоптатів СО шлунка і ДПК із наступною оцінкою за міжнародною системою OLGA/OLGIM і запропонованою авторами методикою, а також до плану обстеження таких пацієнтів включати базально-топографічну експрес-рН-метрію з метою об'єктивізації потреби у корекції кислотності шлунка і ДПК.

Рекомендовано включення до протокового загальноприйнятого лікування пацієнтів із ХРП у поєднанні із ХГ, асоційованим з Н.рylogi, курсу прийому комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U) за запропонованою схемою із метою покращення корекції клінічних синдромів, езокринної недостатності ПЗ, цитопротекції СО і нормалізації рН шлунка і ДПК, зменшення клітинного і гуморального імунодефіциту, ендотоксикозу і активації системи комплементу.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у практику терапевтичного відділення № 2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», гастроентерологічного відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої допомоги», терапевтичного відділення КНП «Лікарня святого Мартина» Мукачівської міської ради Закарпатської області, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 3» Одеської міської ради, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги» м. Тернополя, а також у 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 сімейної медицини та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто розроблено напрямок дослідження, виконано інформаційний пошук за темою роботи, сформовано дизайн дослідження; проведено набір когорти пацієнтів, їх клінічне обстеження, проведено аналіз результатів лабораторних, морфологічних та інструментальних досліджень. Автором самостійно підготовлено базу даних, проведено статистичну обробку та узагальнення результатів дослідження, сформульовано висновки і практичні рекомендації, написано усі розділи дисертації, здійснено впровадження результатів дослідження у клінічну практику закладів охорони здоров'я та навчальний процес.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи оприлюднено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 11-12 жовтня 2018 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Modern science: problems and innovations» (м. Стокгольм, 5-7 квітня 2020 р.); LXIII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 року); науковому симпозіумі з міжнародною участю «Проблемні питання функціональних розладів органів травлення та коморбідності у загальнолікарській практиці, особливості фармацевтичної опіки» (м. Тернопіль, 16-17 грудня 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні аспекти вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики – сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 17-18 лютого 2022 р.); XXVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.); XI Міжнародній науково-практичній конференції «Modern directions of scientific research development» (м. Чикаго, 20-22 квітня 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.); 54th meeting of the European Pancreatic Club (м. Київ, 15 листопада 2022 р.); XIX 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.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 22-23 червня 2023 р.); підсумковій LXVI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 – в іноземному виданні, що індексується в базі даних SCOPUS, 8 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 196 сторінках машинописного тексту; складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень із аналізом і узагальненням результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 213 наукових праць, додатків. Роботу ілюстровано 26 таблицями, 49 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 42 сторінках.

РОЗДІЛ 1
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ
ПАНКРЕАТИТІ, КОМПЛЕКСНІ ПІДХОДИ ДО ЇХ КОРЕКЦІЇ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Клініко-патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту в коморбідності з хронічним гастритом, асоційованим з H. pylori

Хронічний рецидивуючий панкреатит (ХРП) – це прогресуюче запальне захворювання, яке призводить до необоротного руйнування екзокринної та ендокринної паренхіми підшлункової залози (ПЗ) внаслідок атрофії та/або заміщення фіброзною тканиною.

Надійні популяційні оцінки епідеміології ХРП не є широко доступними, оскільки діагностичні критерії ХРП дуже відрізняються. Проте обмежені дані свідчать про те, що частота ХРП коливається від 5 до 12 на 100 000 із поширеністю приблизно 50 на 100 000 осіб. Кількість ХРП серед захворювань травного тракту становить біля 10 %, проте за останні 40 років спостерігається тенденція до збільшення кількості хворих практично удвічі. Крім того, ХРП «помолодшав» і все частіше вражає людей віком від 30 до 45 років [114, 153, 210].

Існують регіональні відмінності в поширеності ХРП за етіологією. Панкреатит, пов'язаний з алкоголем, більш поширений на Заході та в Японії, ніж в інших країнах Азії. Існує велика варіативність поширеності форми ХРП, яка є ендемічною для тропічних країн (від 20 до 125/100 000 осіб, зареєстрованих у двох частинах Південної Індії) [108, 177, 204].

В Україні близько 50 % випадків ХРП пов'язані з алкогольною етіологією. Ідіопатичний ХРП становить приблизно від 10 до 30 відсотків усіх випадків. Кількість пацієнтів, позначених як ідіопатичні, значною мірою

залежить від того, наскільки детальним і комплексним є пошук етіології. У жінок переважають ідіопатичні причини – 32 %, потім алкоголь – 30 %, генетичні – 13 % і обструктивні – 12 %. У чоловіків ХРП, асоційований з алкоголем і тютюном становить близько 58 % [5, 6].

Актуальність проблеми ХРП визначається його поширеністю. У структурі захворювань органів травлення він займає 5-9 %, у загальній клінічній практиці від 0,2 % до 0,6 %. Для лікування, профілактики загострень, надання безперервної замісної і симптоматичної терапії, проведення реабілітації необхідна велика кількість фінансових витрат [199, 200].

Підшлункова залоза є органом із щільною іннервацією, і нерви беруть участь у різноманітних фізіологічних функціях, пов'язаних із структурою залоз і гормональними функціями. Експериментальні дослідження та дослідження на людях надали докази нейропатії та нейропластичності підшлункової залози як на периферичному (підшлункова залоза), так і на центральному рівні сенсорної системи [28, 161, 192]. Ці зміни вказують на нейропатичні больові розлади. Біль є неоднорідний і множинний, представляючи різні чинники (анатомічні, запальні, нейробиологічні, психосоціальні), локалізацію (периферичні, центральні) і змішуючі фактори (фармакологічні взаємодії, психіатрична супутня патологія тощо) [99, 126, 144]. Біль може бути пов'язаний із станом підшлункової залози (наприклад, гостре або хронічне запалення, обструкція панкреатичної протоки каменями та/або стриктурою), перипанкреатичними структурами (наприклад, стриктура загальної жовчної протоки, обструкція вихідного відділу шлунка або дванадцятипалої кишки) та/або місцевими ускладненнями (наприклад, псевдокіста) [116, 142, 145, 163].

За доведеними дослідженнями, у 63 % пацієнтів протягом восьми років розвивається ендокринна і екзокринна недостатність, яка проявляється як стеаторея, зниження ваги і ЦД. Екзокринна недостатність ПЗ (ЕКНПЗ), яка

наявна у більшості пацієнтів із ХРП, характеризується порушенням перетравлення, всмоктування й метаболізмом основних харчових нутрієнтів внаслідок невідповідної секреції травних ферментів та бікарбонату [62, 132]. ЕКНПЗ зазвичай розвивається від 5 до 10 років після встановлення діагнозу ХРП, особливо, коли ХРП етіологічно пов'язаний із тютюнопалінням та вживанням алкоголю. Клінічна картина ЕКНПЗ характеризується наступними ознаками: стеатореєю (частіше без діареї), зниженням маси тіла та порушенням обміну біоелементів [182]. При цьому запускається процес мальабсорбції жирів, що у свою чергу призводить до недостатності жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К), кальцію, магнію, цинку, селену, тіаміну і фолієвої кислоти [37, 39, 40, 136].

За даними практикуючих лікарів-панкреатологів, у всіх пацієнтів із ЕКНПЗ встановлено рівень фекальної α -еластази (<200 мкг/г) та рівень сироваткового трипсину (<20 нг/мл) [76].

Згідно із Європейськими рекомендаціями для лікарів первинної ланки щодо діагностичного алгоритму встановлені положення, які базуються на засадах доказовості: збільшення рівня амілази в плазмі / сечі, трипсиногену-2 у сечі, рівня лейкоцитів в крові та С-реактивного білку (СРБ) на фоні нападів болю [104, 159]; збільшення рівня лужної фосфатази та білірубіну у плазмі крові під час біліарної обструкції [58, 67]. Визначення фекальної α -еластази-1 визнано «золотим стандартом» та загальнодоступним достовірним дослідженням для оцінки ЕКНПЗ [1, 69].

Хронічний гастрит (ХГ) – захворювання, що характеризується запальними, дистрофічними та дегенеративними змінами слизової оболонки шлунка. Захворювання розвивається при тривалому екзогенному або ендогенному, частіше при поєднаному шкідливому впливі на слизову оболонку шлунка при втраті нею захисних властивостей. Вважається, що від 50 % до 80 % дорослого населення страждають від ХГ. Проте вірогідність оцінки поширеності захворювання обмежено об'єктивними труднощами його

діагностики. З одного боку, ХГ тривалий час може не мати клінічних симптомів, що дають привід для звернення до лікаря, а з іншого – верифікація діагнозу можлива лише на підставі морфологічного дослідження.

Діагноз ХГ формується на підставі оцінки 4 ознак захворювання згідно з Сіднейською класифікацією, яку було прийнято 1990 року: локалізації патологічного процесу; гістологічних змін; макроскопічних змін СОШ, що виявляються в ході ендоскопії; етіологічних чинників [50, 80]. Для клініцистів гастроентерологів більш адаптована є Сіднейська класифікація Х'юстонського перегляду (1996), яка включає етіологічний фактор, топографію та морфологію СО шлунка.

Топографічне розташування ХГ визначає подальші прогностичні аспекти: антральний гастрит, що супроводжується гіперпродукцією НСІ, викликає дуоденальної виразки (виразковий фенотип), гастрит тіла шлунка – раку та виразки шлунка (раковий фенотип) [115].

За морфологічними змінами СО шлунка гастрит поділяють на атрофічний і неатрофічний, за типом запалення – активний (переважно нейтрофільна інфільтрація) та неактивний (переважає інфільтрація лімфоцитами) [195].

Активність запалення за ХГ визначається характером інфільтрату та ступенем його поширеності. За активного гастриту відбувається інфільтрація нейтрофілами епітелію та власної пластинки на тлі лімфоплазмочитарної інфільтрації, що є характерною для ХГ. Активна форма ХГ 1-ї стадії проявляється помірною лейкоцитарною інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки (СО), 2-ї стадії – більш вираженою інфільтрацією власної пластинки з поширенням на поверхневий та ямковий епітелій. На 3-й стадії разом із вираженою інфільтрацією власної пластинки спостерігаються «внутрішньоямкові абсцеси», можуть утворюватись «абсцеси» в межах залози [100, 196].

Згідно із морфологічною класифікацією ХГ з вивчення атрофії СО шлунка (СОШ), яка висвітлена міжнародною групою (Новий Орлеан, 2002

року), атрофія визначається за зменшенням кількості залоз у досліджуваному відділі шлунка та появою кишкової метаплазії. Встановлено термін «невизначена атрофія», що являє собою зменшення залоз у гістологічних препаратах за рахунок заміщення таких запальним інфільтратом. Дана класифікація включає дві основні форми атрофії СОШ – із метаплазією та без метаплазії. Однак, багато спеціалістів даної галузі із цим не погоджуються, обґрунтовуючи це тим, що метаплазія не визначається у гістологічному зрізі шматочку СОШ за рахунок того, що така не потрапила у шматочок біопсійного матеріалу, а не тому, що метаплазія відсутня у СОШ.

Проте основною робочою класифікацією є оновлена Сіднейська система (Х'юстонський перегляд), яка рекомендує взяти біопсію з певних ділянок шлунка для діагностики передракових уражень, пов'язаних з *Helicobacter pylori*. Ця система широко використовується при ХГ, але вона не дозволяє класифікувати пацієнтів відповідно до еволюційного потенціалу захворювання, на відміну від класифікацій: OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) запропонована 2008р., оцінює ступінь (за вираженістю запальної інфільтрації) і стадію ХГ (за вираженістю атрофії) та OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment) запропонована 2010 р., оцінює інтестинальну метаплазію, в якій метаплазія (власне метапластична атрофія) оцінюється за таким же принципом, як і атрофія в системі OLGA [48, 49, 56, 135, 151]. Запропоновані класифікації дозволяють сформувати групи ризику раку шлунка, оцінити динамічні зміни гастриту та результатів лікування [72, 80, 134]. Для оптимальної ефективності останніх класифікацій біопсію слід виконувати відповідно до рекомендацій Сіднейської системи [18, 19, 20, 26, 29, 80]. Згідно з даними дослідників, що у пацієнтів із встановленим діагнозом раку шлунка зафіксовано III-IV стадії атрофії СОШ і не зустрічаються 0-I стадії. Опираючись на сучасну класифікацію OLGA, III- IV стадії ХГ (заключення біопсії), свідчить про необхідність включення пацієнта в групу ризику раку шлунка [133, 167].

Розвиток ХГ пов'язано з інфекцією *H. pylori* та автоімунними процесами. За результатами проспективного десятирічного дослідження, встановлено, що у пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, ХГ розвивається у 40 % випадків і не розвивається в жодному випадку за відсутності *H. pylori* [60]. Щорічно 0,3-0,5 % дорослого населення інфікуються *H. pylori* [129]. Причому спочатку виникає гостра інфекція шлунка, що на сьогоднішній день є доведеним фактом [162]. Запальна реакція СОШ характеризується нейтрофільним гастритом з транзиторною гіпохлоргідрією, що зберігається протягом 4 місяців без застосування ерадикаційної терапії і, як наслідок, запалення переходить у хронічну форму та триває протягом багатьох років [71, 77, 137, 141].

Деякі вважають, що переважаючий антральний *H. pylori* спричиняє клінічно виразку дванадцятипалої кишки (ДПК) та може призвести до збільшення кількості бікарбонату підшлункової залози (ПЗ) і подальшої проліферації епітеліальних клітин протоки, і що за правильного хазяїна, генетичних умов і середовища це може призвести до ускладнень ХРП та ХГ. Проте інші дослідження свідчать про те, що колонізація *H. pylori* в організмі призводить до надмірного бактеріального росту, а наступний нітрозамін переміщується в ПЗ та діє як канцероген [97, 98, 120].

На сьогодні в усьому світі встановлено 70-80 % носіїв *H. pylori*, у яких спостерігається латентний перебіг захворювання, у 15-20 % таке носійство веде до виразки шлунка, у 4-60 % – до атрофічного гастриту, ще у 1-19% *H. pylori* викликає рак шлунка. За іншими даними, персистенція *H. pylori* у 95 % випадків є причиною ХГ, у 75-80 % – виразки шлунка, в <80 % – раку шлунка [51,81,139].

Встановлено, що патологія гастродуоденальної ділянки часто супроводжується гіперсекрецією соляної кислоти, що провокує надлишкову стимуляцію ПЗ. Це відбувається тому, що при кислотозалежних захворюваннях шлунка спостерігається також закислення ДПК. Як наслідок, це призводить до посиленої продукції СО ДПК секретину, який стимулює

гідрокінетичну роботу ПЗ зі збільшенням обсягу її секрету. Закислення дуоденального вмісту також призводить до порушення роботи панкреатичної ліпази. Виявлено, що при рН нижче 5,0 ліпаза руйнується швидше, ніж інші ферменти. Ацидифікація просвіту ДПК при хронічних кислотозалежних захворюваннях гастродуоденальної ділянки, особливо в поєднанні з *H.pylori*, спричинює розвиток дуоденіту, що супроводжується набряком фатерового сосочка, тобто папілітом. Набряк фатерового сосочка зумовлює розвиток дискінезії сфінктера Одді, що утруднює відтік секрету ПЗ і спричиняє внутрішньопротокову гіпертензію. Наслідком цього є ризик виникнення недостатності ПЗ з наступним формуванням ХРП на тлі кислотозалежних захворювань. Існують дані літератури, що в 10,5-16,6 % випадків виразкової хвороби ДПК є безпосередньою причиною виникнення ХРП. З останніх даних появилася інформація про можливу участь *H.pylori* в розвитку ХРП. Дані науковців є досить суперечливі, хоча теоретично такий взаємозв'язок можливий за рахунок існуючого зв'язку між шлунком, ДПК та ПЗ [38, 78].

Крім, цього агресивна дія *H.pylori* на СОШ супроводжується виділенням таких агресивних факторів, як аміак і ліпополісахариди, активацією лейкоцитів і звільненням прозапальних цитокінів. Кожен з цих чинників також може змінити фізіологію ПЗ. Так, згідно з роботами дослідників, серед здорових людей та осіб, що хворіють на ХРП, не існує суттєвої різниці в частоті інфікування *H.pylori* [27, 61, 166].

Тоді як, за даними інших авторів, частота обсіменіння при поєднанні ХРП та ерозивно-виразкових чи запальних уражень гастродуоденальної ділянки є 86,5 %, а в пацієнтів без ХРП – 76,7 %. Подібні дослідження проводились, де обстежували пацієнтів з хронічним дуоденітом та виразковою хворобою ДПК, що були асоційованими з *H.pylori*. За результатами їхньої роботи, було виявлено, що в 97,0 % спостерігалися сонографічні симптоми ураження ПЗ. В 91,0 % були ознаки ЕКНПЗ за

результатами копроскопії. Проте ступінь ураження ПЗ не корелював зі ступінню запальних змін зі сторони СО ДПК [170].

Існують також дані, що вакуолізуючий цитотоксин *H.pylori* може пригнічувати зовнішньосекреторну функцію ПЗ. Згідно з іншими дослідженнями, що вивчали вплив на секрецію ферментів ацинусами ПЗ у піддослідних щурах, виявлено, що вакуолізуючий цитотоксин інгібує секрецію амілази в залежності від дози. Крім цього, уреазу *H.pylori* та аміак, який утворюється внаслідок її дії, також можуть брати участь у формуванні змін зі сторони ПЗ [94].

У своєму дослідженні група вчених вивчали вплив інтрадуоденального аміаку на плазмовий рівень гастрину і екзокринну панкреатичну секрецію у собак з хронічними норицями ПЗ. Автори дійшли висновку, що амоній стимулює базальну секрецію ПЗ, ймовірно, через збільшення виділення гастрину. В той же час пригнічуюча дія амонію на стимульовану секрецію ПЗ відбувається за рахунок прямої дії на панкреатичні ацинуси, що, можливо, пов'язано з їх олузненням [68, 111, 176, 202].

Ці два дослідження враховували ізольований вплив кожного компонента окремо (бактерії, аміаку і вакуолізуючого цитотоксину) на ПЗ, на моделі, що лише частково нагадує людську фізіологію. Що стосується фізіології людини, то відомо, що гіпергастринемія при хелікобактерній інфекції виникає внаслідок збільшення концентрації гастрин-релізінг-фактора в крові. Гастрин сприяє розвитку шлункової гіперсекреції, в патогенезі якої також бере участь зменшення антральної щільності D-клітин та зниження продукції соматостатину (що в нормі пригнічує вироблення гастрину та панкреатичну секрецію). Підвищене вироблення та виділення соляної кислоти зумовлює підвищення секретинової стимуляції ПЗ та порушення її зовнішньосекреторної функції [185].

Підвищена кислотність також сприяє прискоренню евакуації кислого шлункового вмісту в ДПК, що призводить до формування виразок. Було

виявлено, що шлункова гіперсекреція у пацієнтів з ХРП зустрічається частіше в *H.pylori*-позитивних пацієнтів, ніж в *H.pylori*-негативних. Крім того, гастрин має слабкий, подібний до холецистокініну, ефект на панкреатичну секрецію [86, 207].

Після відкриття *H.pylori* австралійськими вченими Б.Маршаллом та Дж. Р. Уоренном змінили погляди на етіологію таких захворювань як ХГ типу В (хронічний неатрофічний гастрит), виразкова хвороба, рак шлунка та MALT-лімфома. До цього відкриття вважалося, що виразкова хвороба формується внаслідок ушкодження СОШ та ДПК кислотно-пептичним фактором, що послужило приводом для створення різних груп препаратів, що впливають на кислотопродукуюча функцію парієтальної клітини – М1-холінолітиків, блокаторів H₂-гістамінових рецепторів та інгібіторів протонної помпи (ІПП). І хоча згідно з Маастрихтським консенсусом усіх скликань (останній 5-Маастрихтський консенсус був прийнятий у 2015 році (м. Флоренція) для лікування хронічного хелікобактеріозу рекомендується застосування квадротерапії, склад якої, крім ІПП та 2-х антибіотиків, входить препарат вісмуту – Денол [35, 66, 89].

На ефективність ерадикаційної терапії *H. pylori*, згідно з результатами метааналізу Du L. J. et al. (2016), впливає кілька ключових моментів [81]. По-перше, ерадикаційна терапія може бути кращою серед пацієнтів з факторами ризику раку шлунку або виразкової [36]. Дослідження показало довгострокові перспективи ерадикаційної терапії, такі як зменшення частоти розвитку виразкової хвороби у майбутньому та виліковування гастриту, пов'язаного з раком шлунка. По-друге, через очевидні побічні ефекти, пов'язані з ерадикаційною терапією, слід також розглянути альтернативну терапію функціональної диспепсії, таку як застосування прокінетика та зміна способу життя, зниження кислотності при легких диспептичних симптомах [140].

Велике дослідження, проведене на 1425 пацієнтах, показало, що інфекція *H.pylori* є суттєвим фактором ризику розвитку диспепсії [81].

Однак інші чинники, такі як безробіття, інтенсивне тютюнопаління, тривале вживання нестероїдних протизапальних засобів продемонстрували більший ступінь асоціації функціональної диспепсії порівняно з інфекцією *H.pylori*. Крім того, не можна ігнорувати зростаючу поширеність резистентності до антибіотиків та реінфекції *H.pylori* [63, 82, 107, 189].

По-третє, встановлено, що наявність психічних розладів, таких як тривожний розлад, частіше зустрічається у пацієнтів з функціональними шлунково-кишковими розладами, ніж серед загальної популяції [74, 91].

Відкриття інфекційної природи виразкоутворення СОШ і ДПК стало поштовхом для вивчення ролі *H.pylori* у розвитку впливу бактерії на процеси локального запалення, системного запалення, а також позашлункові прояви *H.pylori* [90, 206].

На сьогоднішній день багато дослідників припускають участь *H.pylori* в таких позагастродуоденальних проявах, як анемія, тромбоцитопенія, захворювання шкіри, порушення росту у дітей, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, хвороби жовчовивідних шляхів [152].

Вплив *H.pylori*-асоційованих змін органів гастродуоденальної зони (ГДЗ) на формування і клінічний перебіг ХРП практично не вивчено, що мотивувало до проведення даного дослідження.

1.2 Актуальні аспекти діагностики хронічного панкреатиту в коморбідності з хронічним гастритом, асоційованим з *H. pylori*

Патоморфологічні ознаки ХРП, такі як запальна інфільтрація тканини ПЗ, фіброз, атрофія ацинарних клітин, кальцифікати, стриктури панкреатичної протоки та псевдокісти, можуть бути виявлені ізольовано, сегментарно або дифузно в усьому органі різного ступеня [57].

Гістоморфологічно можна виділити дві основні форми: хронічний обструктивний панкреатит і хронічний кальцифікуючий панкреатит. Хронічний обструктивний панкреатит розвивається на основі стенозу головної протоки ПЗ з престенотичним розширенням панкреатичної протоки, але без змін епітелію протоки. Камені в протоках ПЗ або білкові пробки зустрічаються рідко. Перидуктальний фіброз і запальна інфільтрація виявляються переважно навколо великих проток і в головці ПЗ. Дифузні фіброзні зміни відбуваються по всьому органу без долькової топографії. Стеноз головної протоки ПЗ може бути спричинений або папілярним стенозом (пухлина), або запаленням, дивертикулами дванадцятипалої кишки, пухлинами підшлункової залози, вродженими або набутими аномаліями протоки (*pancreas divisum*) і, рідко, пошкодженням протоки ПЗ (травма) [79, 102].

Більш поширена форма хронічного кальцифікуючого панкреатиту характеризується внутрішньопроковими білковими пробками, проковими конкрементами та паренхіматозними кальцифікатами. Ці зміни різного ступеня на різних стадіях захворювання призводять до стенозу протоки ПЗ та, як наслідок, чергування передстенотичних розширень. Рентгенологічно вони виглядають як «ланцюг озер» (ендоскопічна ретроградна панкреатографія) [172, 212]. Крім того, можуть спостерігатися епітеліальні зміни, запальні перидуктальні інфільтрації, атрофія паренхіми, некроз і фіброз (часточковий і дифузний). Протокова гіпертензія і некроз тканин можуть призвести до утворення псевдокіст [112].

У 1997 році Ectors та ін. визначили третю форму ХРП як неалкогольний протоково-деструктивний ХРП. На відміну від змін, що спостерігаються при ХРП, індукованому алкоголем, вони описали перидуктальну лімфоцитарну запальну інфільтрацію епітелію, перилобулярний фіброз і протокову обструкцію, що вражає головним чином міжчасткові протоки [198]. Основним компонентом є деструкція проток

через згадані вище механізми, які подібні до знахідок, які спостерігаються у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями [54].

Крім того, нові технології та відкриття за 35 років між 1984 і 2019 роками довели, що нові дані не можна використовувати в рамках старої клініко-патологічної парадигми. Рання стадія ХРП, на якій таргетна терапія, ймовірно, буде найбільш ефективною, не може бути діагностовано, використовуючи клініко-патологічне визначення, оскільки це вимагає наявності незворотних морфологічних змін [87, 197].

Крім того, практика діагностики та відстеження прогресування захворювання на основі фіброзу може мати недоліки, оскільки ступінь фіброзу корелює погано з болем, ЕКНПЗ, цукровим діабетом (ЦД), ризиком виникнення раку [44, 45, 55, 59].

Для морфологічної діагностики ХГ, група OLGA 2008 року запропонувала візуально-аналогову шкалу (ВАШ) для оцінки атрофії СОШ, за якою шляхом поетапних підрахунків кількості та відсотка атрофованих залоз у шматочку СОШ визначають ступінь атрофії ХГ. Ця шкала є досить складною. Відомий патоморфолог професор Аруїн Л. І. вважає, що її тяжко буде використовувати в щоденній практиці [72, 201, 208]. Морфологічна діагностика ХГ із використанням сучасних та попередніх класифікацій (OLGA, OLGIM, Сіднейська система (Х'юстонський перегляд)) дозволяє максимально інформативно діагностувати основні зміни СО, за якими визначаються подальша тактика лікування та ефективність терапії [72, 80, 134].

Для встановлення наявності або відсутності відсутність бактерій *H.pylori* у гастробіоптатах, використовують забарвлення за Романовським-Гімза, сріблом за Вартіном-Старрі, а також імуногістохімічним методом.

Для оцінки ефективності лікування необхідними також є показники динаміки ступеня колонізації бактерій у різних відділах шлунка. Шкала Л. І. Аруїна визначає ступінь колонізації *H.pylori*: слабкий – <20 бактерій в

окремих полях зору; 20-50 – середній, >50 бактерій – високий ступінь колонізації.

Згідно із рекомендаціями Маастрихту V – Флоренція (2016) пацієнтам слід провести уреазний тест (замість антигенного тестування калу) через його дещо більшу точність верифікації *H.pylori* [130].

Показаннями для тестування на інфекцію *H.pylori* згідно з рекомендаціями Американського коледжу гастроентерології (2017) та консенсусу Маастрихту V /Флоренція (2016) є виразкова хвороба в активній фазі чи в анамнезі; завершення лікування верифікованої інфекції *H.pylori* з метою підтвердження ерадикації; тестування слід проводити ≥ 30 днів після завершення лікування та ІПП, недосліджена диспепсія з неінвазивним тестуванням у пацієнтів віком до 60 років, які не мають симптомів “червоних прапорців” (наприклад, втрата ваги, сильний біль у животі, блювота, дисфагія, шлунково-кишкові кровотечі та ін.), однак ЕФГДС пацієнтам віком ≥ 60 років або при наявності симптомів “червоних прапорців” рекомендовано проводити: тривале вживання аспірину; лімфоми з лімфоїдної тканини, асоційовані зі слизовими оболонками (MALT- лімфоми) або ендоскопічна резекція раку шлунка); тривале використання НПЗЗ; імунна тромбоцитопенія у дорослих; залізодефіцитна анемія нез’ясованої етіології після ретельної оцінки інших причин [70, 168, 213].

Сіднейська класифікація пропонує за допомогою ВАШ оцінювати вираженість колонізації *H.pylori*, активність хронічного запалення, атрофію та метаплазію СОШ: колонізація *H.pylori* – якщо *H.pylori* знайдено щонайменше в одному з біоптатів, встановлюється діагноз “асоційований з *H.pylori* хронічний гастрит”; інфільтрація нейтрофілами – основний показник активності; хронічне запалення – наявність навіть 1-2 плазматичних клітин у полі зору свідчить про хронічне запалення; атрофія – в полі зору великого збільшення щонайбільше 2 поперечно зрізані залози (в нормі їх більше); кишкова метаплазія: 1) якісна оцінка: повна (тонкокишкова) та неповна

(товстокишкова); 2) кількісна оцінка: ураження до 5 % слизової шлунка – метаплазія слабо виражена, до 20 % – помірна, понад 20 % – виражена [80, 113, 118, 169].

На першій стадії хелікобактерної інфекції розвивається активне хронічне запалення зі збереженням шлункових залоз (неатрофічний гастрит), що може призвести до мультифокального атрофічного гастриту.

Гістоморфологічно неатрофічний гастрит характеризується інфільтрацією власної пластинки клітинами хронічного запалення (наприклад, лімфоцитами та плазматичними клітинами) і клітинами гострого запалення (наприклад, поліморфноядерними нейтрофілами). Виражене гостре запалення може прогресувати в залозистому епітелії, що призводить до утворення мікроабсцесів, тоді як виражене хронічне запалення у власній пластинці може супроводжуватися лімфоїдними агрегатами із зародковими центрами. На цій стадії зміни можуть бути зменшені шляхом ерадикації *H.pylori*, однак тривале хронічне запалення сприяє пригніченню секреції шлункової кислоти через прозапальні цитокіни, що зрештою впливає на прогресування ураження.

Ранній хелікобактерний гастрит, як правило, переважає в антральному відділі з мінімальним ураженням СО. У деяких осіб тривале інфікування *H.pylori* визначає поширення запалення на тіло шлунка. Гіпохлоргідрія, спричинена зменшенням кислотоутворюючої слизової оболонки, що може посилюватися при застосуванні ППП, і прогресування захворювання зі СО антрального відділу сприяє проксимальній міграції бактерій, сприяючи розвитку корпусного гастриту. На цій стадії визначення інфекції *H.pylori* та оцінка поширення уражень значною мірою залежать від місця, кількості та розміру біопсії шлунка [31].

Для правильної оцінки стану хворого при кислотозалежних захворюваннях використовували базальну топографічну рН-метрію по протягу шлунка за методом В. М. Чорнобрового, що надає найточнішу

інформацію про індивідуальні особливості секреторної (кислотопродуруючої) функції шлунка і тому використовується як засіб функціональної діагностики гастродуоденальних захворювань та патологічних станів (хронічні виразки шлунка та ДПК, стійкі до антисекреторної терапії; хронічні атрофічні гастрити; гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; рефлюкс-езофагіт; ерозії шлунка та дванадцятипалої кишки), що найбільш об'єктивно та інформативно оцінює ефективність проведеного лікування в повсякденній лікарській практиці [85, 173, 174]. Метод базується на визначенні концентрації вільних водневих іонів у шлунковому вмісті від його кардіального до пілороантрального відділу через кожний 1 см (у 40 точках). Вперше внутрішньошлункову рН-метрію провів за допомогою спеціального рН-метричного зонда і описав McCledon у 1915 р. [8, 10, 11, 12, 13, 164].

За даними сучасних наукових праць, дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) є досить розповсюдженою патологією, що ускладнює перебіг хронічного гастродуоденіту, основними механізмами якого є недостатність воротаря як природного антирефлюксного бар'єру для ретроградного струму жовчі, а також/або антероградної перистальтики шлунка та ДПК [180, 186]. Низка авторів віддають ХГ компенсаторну роль, як відповідь на моторно-евакуаторні розлади верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і внаслідок надходження до ДПК шлункового соку з високою кислотно-пептичною активністю [121, 125, 183, 184].

Інші ж автори відводять патогенетичну роль ДГР у розвитку на цьому фоні хронічного запалення СО гастродуоденального комплексу. В Україні та в європейських країнах останні 20–25 років у клініці широко застосовується визначення рН даним методом [211]. Вивчення наукової літератури щодо застосування рН-метрії при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) показало відсутність робіт щодо кислотності органів гастродуоденальної зони при ХРП, що і визначило актуальність проведення даного дослідження у пацієнтів із ізольованим ХРП, а також при

коморбідності із ХГ, асоційованим з *H.pylori* [181]. Також у сферу дослідження увійшло вивчення морфологічного стану СО органів гастродуоденальної зони при ХРП як ізольованого, так і у поєднанні із верифікованими ГДЗ [30, 103].

Наявність при ХРП ентеропанкреатичного синдрому із морфологічними змінами СО призводить до імунодефіциту (ІД). Встановлено також, що при ХРП наявна білкова недостатність як за соматичним, так і вісцеральним компонентами. Недостатність вісцерального пулу білка в організмі людини призводить до анемії, сприяє поглибленню остеопорозу і формування вторинного ІД [105].

При будь-якому пошкодженні ПЗ змінюються її антигенні властивості, що служить тригерним механізмом у розвитку імунних реакцій. Антиген фагоцитується макрофагами і дендритними клітинами, після чого його активні пептиди виводяться на поверхню цих клітин. У відповідь антиген, що має зв'язок із генами HLA-DR, презентується Т-лімфоцитам, і, в першу чергу, CD4. Активація макрофагів та фібропластів здійснюється за допомогою прямих міжклітинних взаємодій і виробленням цитокінів сенсibiliзованими Т-клітинами. Наступним етапом продукуються прозапальні цитокіни, стимулюється проліферація тих же Т-лімфоцитів, а також цілого ряду інших імунокомпетентних клітин. У цих випадках пошкодження ПЗ обумовлено головним чином не автоімунним процесом, а клітинною цитотоксичністю із зниженням числа популяції і функціональної здатності Т-лімфоцитів. Характерні різні зміни властивостей В-лімфоцитів, гранулоцитів, активності комплементу і анатомічного бар'єру інфекції [2, 3, 171, 179].

За даними науковців, позитивні імунологічні реакції виявлено у більшості хворих на ХРП (62,6 %). Антитіла до тканинного антигену ПЗ виявлялись у 44,8 % обстежуваних, до інсуліну – у 20,7 %, до трипсину – у 32,5 %, до ДНК – у 32,9 %. Більшість дослідників свідчать про наявність імунодефіциту (ІД) при ХРП [193].

Розвиток ХРП супроводжується значними змінами в субпопуляційному складі лімфоцитів периферичної крові. Доведено наявність при ХРП дисбалансу між Т і В-ланками імунітету, який полягає в рості кількості В-лімфоцитів в поєднанні із збільшенням рівнів IgA, IgM, IgG в сироватці крові при зменшенні Т-лімфоцитів. Виявлено сенсibiliзацію до мікробних алергенів при ХРП. Аутоантигени, які в умовах Т-супресорів стимулюють продукцію В-клітинами антитіл груп IgM, IgG, IgA, IgE. Такі аутоантитіла утворюють з аутоантигеном циркулюючі імунні комплекси (ЦК), які накопичуються і викликають підвищення активності медіаторів запалення, порушують мікроциркуляцію, активують хемотаксис лейкоцитів і процеси власного фагоцитозу з участю лейкоцитів та макрофагів [175].

За даними дослідників, імунний статус (IS) пацієнтів з ХРП у фазі загострення характеризувався достовірним зменшенням відносного вмісту в крові Т-лімфоцитів, їх супресорної субпопуляції, підвищенням імунорегуляторного індексу (PI), В-лімфоцитів, дисбалансом між функціональною активністю Т- і В-ланок імунітету, наростанням ЦК. Зниження клітинного імунітету призводить до гіперпродукції антитіл клітинами. Досліджено наявність порушення ЦК регуляції імунокомпетентних клітин, яка проявлялась підвищенням синтезу прозапальних ЦК, супресією неспецифічної резистентності, дисбалансом Т- і В-клітинної ланок імунітету, зниженням готовності до апоптозу, що призводило до формування ІД. Дослідниками аргументовано девіацію імунної відповіді в бік Т-хелперів І типу з переважанням цитотоксичної імунної відповіді [22, 53, 95, 110].

Таким чином, імунозапальні реакції, які супроводжувались збільшенням ЦК на тлі зниження здатності лімфоцитів до проліферації у відповідь на неспецифічний етіологічний фактор, в цілому забезпечують і підтримують хронізацію ХРП. CD16 (NK – натуральні кілери) мають літичну дію щодо клітин пухлин, приймають участь в протівірусному імунітеті. Реакції з участю NK відносяться до спонтанної клітинно-опосередкованої

цитотоксичності, для якої не потрібні антитіла, комплемент та ін. Встановлено, що зниження НК свідчить про негативний прогноз в перебігу хронічних захворювань.

За даними літератури, всі наведені фактори можуть сприяти підтримці запального хронічного процесу в ПЗ, а також торпідним деструктивним змінам в тканинах і органах хворого, що робить актуальним дослідження взаємозв'язків між вищепроаналізованими елементами ІС та їх впливу на формування і глибину імунної ланки при ХРП [15,24,187]. Саме тому вважали за необхідне вивчити при даній патології в залежності від наявності супутніх ГДЗ порушення клітинної та гуморальної ланок імунного статусу (ІС), що є фактором ускладнення клінічного перебігу і прогнозу ХРП, особливо при даній коморбідності.

1.3 Сучасні уявлення про комплексне лікування хронічного панкреатиту в коморбідності з хронічним гастритом, асоційованим з *H.pylori*

Одним з найважливіших питань ефективного ведення хворих на *H.pylori*-асоційовані захворювання (хронічний гастрит (ХГ), у т.ч. атрофічний, асоційовані з *H.pylori*, аутоімунний атрофічний хронічний гастрит, функціональна диспепсія, НПЗП-гастропатія та ін.) є канцеропревенція раку шлунка.

За даними Маастрихту V, є чітко встановленим твердження й установка про те, що ерадикація *H.pylori* – найбільш перспективна стратегія по зниженню частоти раку шлунка, а інфекція *H.pylori* є основним фактором ризику даної тяжкої інвалідизуючої та смертельної недуги. Стверджується, що ризик некардіального раку шлунка при інфікуванні *H.pylori* збільшується у 20 разів і більше (рівень доказовості 1a; ступінь рекомендації А) [84, 190].

Основні положення Американського коледжу гастроентерології (2017) базуються на використанні будь-яких із семи антимікробних препаратів, але

в якості I-ої лінії рекомендовано потрібну схему терапії: кларитроміцин, амоксицилін та інгібітор протонної помпи (ІПП) [70, 106, 156].

Призначаючи ерадикаційну терапію, при виборі антибактеріальних засобів враховують, чи є у пацієнта алергія на пеніцилін та чи вживав пацієнт раніше макролідні антибіотики (наприклад: еритроміцин, кларитроміцин та азитроміцин). Лікування кларитроміцином у поєднанні з ІПП та амоксициліном серед рекомендацій посідає перше місце. Цей режим також рекомендується консенсусом Маастрихта V – Флоренція (2016), оскільки припускають, що рівень стійкості до кларитроміцину в пацієнтів становить менше 15 % [143].

Засновані на фактичних даних схеми лікування інфекції *H.pylori* у Північній Америці (згідно з Торонтським консенсусом) зібрані до низки рекомендацій (керівництво Американського коледжу гастроентерології (ACG)) 2017) [149], за якими, ІПП слід вводити 2р/добу (лікування I-ої лінії), в наступних рекомендованих дозах: езомепразол 20 мг або 40 мг; омепразол 20 мг; лансопразол 30 мг; дексланзопразол 30 мг або 60 мг; пантопразол 40 мг; рабепразол 20 мг [165]. Рекомендовані дози інших лікарських засобів такі: амоксицилін 1 г; кларитроміцин 500 мг; вісмут цитрат від 120 до 300 мг (доступний у різних складах); нітроїмідазол 500 мг; метронідазол (препарат нітроїмідазолу) 500 мг; тетрациклін 500 мг; левофлоксацин 500 мг [43, 124, 138, 188].

Одним із важливих елементів ерадикаційної терапії є ефективна кислотосупресія шляхом використання засобів, які пригнічують кислотопродукуючу функцію шлунка. Один із методів ліквідування резистентності *H.pylori* розглядається потужне кислотоінгібування. З цією метою використовують ІПП та інгібітори H_2 -гістамінових рецепторів за неможливості застосування ІПП [88, 101, 109].

Застосування ІПП дає можливість стабілізувати рН, пролонгувати тривалість дії антибактеріальних препаратів, забезпечити сприятливі умови

для переходу *H.pylori* в стадію поділу, коли мікроорганізм найбільш чутливий до дії антибіотиків [33, 34, 130, 131, 205].

На основі вже наявних досліджень відомо, що після ерадикації *H. Pylori* залишається запальний інфільтрат, який виробляє форми кисню активного характеру, який викликає ушкодження ДНК, а також зміни експресії онкогенів та онкосупресорів. Наявна лімфоцитарна інфільтрація, лейкоцитарна нейтрофільна інфільтрація, яка продукує форми кисню активного характеру і зумовлює оксидативний стрес, гіперпродукцію пепсину, який розщеплює епідермальний фактор росту (забезпечує відновлення ушкодженої СОШ). Таким чином, наявні залишкові явища потребують остаточного подолання наслідків постерадикаційної терапії (довготривалого хронічного запалення СОШ), що може забезпечити поєднання вітаміну U (метилметіонін) і провітаміну B5 (декспантенол) [42, 93, 203].

Метилметіонін (вітамін U) бере участь у процесах синтезу травних ферментів та стимуляції загоєння пошкоджених ділянок СО ШКТ. Декспантенол (провітамін B5)-сприяє покращенню травлення внаслідок впливу на рухову активність ШКТ і його секреторну функцію, стимулює регенерацію та відновлення СО, забезпечуючи клітини необхідної енергією. Комплексний вплив метилметіоніну і декспантенолу забезпечує нормалізацію шлункової секреції і стимулює загоєння ерозивних і виразкових ушкоджень СО ШКТ. Таким чином, дана вітамінна комбінація поєднує в собі низку важливих клінічних ефектів: метаболічного, цитопротекторного, репаративного та ін.

Поєднання декспантенолу (провітаміну B5) і метилметіоніну (вітаміну U) дозволяє синергічно забезпечити ефективну цитопротекцію та регенерацію СО.

Слід враховувати позитивну здатність метилметіоніну трансформуватись в активну форму аденометіоніну, що вимагає макроергічної підтримки, яку забезпечує у циклі трикарбонових кислот пантотенова

кислота. У процесі метилювання окремих нуклеотидів бере участь вітамін U і пантотенова кислота за підтримки макроергів [41, 93].

Відомим є той факт, що загальна довжина молекул ДНК у ядрі клітини становить близько двох кілометрів. Компактне упакування ДНК формується складними і щільними конгломератами хроматину. Після розв'язування структури ДНК, які в хроматині є неактивними відбувається реплікація із забезпеченням процесу клітинного ділення, що являє регенерацію.

Для подальшого метилювання нуклеотидів новостворених ДНК-структур після завершення реплікації метильні групи приєднуються до залишків аденіну у нуклеотидних послідовностях з утворенням 6-метиладеніну. Можливим є і метилювання цитозину у цих послідовностях нуклеотидів із утворенням 5-метилцитозину. Кількість метильованих основ складає від 1 % до 8 %. Ці процеси відбуваються за рахунок енергії АТФ, що забезпечує вітамін В5. Джерелом метильних груп виступають молекули аденOMETIОНІну. Приєднання метильних груп до залишків аденіну і цитозину не порушує структури ланцюгів нуклеотидів. Наявність же метильних груп у структурах ДНК необхідна для формування хромосом і для регуляції транскрипції генів. Протягом короткого часу в молекулі ДНК ці послідовності нуклеотидів, метильованих по аденіну, існують тільки в матричному, а не у новому ланцюговому утворенні. Ця відмінність використовується ферментами регенерації для усунення помилок, які могли б виникати при реплікації.

Важливим моментом є також участь у синтезі білка. Молекули білків є собою поліпептидними послідовностями окремих амінокислот. Однак амінокислоти недостатньо активні для самостійного з'єднання в єдиній структурі. Тому для з'єднання і утворення молекули білка амінокислоти мають активуватися за допомогою спеціального ферменту для кожної амінокислоти. АТФ же є джерелом енергії для цього. Внаслідок активування амінокислота стає більш лабільною і під впливом цих спеціальних ферментів

зв'язується з транспортною РНК для включення у наступні етапи клітинного метаболізму. Кожна з 20 амінокислот білка з'єднується ковалентно із певною транспортною РНК із використанням енергії макроергічних структур. Своєю чергою S-аденозилметіонін бере участь у реакціях біосинтезу, де задіяна метильна група: у синтезі адреналіну, тіаміну, креатиніну, бетаїну, фосфатидилхоліну та ін. Після відщеплення метильної групи S-аденозилгомоцистеїн проходить гідроліз із утворенням аденозину і гомоцистеїну. Гомоцистеїн використовується в синтезі серину. Отже, вітаміни B5 і U є необхідними чинниками синтезу білка [41].

У таблетованому варіанті ці два вітаміни призначаються дорослим і дітям старше 14 років, як правило, по 1-2 таблетки на добу, після їжі, що слід запивати невеликою кількістю рідини. Курс прийому зазвичай становить 1-2 місяці [88]. Відомі наукові дані щодо призначення даної комбінації стосуються ХГ і пептичної виразки шлунку і ДПК, однак практично відсутні доказові рекомендації щодо застосування засобу при ХП у коморбідності з хронічним гастритом, асоційованим з H.pylori. Це спонукало до проведення даного дослідження [9, 21].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика хворих на хронічний рецидивуючий панкреатит у поєднанні з хронічним гастритом, асоційованим з *H.pylori*

Протягом 2020-2023 рр. було досліджено 147 пацієнтів, які перебували на диспансерному обліку та під спостереженням сімейного лікаря в умовах Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги». Основну групу склали 117 хворих на ХРП у поєднанні із ХГ, асоційованим з *H.pylori*. Щоб оцінити вплив коморбідності ХГ, асоційованого з *H.pylori* на клінічний стан пацієнтів із ХРП, до дослідження включили групу порівняння, яку склали 30 хворих з ізольованим ХРП. Групи дослідження були співставними між собою за віком, статтю. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, що були репрезентативні групам дослідження за віком, статтю і соціальним статусом.

Критеріями включення хворих до контингенту дослідження є наступні: чоловіча та жіноча стать, вік більше 18 років, здатність пацієнта виконувати всі інструкції й рекомендації згідно із дизайном проведення дослідження. Встановлення діагнозів виконували згідно із стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб травлення (за клініко-статистичною класифікацією ДУ НДІ гастроентерології НАМН України від 2003 р. і за Наказом МОЗ України № 638 від 10 вересня 2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті», а також згідно із «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на хронічний гастрит» (додаток до Наказу № 271 МОЗ України від 13 червня 2005 р.). Кожен пацієнт був ознайомлений із регламентом проведення

дослідження і підписав інформовану згоду щодо участі в дослідженні. Матеріали клінічного дослідження були розглянуті на засіданні комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 73 від 03.04.2023р.), які засвідчили, що процедура залучення та інформування учасників дослідження, а також їх обстеження та лікування відповідають нормам біоетики, українському законодавству та правилам міжнародного наукового співтовариства.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: наявність гострих і загострення хронічних соматичних захворювань, а також суб- і декомпенсація життєво важливих органів, у т.ч. гострі серцево-судинні і хірургічні стани, любі оперативні втручання протягом останнього місяця, вірусні гепатити в активній фазі, цирози печінки, пептична виразка шлунку/12-палої кишки у фазі загострення, патологія щитоподібної залози, вагітність, онкологічні і гематологічні захворювання, психічні розлади, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія 3 ступеня, а також відмова брати участь у проведенні наукового дослідження.

Вік пацієнтів становив від 19 до 76 років. Середній вік становив $(48,29 \pm 1,04)$ років. Серед обстежених було 87 чоловіків (59,2 %) та 60 жінок (40,8 %). Оскільки основну групу склали 117 хворих на ХРП у поєднанні із ХГ, асоційованим із *H.pylori*, та група порівняння, яку склали 30 хворих з ізольованим ХРП, тому вважали за необхідне зробити розподіл за віком для кожної (табл. 2.1, 2.2). Дані вікового розподілу пацієнтів із ХРП та пацієнтів із ХРП у коморбідності з ХГ для наочності представили у вигляді у вигляді діаграм (рис. 2.1, 2.2).

У цілому в контингенті хворих на ХРП переважали особи молодого і середнього віку за класифікацією ВООЗ (40,0 % і 30,0 %), що доводить медико-соціальну значимість дослідження, оскільки це особи працездатного віку.

Таблиця 2.1 – Розподіл пацієнтів на ХРП за віком

Кількість пацієнтів	Група пацієнтів за віком, роки				
	До 25 р.	25-44 р.	44-60 р.	Понад 60 р.	Всього пацієнтів
Абс. число	4	12	9	5	30
%	13,3	40,0	30,0	17,7	100,0

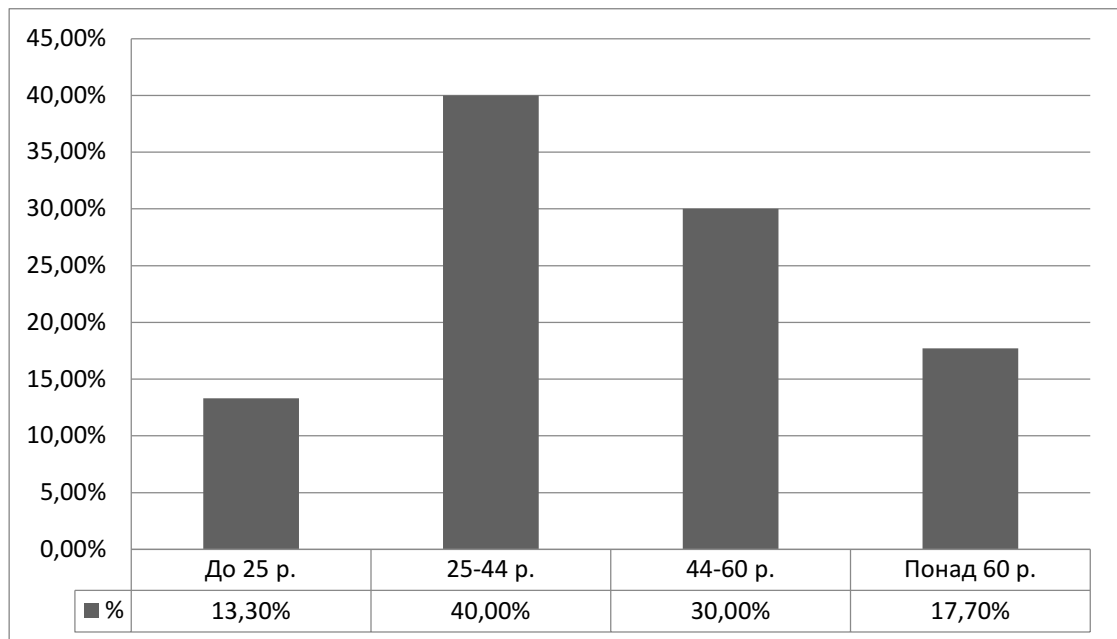


Рисунок 2.1 – Розподіл пацієнтів на ХРП за віком

Таблиця 2.2 – Розподіл пацієнтів із ХРП у коморбідності з ХГ, асоційованим із Н.руlori, за віком

Кількість пацієнтів	Група пацієнтів за віком, роки				
	До 25 р.	25-44 р.	44-60 р.	Понад 60 р.	Всього пацієнтів
Абс. число	5	35	62	15	117
%	4,3	29,9	53,0	12,8	100,0

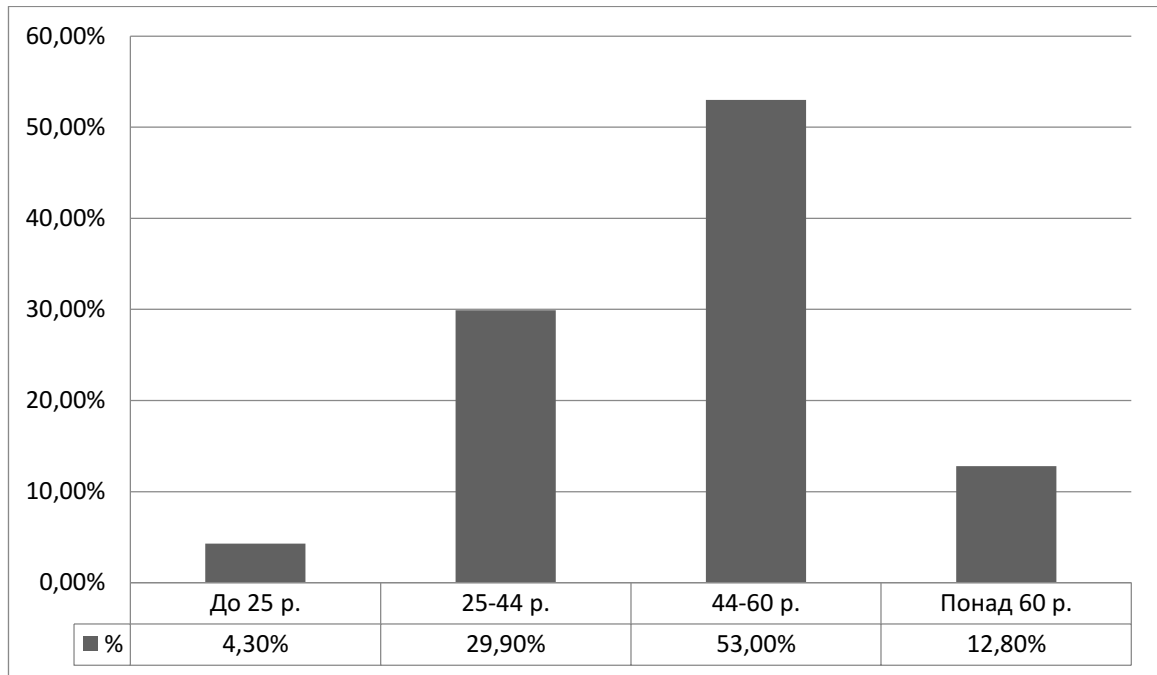


Рисунок 2.2 – Розподіл пацієнтів на ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з *H.pylori*, за віком

Пацієнтів із ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим із *H.pylori*, за віком згідно з критеріями ВООЗ розподілили також у групах пацієнтів за статтю (табл. 2.3, 2.4).

Таблиця 2.3 – Розподіл чоловіків із ХРП в коморбідності із ХГ, асоційованим із *H.pylori*, за віком

Група чоловіків	Кількість в абсолютних числах	% від загальної кількості пацієнтів із ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i>	% від загальної кількості пацієнтів із ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> , чоловіків
До 44 років	29	24,8	35,8
45-60 років	43	36,8	53,1
Понад 60 років	9	7,7	11,1

Таблиця 2.4 – Розподіл жінок з ХРП в коморбідності із ХГ, асоційованим із *H.pylori* за віком

Група жінок	Кількість в абсолютних числах	% від загальної кількості пацієнтів на ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i>	% від загальної кількості пацієнтів на ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> , жінок
До 44 років	11	9,4	30,5
45-60 років	19	16,2	52,8
Понад 60 років	6	5,1	16,7

За даними табл. 2.3-2.4, можна констатувати, що в основній групі відмічалось переважання чоловіків над жінками (54,7 % і 45,3 %), найбільшу ж частину (87,2 %) складають пацієнти працездатного віку – до 60 років включно. Таким чином, коморбідність ХРП і ХГ, асоційованого із *H.pylori* – проблема активної частини населення з деяким переважанням чоловіків (9,4 %), що становить значиму медико-соціальну проблему.

При аналізі тривалості ХРП у пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим із *H.pylori*, виявлено діапазон від 1 до 28 років. Середня тривалість становила $(9,34 \pm 6,22)$ років. У більшості пацієнтів (46 осіб – 39,3 %) захворювання тривало понад 10 років, у 43 пацієнтів тривалість ХРП становила від 5 до 10 років (36,8 %), у 28 (23,9 %) – до 5 років (рис. 2.3).

Тривалість коморбідності ХРП і ХГ, асоційованого із *H.pylori*, в обстежуваних пацієнтів коливалась від 0 до 21 року, середня тривалість становила $(7,96 \pm 0,60)$ років, у 75 осіб (64,1 %) захворювання тривало до 10 років, у решти 25 осіб (21,4 %) тривалість коморбідності становила понад 10 років, у 17 (14,5 %) – до 5 років (рис. 2.4).

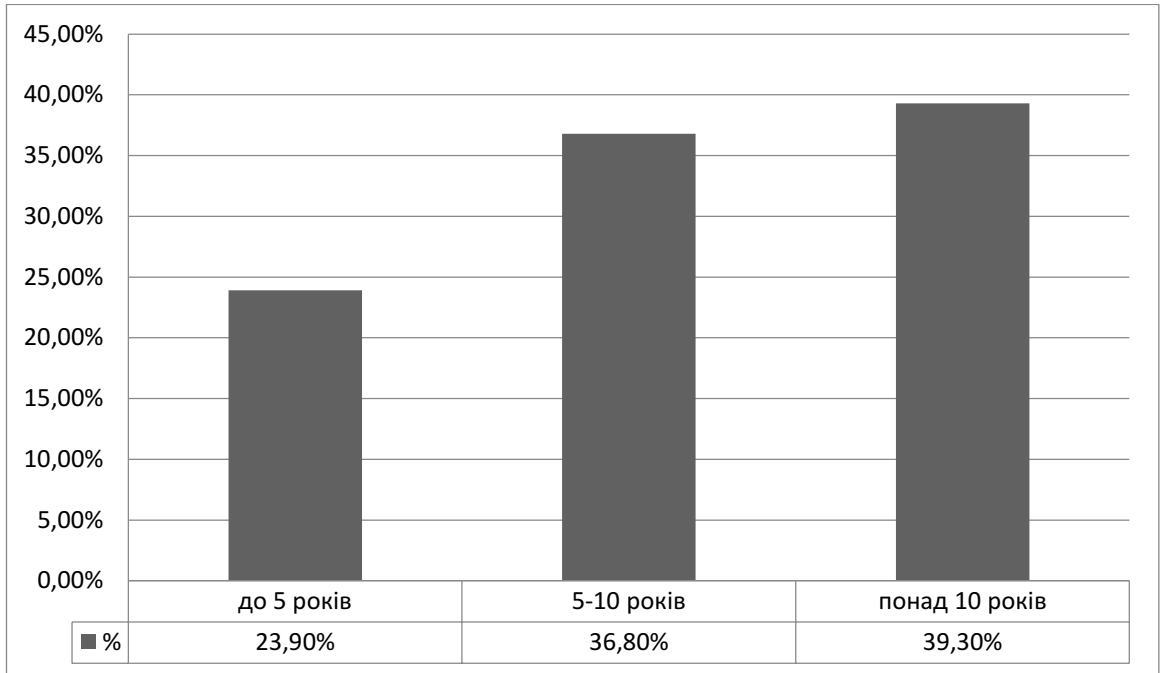


Рисунок 2.3 – Розподіл пацієнтів на ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим із *H.pylori*, за тривалістю захворювання

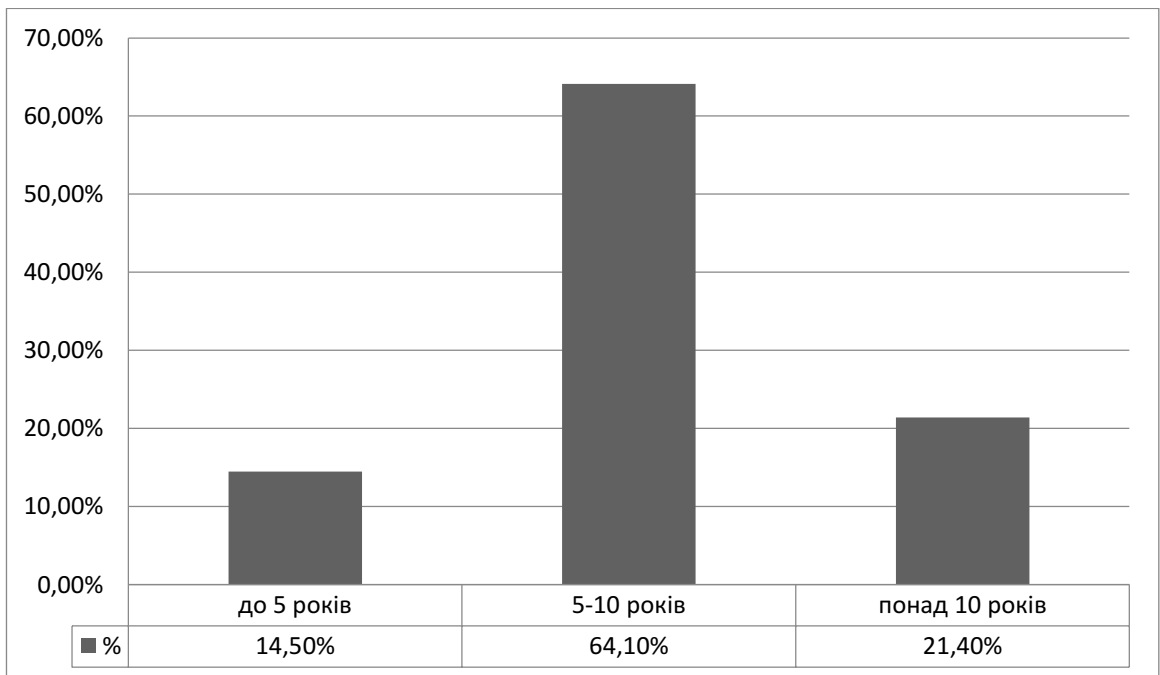


Рисунок 2.4 – Розподіл пацієнтів дослідженого контингенту за тривалістю коморбідного перебігу ХРП та ХГ, асоційованого з *H.pylori*

Методом клініко-статистичного ретроспективного аналізу оцінили значимість етіологічних чинників у розвитку ХРП серед пацієнтів контингенту дослідження. Одним з найбільш впливових чинників були захворювання гепатобіліарної системи. Вони були виявлені у 74 (63,2 %) пацієнтів: 23 (31,1 %) пацієнта відмічали наявність дискінезії жовчовивідних шляхів, 31 (41,9 %) – некалькульозний холецистит, 20 (27,0 %) – калькульозний холецистит. Із 20 хворих 16 (80,0 %) пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою перенесли холецистектомію до одного року на момент проведення дослідження. Наявність у пацієнтів вторинного ентероколіту була встановлена у 29 (24,8 %). ГЕРХ присутній у 90 (76,9 %) пацієнтів, порушення кислотопродукуючої функції шлунка у 69 (59,0 %) пацієнтів. У 18 (15,4 %) пацієнтів констатована злукова хвороба. Присутність ішемічного етіологічного фактору можна запідозрити у 24 (20,5 %) пацієнтів: 21 (17,9 %) страждали на гіпертонічну хворобу або симптоматичну гіпертензію, 16 (13,7 %) – на ішемічну хворобу серця.

Аналіз клінічного перебігу пацієнтів з ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим із *H.pylori*, проводили за кількістю загострень (рецидивів) (табл. 2.5). Дані засвідчили переважання середнього ступеня тяжкості клінічного перебігу ХП у контингенті дослідження (63,3 %).

Таблиця 2.5 – Оцінка клінічного перебігу ХРП за кількістю загострень

Ступінь тяжкості ХРП	Кількість в абсолютних числах	% від загальної кількості хворих на ХРП з ХГ, асоційованим з <i>H. pylori</i>
Легкий	27	23,0
Середньої тяжкості	74	63,3
Тяжкий	16	13,7

Було проаналізовано клінічні прояви у пацієнтів з ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим із *H.pylori* (табл. 2.6), констатовано наявність таких симптомів/синдромів: больовий 117 (100,0 %), диспепсичний синдром 117 (100,0 %), 54 (46,2 %) – ентеропанкреатичний синдром; 35 (29,9 %) – анемію легкого ступеня; 79 (67,5 %) – відсутність або зменшення апетиту.

Таблиця 2.6 – Клінічні прояви ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з *H.pylori*

Клінічні прояви ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i>	Кількість в абсолютних числах	% від загальної кількості хворих на ХРП з ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i>
Больовий синдром:	117	100,0
Періодичний біль	93	79,5
Постійний біль	56	47,9
Диспепсичний синдром:	117	100,0
Шлункова диспепсія:		
Нудота	31	26,5
Відрижка	98	83,8
Печія	88	75,2
Відчуття важкості	79	67,5
Кишкова диспепсія:		
Метеоризм і бурчання	28	23,9
Проноси	21	17,9
Закрепи	75	64,1
Чергування проносів та закрепів	27	23,1
Ентеропанкреатичний синдром	54	46,2
Відсутність або зменшення апетиту	79	67,5
Анемія	35	29,9
Примітка. % – кількість хворих з певним синдромом від загального числа.		

Провели оцінку копрограми за 5-ти бальною шкалою, враховуючи як один бал наступні ознаки: наявність у фекаліях неперетравлених залишків м'ясної їжі (креаторея) у вигляді м'язових волокон у великій кількості; наявність неперетравлених жирів (стеаторея) у вигляді нейтральних жирів; наявність перетравленої клітковини та крохмалю у випорожненнях (амілорея); значна кількість слизу і лейкоцитів як свідчення запального процесу в кишечнику. Середній сумарний показник в балах пацієнтів з ХРП у поєднанні із ХГ, асоційованим з *H.pylori*, становить $(4,01 \pm 0,80)$ бала, що статистично достовірно вище такого показника щодо контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Оцінка середнього сумарного показника копрограми серед досліджувальних груп (у балах)

Групи пацієнтів	Контроль (n=30)	ХРП (n=30)	ХРП з ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> (n=117)
Бали	$1,15 \pm 0,65^*$	$3,60 \pm 1,12^*$	$4,01 \pm 0,80^{**}$
Примітка. * – статистична значимість стосовно показників контрольної групи ($p < 0,05$); ** – статистична значимість стосовно показників групи пацієнтів з ХРП до пацієнтів з ХРП та ГДЗ ($p < 0,05$).			

За рівнем фекальної α -еластази, який розглядається як «золотий стандарт», оцінювали глибину ЕКНПЗ. Метод має ряд суттєвих переваг над іншими тестами. Основними є: неінвазивність; висока стабільність еластази при транзиті через ШКТ; визначається рівень тільки людської еластази, тому проведена пацієнту замісна терапія не впливає на результат; відсутність необхідності у спеціальній дієті; стабільність повторних вимірювань; міжнародна стандартизація. Метод має високу специфічність і чутливість (при середньо-тяжкій і тяжкій ЕКНПЗ – відповідно 90,0 і 97,0 %, при легкій – 85,0 %). Метод відносно дешевий і простий: для аналізу досить досить зразка фекальних мас, який пересилають у діагностичний центр. Рівень фекальної α -

еластази становить $((113,16 \pm 13,48)$ мкг/г) – вказує на середній ступінь ЕКНПЗ.

У 9 (7,7 %) – легкий ступінь ЕКНПЗ (фекальна α -еластаза від 150-200 мкг/г), в 94 (80,3 %) – середній ступінь ЕКНПЗ (фекальна α -еластаза від 100-150 мкг/г), в 14 (12,0 %) – тяжкий ступінь ЕКНПЗ (фекальна α -еластаза менше 100 мкг/г).

Аналіз структурних змін ПЗ за даними УЗД ПЗ оцінювали в балах: 1-2 ознаки свідчили про легкий ступінь, 3-5 ознак – середній ступінь, понад 5 ознак – тяжкий. Враховували наступні ознаки: розширення вірсунгової протоки більше 3 мм (як ознака протокової гіпертензії); звивистий хід протоки; внутрішньопротокові ехогенні утворення з акустичними тінями та без них (камені, кальцинати стінки, білкові преципітати); гіперехогенна (фіброзно змінена) стінка протоки; розширення її бокових гілок (перидуктальний фіброз паренхіми); негомогенна ехоструктура паренхіми ПЗ; зони пониженої ехогенності з дрібними (1-3 мм) включеннями (запальний тканинний набряк); гіперехогенні включення з акустичними тінями (кальцифікація залози); лінійні тяжисті включення (фіброз) різної форми та довжини; нерівний бугристий гіперехогенний контур залози (фіброз та атрофія залози); анехогенні порожнини (розмірами понад 5 мм) – наявність псевдокіст.

За Марсельсько-Кембріджськими критеріями у когорті дослідження встановлено наступне: легкий ступінь тяжкості виявлено у 15 (12,8 %) пацієнтів, середній – 83 (71,0 %), важкий – 19 (16,2 %). Середнє значення даних становить $3,56 \pm 0,93$, що вказує на середній ступінь тяжкості.

У загальноклінічних і біохімічних обстеженнях пацієнтів з ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з *H.pylori*, статистично достовірно виявлено: анемію легкого ступеня, зменшення рівня загального білка на 14,9 %, підвищення рівня глюкози на 18,6 % у межах коридору норми, підвищення амілази крові та діастази сечі у 5,2 та 4,1 разів відповідно;

підвищення кількості лейкоцитів – на 21,3 % та ШОЕ – у 2 рази (свідчить про наявність запального синдрому) стосовно цих показників контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 – Основні загальноклінічні та біохімічні показники пацієнтів на ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з *H.pylori*

Загальноклінічний та біохімічний показник	Група порівняння	
	Контроль (n=30)	Пацієнти з ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> (n=117)
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,22 \pm 0,11	3,58 \pm 0,31*
Гемоглобін, г/л	131,50 \pm 1,68	109,10 \pm 9,66*
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	5,64 \pm 0,19	6,84 \pm 1,42*
ШОЕ, мм/год	7,39 \pm 0,27	14,73 \pm 5,00*
Загальний білок, г/л	78,28 \pm 0,52	66,58 \pm 4,93*
Глюкоза, ммоль/л	4,25 \pm 0,32	5,04 \pm 0,58*
АЛТ, Од/л	0,33 \pm 0,03	28,64 \pm 7,38*
АСТ, Од/л	0,32 \pm 0,03	22,48 \pm 6,93*
Амілаза крові, Од/л	17,86 \pm 0,28	42,66 \pm 6,19*
Діастаза сечі, Од/л	78,37 \pm 0,45	324,30 \pm 51,07*
Примітка. * – статистична значимість стосовно показників контрольної групи ($p < 0,05$).		

Проаналізувавши протеїнограму, статистично достовірно встановили зниження альбуміну та α_1 -глобулінів на 17,0 % і 22,4 % відповідно; підвищення α_2 -, β - та γ -глобулінів на 25,5 %, 35,1 % та 19,3 % відповідно стосовно контрольної групи ($p < 0,05$) у пацієнтів з ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з *H.pylori* (табл. 2.9).

Таблиця 2.9 – Основні показники протеїнограми у пацієнтів на ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим із *H.pylori*

Показник протеїнограми	Група порівняння	
	Контроль (n=30)	Пацієнти з ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим із <i>H. pylori</i> (n=117)
Альбуміни, %	62,65 ± 1,23	52,00 ± 1,34*
α1-глобуліни, %	3,71 ± 0,41	2,88 ± 0,27*
α2-глобуліни, %	9,78 ± 0,17	13,13 ± 0,28*
β-глобуліни, %	9,10 ± 0,03	14,02 ± 0,23*
γ-глобуліни, %	14,70 ± 0,04	18,22 ± 0,48*
Примітка. * – достовірність різниць показників щодо контрольної групи (p<0,05).		

ІМТ у всіх хворих на ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим із *H.pylori*, становить ((22,30 ± 3,44) кг/м²) (табл. 2.10).

Таблиця 2.10. – Параметри ІМТ хворих на ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з *H.pylori*

Параметр ІМТ	Група порівняння			
	Контроль (n=30)	Всі хворі з ХРП із ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> (n=117)	Хворі на ХРП із ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> , з дефіцитом маси тіла (n=24)	Хворі на ХРП із ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> , з надлишком маси тіла (n=23)
ІМТ, кг/м ²	23,98 ± 0,56	22,30 ± 3,44	17,85 ± 0,40	27,13 ± 3,00

Пацієнтів з нормальною масою тіла (ІМТ – 18,5-24,9 кг/м²) було 70 (59,8 %); із зниженою масою тіла (ІМТ – 18,5 кг/м²) – 24 (20,5 %). З дефіцитом маси тіла було статистично достовірно більше чоловіків – 21 (87,5 %) (p<0,05). Надлишок маси тіла (ІМТ – 25,0-29,9 кг/м²) виявлено у 23

пацієнтів (19,7 %), ожиріння 1-го ступеня (ІМТ – 30,0-34,9 кг/м²) – 2 пацієнтів (1,7 %), 2-го ступеня (ІМТ – 35,0-39,9 кг/м²) – в одного (0,9 %). Серед пацієнтів із надмірною масою тіла чоловіків було більше, ніж жінок – 13 з 23 (56,5 %). Не виявлено хворих з 3-м ступенем ожиріння (ІМТ більше 40,0 кг/м²). Отримані дані представлено у вигляді діаграми (рис. 2.5).

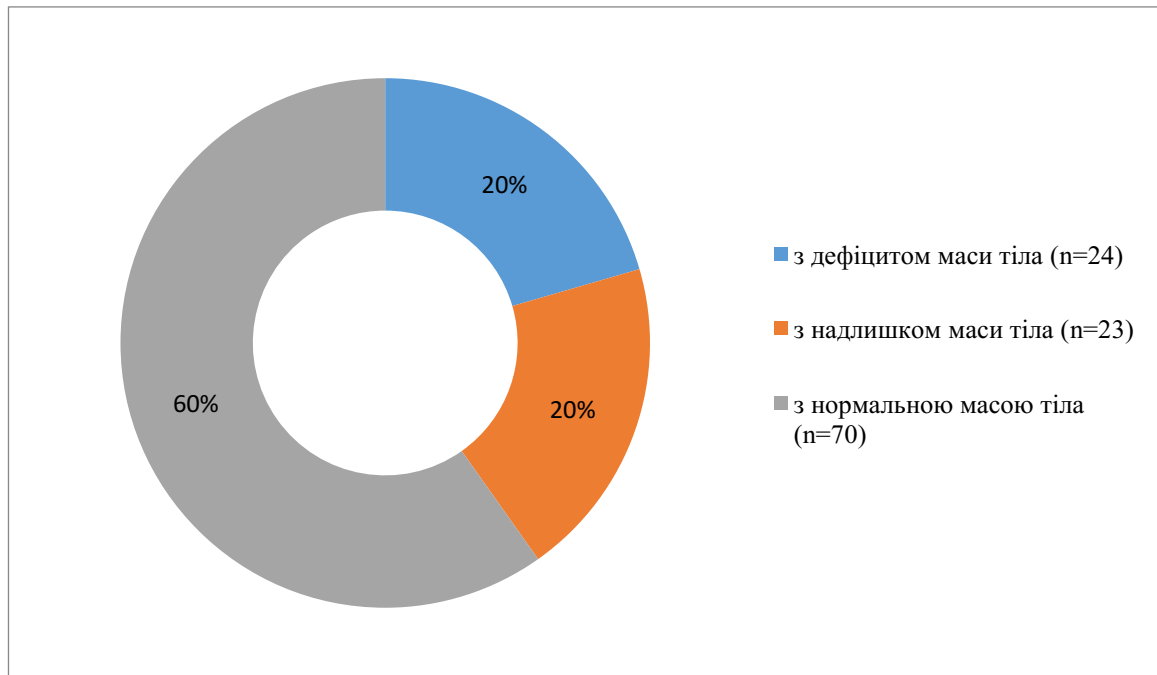


Рисунок 2.5 – Розподіл пацієнтів на ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з *H.pylori*, за індексом маси тіла (%)

Таким чином, аналіз дослідження когорти пацієнтів з ХРП поза загостренням (у фазах нестійкої та стійкої ремісії) (147 пацієнтів), що налічувало 117 (79,6 %) таких, що мали супутній ХГ, асоційований з *H.pylori*, показав наявність у них таких патологічних ознак:

- больового і диспепсичного синдромів у 100,0 %, у 72,6 % – ентеропанкреатичного синдрому; у 35,0 % – анемію легкого ступеня; у 32,5 % – відсутності або зниження апетиту;

- зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ (за вмістом фекальної α -еластази ((113,16 \pm 13,48) мкг/г) проти ((242,58 \pm 6,24) мкг/г) у групі

контролю ($p < 0,05$) до рівня середнього ступеня ЕКНПЗ, за сумарним показником копрограми, який становив ХРП ($4,01 \pm 0,80$) бала, що було статистично достовірно вище такого показника у групі контролю ($p < 0,05$);

- зміни структурного стану ПЗ за УЗ-бальним показником у 12,8 % пацієнтів на рівні легкого ступеня тяжкості, у 71,0 % – середнього та у 16,2 % – важкого. Сумарний структурний показник у когорті становив ($3,56 \pm 0,93$) бала, що відповідало середньому ступеню тяжкості;

- виявлено патологічні відхилення показників обміну речовин: статистично достовірно встановлено у пацієнтів з ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з *H.pylori* зниження вісцерального пулу білка (загального білка до ($66,58 \pm 4,93$) г/л), альбуміну – до ($52,00 \pm 1,34$) %, гемоглобіну – до ($109,10 \pm 9,66$) г/л) – анемію легкого ступеня; підвищення рівня глюкози на 15,7 % у межах коридору норми; підвищення амілази крові та діастази сечі у 2,4 та 4,1 разів відповідно; підвищення α_2 -, β - та γ -глобулінів на 25,5 %, 35,1 % та 19,3 % відповідно стосовно таких параметрів у групі контролю ($p < 0,05$).

Такі результати вмотивовують до поглибленого вивчення клініко-патогенетичних змін при ХРП в коморбідності з ХГ, асоційованим з *H.pylori*, для встановлення патологічних особливостей даної коморбідності із метою подальшої їхньої корекції шляхом оптимізації схем лікування та реабілітації таких хворих.

2.2 Характеристика використаних методів і методик дослідження

2.2.1 Критерії верифікації діагнозів та оцінки клінічного перебігу хронічного рецидивуючого панкреатиту і хронічного гастриту, асоційованого з *H.pylori*, у пацієнтів дослідженого контингенту

Діагноз ХРП встановлювали за клініко-статистичною класифікацією, запропонованою ДУ «НДІ гастроентерології НАМН України» 2003 р., за

Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Діагноз ХГ, асоційованого з *H.pylori*, верифікували за затвердженим додатком до Наказу № 271 МОЗ України від 13.06.2005 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на хронічний гастрит».

Наявність і глибину клінічних симптомів і синдромів оцінювали кількісно в абсолютних цифрах (кількість хворих з наявними значимими проявами даного синдрому), а також у відсотках стосовно усіх хворих на ХРП у поєднанні з ХГ, асоційованим з *H.pylori*.

Клінічний перебіг ХРП оцінили за загальноприйнятими в гастроентерології критеріями: легкий перебіг – рецидиви не більше 2 разів протягом року, легко усуваються впродовж 3-14 діб, можливі ремісії тривалістю 1 рік і більше; перебіг середньої тяжкості – рецидиви 2-3 рази на рік з мінімальною дисфункцією ПЗ (відновлення функціонального стану протягом 48-72 годин), ускладнень немає, тривалих ремісій немає; тяжкий перебіг – рецидиви більше 3 разів на рік, для їх усунення необхідно більше місяця, розвиток ускладнень, іноді рецидиви повністю не усуваються, відбувається лише періодичне послаблення і посилення постійного больового синдрому [1, 89, 90, 91, 92].

2.2.2 Методики оцінювання якості життя за допомогою опитувальників SF-36 та GSRS

Оцінку фізичного та психологічного здоров'я оцінювали за допомогою неспецифічного загального опитувальника SF-36 «36Item Short Form Survey». Широко використовується в країнах Європи і США. Опитувальник відомий в США та країнах Європи, включає 11 питань, які мають 36 пунктів та формуються 8 шкал: фізичне функціонування (PF), рольове (фізичне)

функціонування (RP), загальний стан здоров'я (GH), біль (BP), життєздатність (VT), психічне здоров'я (MH), рольове (емоційне) функціонування (RE), соціальне функціонування (SF). Шкали з 1 по 4 відповідають фізичному компоненту здоров'я, а з 5 по 8 – за психологічний компонент. Кожна шкала у балах визначає рівень якості життя (від 0 до 100), чим вищий показник, тим краща оцінка ЯЖ по них [178, 191]. Фізичне функціонування показує ступінь виконання навантажень таких, як підйом ваги, ходьба, самообслуговування та ін. Рольове функціонування оцінює фізичний стан на можливість виконання щоденної рольової діяльності (рутинні, повсякденні обов'язки). Біль та його інтенсивність, вплив на здатність займатися щоденними справами. Загальний стан здоров'я, що показує самооцінку стану на даний момент, а також перспектив лікування. Життєва активність оцінюється пацієнтом за власним відчуттям енергійності та сил, чи навпаки виснаженням. Соціальне функціонування відображає ступінь обмеження соціальної активності внаслідок фізичного або емоційного стану. Рольове (емоційне) функціонування оцінює емоційний стан, який впливає на виконання побутових і/або професійних обов'язків (зниження якості та обсягу виконаної роботи, більші витрати часу тощо). Психічне здоров'я самооцінюється пацієнтом та відображає настрій (ступінь позитивних емоцій, наявність тривоги, депресії) [32, 36, 64, 92].

Опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Wiklund I., 1998), розроблений відділом вивчення якості життя в ASTRA HASSLE у Швеції, орієнтований для пацієнтів із захворюваннями ШКТ. Складається з 15 пунктів, що сортуються в 6 шкал: 1, 4 — абдомінально-больовий синдром (AP); 2, 3, 5 — рефлюкс-гастрит-синдром (RS); 6, 7, 8, 9 — диспептичний синдром (IS); 11, 12, 14 — діарейний синдром (DS); 10, 13, 15 — синдром запору (CS) та загальний бал (ЗБ). Кожне запитання оцінюється від 1 до 7 балів, нижчі показники відповідають меншій симптоматиці та відповідно

кращому стану пацієнта, де 1 – «не турбує», 7 – «дуже сильно турбує» (по типу шкали Лайкерта). Для кожної зі шкал вираховували сумарне значення [127, 209].

2.2.3 Методики оцінки функціонального і структурного стану підшлункової залози пацієнтів

Оцінку наявності і глибини ЕКНПЗ проводили за «золотим стандартом» – визначенням вмісту фекальної α -еластази-1, протеолітичного ферменту ПЗ. Метод має ряд суттєвих переваг над іншими: він є неінвазивним; еластаза не розпадається при транзиті через ШКТ; визначає рівень тільки людської еластази, тому застосування замісної терапії не впливає на результат; перед проведенням не потребує спеціальної дієти; відповідає міжнародним стандартам. Метод має високу специфічність і чутливість (при середньотяжкій і тяжкій ЕКНПЗ – відповідно 90,0 і 97,0 %, при легкій – 85,0 %). Характеризується відносною дешевизною і простотою: для аналізу досить одного зразка фекальних мас, який можна пересилати в діагностичний центр. Фекальну α -еластазу-1 визначали методом ІФА за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1-ELISA. Набір є соліднофазним імуносорбентом, який базується на подвійному принципі «сендвіча» з використанням поліклональних антитіл, що спрямовані проти специфічної послідовності пептиду людської еластази. Поліклональні антитіла, що помічені біотином, зв'язуються з еластазою фекалій у досліджуваних лунках. Для візуалізації біотин зв'язується із стрептавідином-поміченим пероксидазою. Пероксидаза, окислюючись, дає зміну кольору, який вимірюється фотометрично при довжині хвилі 450 нм. Оцінку параметрів проводили за загальноприйнятими міжнародними стандартами: легкий ступінь ЕКНПЗ – фекальна α -еластаза від 150-200 мкг/г, середній – 100-150 мкг/г, тяжкий – менше 100 мкг/г.

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

Для визначення наявності ЕКНПЗ проводили оцінку копрограми за бальною шкалою, де за один бал враховували кожний з наступних патологічних ознак: наявність у фекаліях неперетравлених залишків м'ясної їжі (креаторея) у вигляді м'язових волокон у великій кількості; наявність неперетравлених жирів (стеаторея) у вигляді нейтральних жирів; наявність перетравленої клітковини та крохмалю у випорожненнях (амілорея); багато слизу і лейкоцитів свідчило на користь запального процесу в кишечнику; наявність грибків, найпростіших і гельмінтів та їх продуктів.

Оцінку стану ПЗ проводили за даними УЗД ПЗ, які підсумовували для визначення ступеня тяжкості процесу за параметрами Марсельсько-Кембриджської класифікації ХРП: 1-2 патологічні ознаки свідчили про легкий ступінь, 3-5 ознак – про середній ступінь, понад 5 ознак – тяжкий. Враховували наступні ознаки: розширення вірсунгової протоки понад 3 мм, внутрішньопротокові ехогенні утворення (камені, кальцинати); зони пониженної ехогенності з дрібними (1-3 мм) включеннями (запальний тканинний набряк); гіперехогенні включення (кальцифікація залози); лінійні тяжисті включення (фіброз); нерівний контур залози (фіброз та атрофія залози); анехогенні порожнини (розмірами понад 5мм) – наявність псевдо кіст [24].

2.2.4 Методики лабораторних досліджень

Біохімічні дослідження виконували на аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди). Для визначення АЛАТ, АсАТ, загального і прямого білірубіну, загального білку, а також показників ліпідного обміну застосовували набори фірми Coultronics (Франція). Для визначення параметрів білкового, ліпідного

та інших ланок обміну в сироватці крові використовували наступні методики: загальний білок – за біуретовим методом, альбумін – за реакцією з бромкрезол- 94 зеленим, загальний білірубін – за реакцією сульфанілової кислоти з нітрітом натрію, тригліцериди (ТГ) – за реакцією з метилацетоном і амонієвими іонами після омилення гідроксидом калію, загальний холестерин (ЗХС) – за реакцією ефірів холестерину після окислення до перекису водню з фенолом і 4-міноантипірином, загальні ліпіди – за реакцією з фосфованіліновим реактивом після гідролізу сірчаної кислоти [2].

Розрахунок параметрів ліпідограми розраховували за наступними формулами:

$$\text{ХС ЛПНГ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВГ} - \text{ЛПДНГ} \quad (2.1),$$

$$\text{ЛПДНГ} = \text{ТГ}/2,2 \quad (2.2),$$

Коефіцієнт атерогенності:

$$(\text{КА}) = \text{ЗХС} - \text{ЛПВГ} / \text{ЛПВГ} \quad (2.3).$$

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

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

Для визначення білків сироватки крові застосовували метод електрофорезу. В основі електрофоретичного розділення білків сироватки крові лежить різниця руху молекул у постійному електричному полі у залежності від заряду і молекулярної маси. Від значення рН буферного розчину та іонної сили середовища залежить напрямок руху білкових молекул при електрофорезі. При рН=8,6 або 8,9 та іонній силі 0,08-

0,15 моль/л усі білки сироватки крові мають негативний заряд та рухаються від катода до анода. За допомогою електрофорезу на папері в сироватці крові здорової людини можна виявити 5 фракцій: альбуміни, глобуліни, класів $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , γ [146, 160].

2.2.5 Методики визначення антропометричних параметрів

Для оцінки трофологічного статусу хворих на ХРП у поєднанні ХГ, асоційованим з *H.pylori*, визначали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = M / P^2 \quad (2.4),$$

де M – маса тіла, кг;

P – ріст, м.

За норму вважали ІМТ від 18,5 до 24,9.

2.2.6 Оцінка показників імунного статусу

Імунний статус хворих на ХРП у коморбідності зі ХГ, асоційованим з *H.pylori*, оцінювали за наступними показниками імунітету: $CD3^+$, $CD22^+$, $CD16^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, які визначали методом проточної цитофлуориметрії.

Імунорегуляторний індекс (ІРІ) визначали за співвідношенням ($CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$).

Вміст імуноглобулінів G, A, M у сироватці крові визначали імуноферментним методом на аналізаторі Cobas 6000 Roche Diagnostics (Швейцарія) [22].

2.2.7 Оцінка показників внутрішньошлункової базально-топографічної рН-метрії

Внутрішньошлункова базально-топографічна рН-метрія проводиться пацієнтам за допомогою Ацидогастрометра ІрН-М, ООО «Старт» (м. Вінниця) в ранкові години натще. Оцінка результатів проводиться за

допомогою запропонованих функціональних інтервалів рН (ФІ рН) від 0 до 5 (у напрямку зростання ацидності шлунка): рН 7,00-8,50 (ФІ рН0 – анацидність); рН 3,6-6,99 (ФІ рН1 – гіпоацидність виражена); рН 2,30-3,59 (ФІ рН2 – гіпоацидність помірна); рН 1,60-2,29 (ФІ рН3 – нормаацидність); рН 1,30-1,59 (ФІ рН4 – гіперацидність помірна); рН 0,86-1,29 (ФІ рН5 – гіперацидність виражена).

Слід зауважити, що на визначення норми впливає дія багатьох чинників, наприклад, часу дослідження, статті, віку, особливостей харчування, наявності факторів ризику та ін.

Повний алгоритм формулювання діагностичного заключення обов'язково включає характеристику розподілу (у відсотках) по протягу шлунку кожного функціонального інтервалу рН, у який ввійшов індивідуальний функціональний максимум внутрішньошлункової ацидності: мінімальна (до 25 % загальної кількості вимірювань рН); селективна (26-50 %); абсолютна (51-75 %); субтотальна (76-99 %); тотальна (100 %) [25, 65].

Таким чином, внутрішньошлункова базальна топографічна рН-метрія розцінюється як базисний діагностичний тест оцінки внутрішньошлункової ацидності, обов'язковий у всіх пацієнтів, що обстежуються, як еталон, з яким співставляють результати інших методик внутрішньошлункової рН-метрії; оперативний (10-15 хв), достатньо специфічний та чутливий тест оцінки внутрішньошлункової ацидності, який відповідає сучасним вимогам до скринінг-теста первинної діагностики (під час профілактичних оглядів, у загальній практиці сімейного лікаря) гастроентерологічних захворювань, у тому числі, при їх латентному перебігу; обстеження максимально можливої на сьогодні кількості пацієнтів за обмежений час з автоматичним формулюванням та друкуванням діагностичного заключення, що є важливим для амбулаторно-поліклінічної гастроентерології та у сімейній медицині; можливість надання пацієнту найшвидшого і

найдоцільнішого диференційованого лікування (вибір та контроль лікування), у тому числі, з використанням сучасних високоспецифічних та ефективних засобів фармакотерапії, наприклад блокаторів H⁺, K⁺, АТФ-ази, блокаторів H₂-рецепторів, що є вагомо для практичної гастроентерології [8, 17, 46, 83].

2.2.8 Оцінка морфологічних параметрів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки пацієнтів контингенту дослідження

За допомогою фіброезофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС) оцінювали функціональний стан органів гастродуоденальної зони (ГДЗ). Під час ендоскопічного дослідження виконували прицільну біопсію із 5 гастробіоптатів (1 – з кута шлунка, 2 – з тіла і 2 – з антрума) з подальшим описом та оцінкою основних патоморфологічних змін за системою OLGA/OLGIM та за оригінальною авторською методикою запропонованою нами в ході дослідження [73, 75, 100, 133, 148, 194].

Гастробіоптати фіксували в 10 % нейтральному забуференому формаліні згідно із загальноприйнятою методикою. Процесінг тканини здійснювався в гістопроесорі закритого вакуумного типу Logos ONE. Готовий матеріал заливали в парафінові блоки. Гістологічні зрізи готували на роторному мікротомі Amos AMR-400 товщиною 4-5 мкм (не менше восьми зрізів на кожне гістологічне скло), забарвлювали гематоксиліном та еозином. Проводили дослідження та фотореєстрацію препаратів за допомогою мікроскопа Eclipse Si-E (Японія) з цифровою фотокамерою Sigeta M3CMOS 14000 при різних збільшеннях x100, x200, x 400 [14, 52, 101, 117].

Важливою складовою Сіднейської класифікації стала візуально аналогова шкала, в якій зазначаються критерії оцінки морфологічних змін слизової оболонки шлунка (СОШ). Присутність і виразність кожного із зазначених ознак описують у балах у відповідності із 4 рівневою візуально аналоговою шкалою (0 балів – відсутність ознаки, 1 – незначний прояв

ознаки, 2 – помірно виявлення ознаки, 3 бали – виражене виявлення ознаки) [147]. Для виявлення Н. рулогі використовували забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім [18, 19, 20, 102, 103, 104, 128].

2.2.9 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Відповідність розподілу даних клінічного дослідження закону нормального розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Для опису даних використовували середнє арифметичне значення і стандартну похибку ($M \pm m$). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) менше 0,05.

Наявність і вірогідність розходжень між вибірковими середніми величинами незалежних вибірок оцінювали за допомогою One-way ANOVA з подальшим post-hoc Tukey HSD тестом [96].

Аналіз взаємозв'язку двох ознак при наявності нормального розподілу оцінювали за результатами кореляційного аналізу за Пірсоном (r), при розподілі, відмінному від нормального застосовували непараметричний метод рангової кореляції за Спірменом (R). Оцінювали значущість коефіцієнту кореляції згідно із наступними критеріями: $<0,30$ – слабкий зв'язок; $0,30-0,49$ – помірний; $0,50-0,69$ – значний; $0,7-0,89$ – сильний; $0,9$ – дуже сильний, близький до функціонального зв'язку.

При нормальному розподілі використовували критерій Стьюдента (t -критерій) для незалежних та залежних груп. Отримані дослідження мали відхилення від нормального розподілу варіаційного ряду, порівнюючи групи використовували непараметричні статистичні методи: U -критерій Манна-Уїтні (для незалежних груп) і W -критерій Вілкоксона (для залежних груп) [119, 123, 154].

Застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2016» (Microsoft) та комп'ютерних програм для

статистичного аналізу та оброблення даних «STATISTICA ® 8.0» (StatSoft Inc., США) та IBM ® SPSS ® Statistics Version 23.0.

2.3 Характеристика лікувальних програм

Усіх пацієнтів з ХРП з ХГ, асоційованим із *H.pylori*, які проходили амбулаторний курс лікування в умовах Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги» розділили на дві групи згідно із принципами рандомізації для вивчення дієвості запропонованих програм корекції: 1 група з 58 пацієнтів з ХРП із ХГ, асоційованим з *H.pylori*, отримувала загальноприйняте клінічне лікування (ЗПКЛ) згідно із діагнозом і запропонованим МОЗ України протоколом (накази МОЗ України № 638 від 10.09.2014 р. і № 271 від 13.06.2005) протягом 10-ти днів: панкреатин (25-40 ОД ліпази) під час їжі постійно, інгібітор протонної помпи (пантопразол по 40 мг×2), спазмолітик (мебеверин) та\або прокінетик (мотиліум) – із переходом у режим «за вимогою»; амоксицилін 1000 мг (або метронідазол 500)×2; кларитроміцин 500×2, із обов'язковою нормалізацією способу життя і рекомендацій щодо нормотрофного харчування; 2 група, що включала 59 пацієнтів, ЗПКЛ було підсилене додатковим включенням комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U) по 2 таблетки на добу після їжі протягом 2 місяців (Doktovit; "Omnipharma", Ukraine) [47], також із включенням нормалізації способу життя і рекомендацій щодо харчування.

Базовими компонентами ЗПКЛ були амбулаторний режим, режим харчування згідно із наказом МОЗ України від 29.10.2013р. № 931. Основою даного харчування є механічне і хімічне щадіння органів травлення, купірування больового синдрому, зменшення активності ПЗ. Калорійність і хімічний склад: 2500-2800 ккал, білки – 130-140 г (нежирні сорти сиру,

твердого сиру, м'яса, риби), жири – 70 г, вуглеводи – 350 г. Режим харчування включає вживання їжі невеликими порціями 5-6 разів на добу. Їжа повинна бути відварена в протертому вигляді, тушена, з обмеженням жирів, цукру [7, 150].

Усім пацієнтам до та після лікування проводили стандартизоване клініко-лабораторне обстеження із визначенням загальноклінічних та біохімічних показників у тому числі, параметри імунограми, ФЕГДС та біопсію з 5 місць з наступним виконанням морфо-гістологічного дослідження, УЗД органів ШКТ, базально-топографічну експрес-рН-метрію та визначення ЯЖ, використовуючи адаптовані загальні опитувальники SF-36 та GSRS.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ РЕЦИДИВУЮЧИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ПОЄДНАННІ З ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ ЗМІНАМИ

3.1 Порівняльний аналіз клінічного перебігу та якості життя при хронічному рецидивуючому панкреатиті залежно від коморбідних гастродуоденальних змін

Провели порівняльну оцінку клінічних проявів (симптомів/синдромів) пацієнтів з ХРП та ХРП з ХГ, асоційованим з *H.pylori* (табл. 3.1).

Для детальної оцінки больового синдрому вважали за необхідне виділити наступні характеристики болю: постійний, періодичний та «еквіваленти болю», опираючись на дані симптоматики у представлених пацієнтів. Виходячи з цього, можна зробити висновок про те, що у когорті з ізольованим ХРП достовірно менша кількість пацієнтів мала больовий синдром (93,3 % проти 100,0 %), скарги на періодичний біль (70,0 % проти 79,5 %), проте значно більша кількість таких пацієнтів мала біль постійного характеру (53,3 % проти 47,9 %) та «еквіваленти» болю у вигляді абдомінального дискомфорту, тяжкості, здуття та розпирання у верхньому поверсі живота (30,0 % проти 23,1 %). Значимо більше коморбідних пацієнтів з ХРП і ХГ, асоційованим з *H.pylori* мали диспепсичний синдромом (100,0 % проти 86,7 %) з такими проявами, як: відрижки (83,8 % проти 16,7 %), печії (75,2 % проти 56,7 %), відчуття важкості (67,5 % проти 26,7 %), закрепів (64,1 % проти 46,7 % проти), проте достовірно менша кількість таких пацієнтів мала нудоту (26,5 % проти 63,3 %), метеоризм та бурчання (23,9 % проти 40,0 %), проноси (17,9 % проти 63,3 %), чергування проносів та закрепів (23,1 % проти 70,0 %), $p \leq 0,05$.

Таблиця 3.1 – Порівняльний аналіз клінічних проявів пацієнтів з ХРП залежно від наявності супутнього ХГ

Клінічний симптом/синдром	Кількість пацієнтів з клінічним симптомом/синдромом			
	Пацієнти з ХРП (n=30)		Пацієнти з ХРП з ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> (n=117)	
	абс.	%	абс.	%
Больовий абдомінальний синдром:	28	93,3	117	100,0
Періодичний біль	21	70,0	93	79,5
Постійний біль	16	53,3	56	47,9
Еквіваленти болю	9	30,0	27	23,1
Диспепсичний синдром	26	86,7	117	100,0
Шлункова диспепсія:				
Нудота	19	63,3	31	26,5
Відрижка	5	16,7	98	83,8
Печія	17	56,7	88	75,2
Відчуття важкості	8	26,7	79	67,5
Кишкова диспепсія:				
Метеоризм і бурчання	12	40,0	28	23,9
Проноси	19	63,3	21	17,9
Закрепи	14	46,7	75	64,1
Чергування проносів та закрепів	21	70,0	27	23,1
Ентеропанкреатичний синдром	20	66,7	54	46,2
Астеновегетативний синдром	21	70,0	111	94,9
Відсутність або зменшення апетиту	14	46,7	79	67,5
Анемія	4	13,3	35	29,9
Примітка. % – кількість хворих з певним синдромом від загального числа.				

Ентеропанкреатичний синдром, проявом якого є дисбіоз кишечника, що характеризується порушенням кишкової моторики, випорожнень, наявністю метеоризму, мальдигестії та мальабсорбції зустрічається у пацієнтів з ізольованим ХРП достовірно частіше (66,7 % проти 46,2 %), $p \leq 0,05$.

Астено-вегетативний синдром визначався із значною перевагою у пацієнтів із ХРП і ХГ, асоційованим з *H.pylori* (70,0 % проти 94,9 %), а також значно частіше були притаманні таким пацієнтам зміни апетиту у вигляді відсутності або зменшення (67,5 % проти 46,7 %) та анемічний синдром (29,9 % проти 13,3 %).

Констатовано статистично достовірне зменшення рівня фекальної α -еластази у групах дослідження стосовно контрольної групи: на 43,9 % (у пацієнтів з ізольованим ХРП) та на 53,4 % (у пацієнтів з ХРП і ХГ, асоційованим з *H.pylori*), $p < 0,05$. Середній сумарний показник копрограми в балах у пацієнтів з ХРП у поєднанні із ХГ, асоційованим з *H.pylori* статистично достовірно більше у 3,5 раза, а у пацієнтів з ізольованим ХРП у 3,1 раза стосовно такого у групі контролю ($p < 0,05$). За даними аналізу структурних змін ПЗ за УЗД ПЗ, встановлено статистично достовірно вищий показник у пацієнтів з ізольованим ХРП у 5,6 раза стосовно такого у контрольній групі, а у пацієнтів з коморбідністю – у 6,6 раза (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Порівняльний аналіз лабораторно-інструментальних даних пацієнтів з ізольованим ХРП в залежності від наявності супутнього ХГ, асоційованого з *H.pylori*

Елементи дослідження	Контроль (n=30)	Пацієнти з ХРП (n=30)	Пацієнти з ХРП з ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> (n=117)
Фекальна α -еластази, мкг/г	242,58 \pm 6,24*	135,97 \pm 4,76*	113,16 \pm 13,48**
Копрограма, бали	1,15 \pm 0,65*	3,60 \pm 1,12*	4,01 \pm 0,80**
УЗД, бали	0,54 \pm 0,13*	3,02 \pm 0,56*	3,56 \pm 0,93**
Примітка. * – статистична значимість стосовно показників контрольної групи ($p < 0,05$); ** – статистична значимість стосовно показників групи пацієнтів з ХРП до пацієнтів з ХРП та ГДЗ ($p < 0,05$).			

Наведене вище доводить ускладнювальну роль наявності супутніх порушень органів ГДЗ при ХРП, що необхідно враховувати при формуванні програм лікування з метою корекції встановлених ознак.

Якість життя (ЯЖ) оцінювали за допомогою шкал фізичного компоненту опитувальника SF-36, що свідчить про статистично значиме зниження ЯЖ у пацієнтів з ХРП із ХГ, асоційованим із *H.pylori*, у порівнянні як з групою контролю, так і з пацієнтами із ізольованим ХРП (табл. 3.3; рис. 3.1).

Таблиця 3.3 – Порівняльний аналіз ЯЖ за показниками фізичного здоров'я за шкалами опитувальника SF-36 у групах дослідження

Показник шкали фізичного здоров'я	Група порівняння		
	Контрольна група (n=30)	Пацієнти на ХРП (n=30)	Пацієнти з ХРП з ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> (n=117)
РФ (фізичне функціонування)	87,31 ± 1,23	67,00 ± 2,27*	57,79 ± 3,61**
РР (рольове функціонування)	91,12 ± 2,43	42,97 ± 1,67*	30,42 ± 4,57**
ВР (інтенсивність болю)	94,63 ± 1,54	41,93 ± 3,00*	29,53 ± 3,09**
ГН (загальний стан здоров'я)	88,41 ± 2,18	43,90 ± 2,72*	36,40 ± 3,71**
Примітка. * – статистична значимість стосовно показників контрольної групи (p<0,05); ** – статистична значимість стосовно показників групи пацієнтів з ХРП до пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> (p<0,05).			

Було констатовано статистично достовірно нижчий середній сумарний показник фізичного компоненту у пацієнтів із ізольованим ХРП і пацієнтів із коморбідністю стосовно такого у групі контролю: різниця відповідно становила 41,5 бала, що склало 45,9 %, і 51,91 бала – 57,4 %, (p≤0,05). Різниця між значеннями середнього сумарного показника фізичного компонента ЯЖ у пацієнтів груп порівняння становила 10,41 (11,5 %).

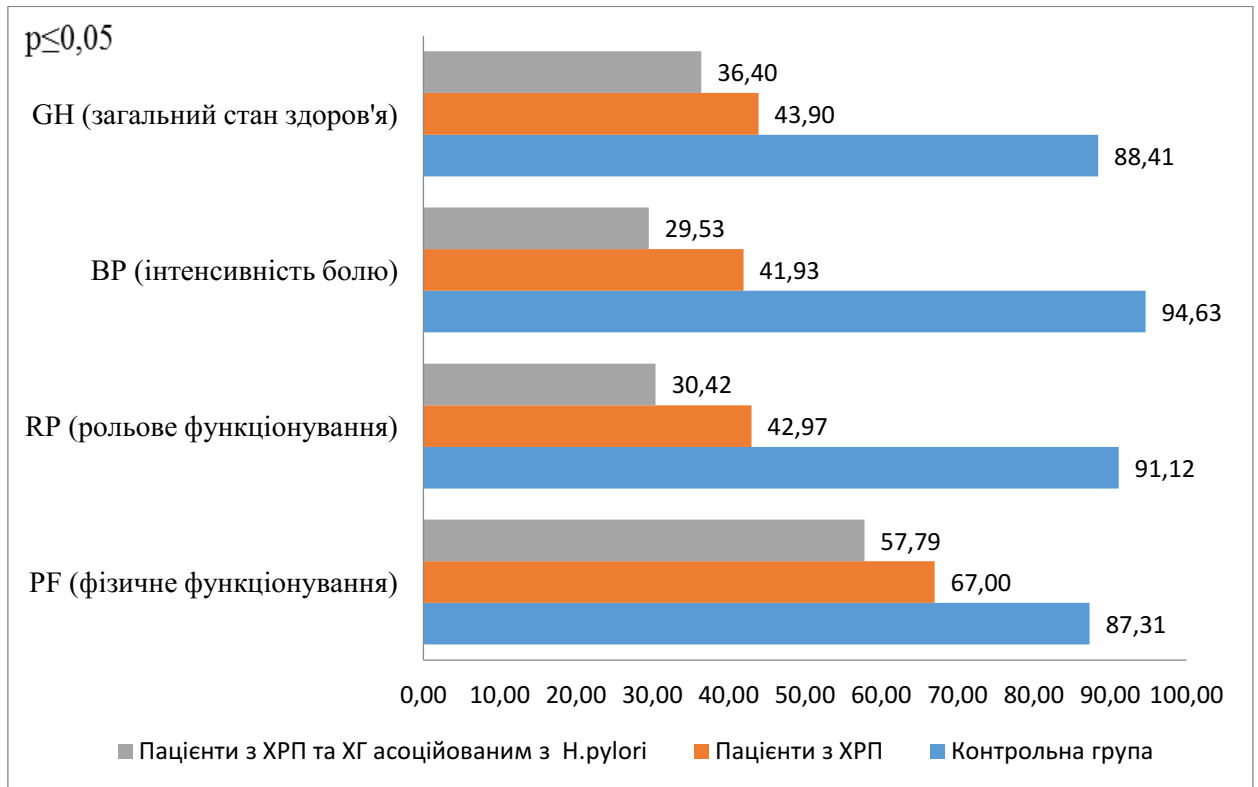


Рисунок 3.1 – Порівняльний аналіз ЯЖ за показниками фізичного здоров'я за шкалами опитувальника SF-36 у групах дослідження

За психологічним компонентом, встановлено статистично значиме зниження показників якості життя у групі пацієнтів на ХРП з хронічним гастритом (ХГ), асоційованим із *H. pylori*, у порівнянні як з групою контролю, так і з пацієнтами з ХРП (табл. 3.4; рис. 3.2).

Таблиця 3.4 – Показники психологічного здоров'я за шкалами опитувальника SF-36

Показник шкали психологічного здоров'я	Групи порівняння		
	Контрольна група (n=30)	Пацієнти на ХРП (n=30)	Пацієнти з ХРП з ХГ, асоційованим з <i>H. pylori</i> (n=117)
1	2	3	4
VT (життєва активність)	78,83 ± 1,79	41,07 ± 3,48*	32,25 ± 4,78**

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
SF (соціальне функціонування)	88,73 ± 1,54	52,90 ± 5,22*	40,95 ± 3,24**
RE (емоційне функціонування)	91,12 ± 3,27	45,80 ± 1,24*	37,06 ± 2,21 *
MH (психологічне здоров'я)	77,42 ± 1,59	47,57 ± 1,55*	38,27 ± 3,98**

Примітка. * – статистична значимість стосовно показників контрольної групи ($p < 0,05$); ** – статистична значимість стосовно показників групи пацієнтів з ХРП до пацієнтів з ХРП та ГДЗ ($p < 0,05$).

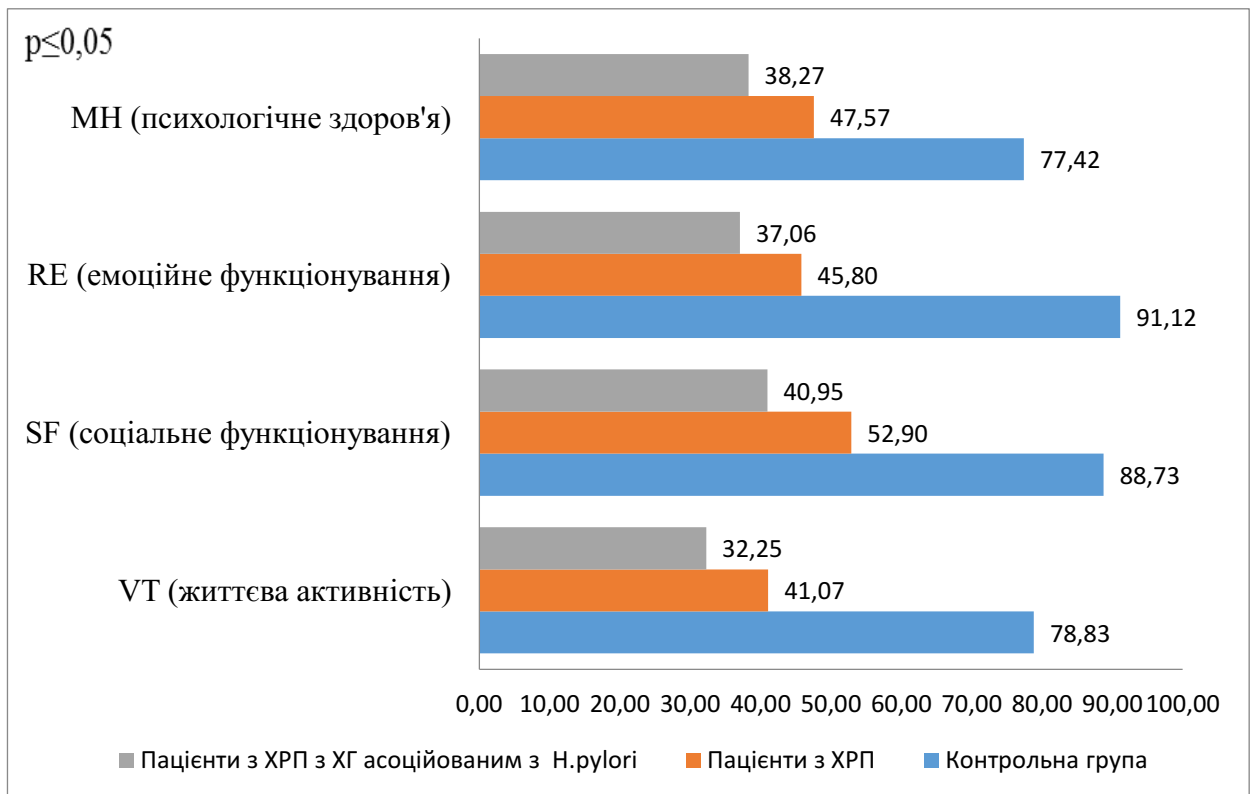


Рисунок 3.2 – Показники психологічного здоров'я пацієнтів з ХРП та пацієнтів з коморбідністю

Таким чином, різниця середніх сумарних показників за психологічним компонентом ЯЖ між групою контролю та пацієнтами з ХРП становила 37,19 бала, що склало 44,2 %; різниця між групою контролю та пацієнтами з

ХРП і ХГ, асоційованим з *H.pylori* становить 46,9 (55,8 %); між групою пацієнтів з ХРП та пацієнтами з коморбідністю різниця становить 9,71 (11,6 %).

Також досліджено показники компонентів ЯЖ хворих на ХРП за шкалами опитувальника GRSR. Було виявлено статистично значиме підвищення показників даного опитувальника за всіма шкалами, що свідчить про вираженішу симптоматику та нижчий рівень ЯЖ пацієнтів на ХРП з ХГ, асоційованим з *H.pylori* у порівнянні як з групою контролю, так і з пацієнтами з ХРП (табл. 3.5; рис. 3.3).

Таблиця 3.5 – Показники шкал опитувальника GRSR у групах дослідження

Показник шкал опитувальника GRSR	Групи порівняння		
	Контрольна група (n=30)	Пацієнти на ХРП (n=30)	Пацієнти з ХРП з ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> (n=117)
AP (Абдомінальний біль)	2,31 ± 0,11	9,30 ± 0,60*	11,20 ± 0,56**
RS (Рефлюкс-синдром)	4,42 ± 0,14	8,93 ± 0,74*	11,59 ± 1,27**
DS (Діарейний синдром)	4,21 ± 0,11	9,60 ± 0,97*	12,53 ± 1,02**
CS (Синдром закрепу)	4,71 ± 0,13	9,30 ± 0,70*	14,42 ± 0,73**
IS (Диспепсичний синдром)	5,82 ± 0,15	15,60 ± 0,72*	19,40 ± 0,68**

Примітка. * – статистична значимість стосовно показників контрольної групи (p<0,05); ** – статистична значимість стосовно показників групи пацієнтів з ХРП до пацієнтів з ХРП і ХГ, асоційованим з *H.pylori* (p<0,05).

Встановлено, що у пацієнтів із ізольованим ХРП і пацієнтів із ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* був достовірно вищий сумарний показник опитувальника GRSR ЯЖ стосовно такого у групі контролю: виявлено

відповідно у 2,46 раза і у 3,22 раза ($p \leq 0,05$). У групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* достовірно вищий сумарний показник кожної із шкал опитувальника GRSR ЯЖ у 1,52 раза порівняно з групою пацієнтів із ізольованим ХРП, що свідчить про достовірно нижчу ЯЖ ($p \leq 0,05$).

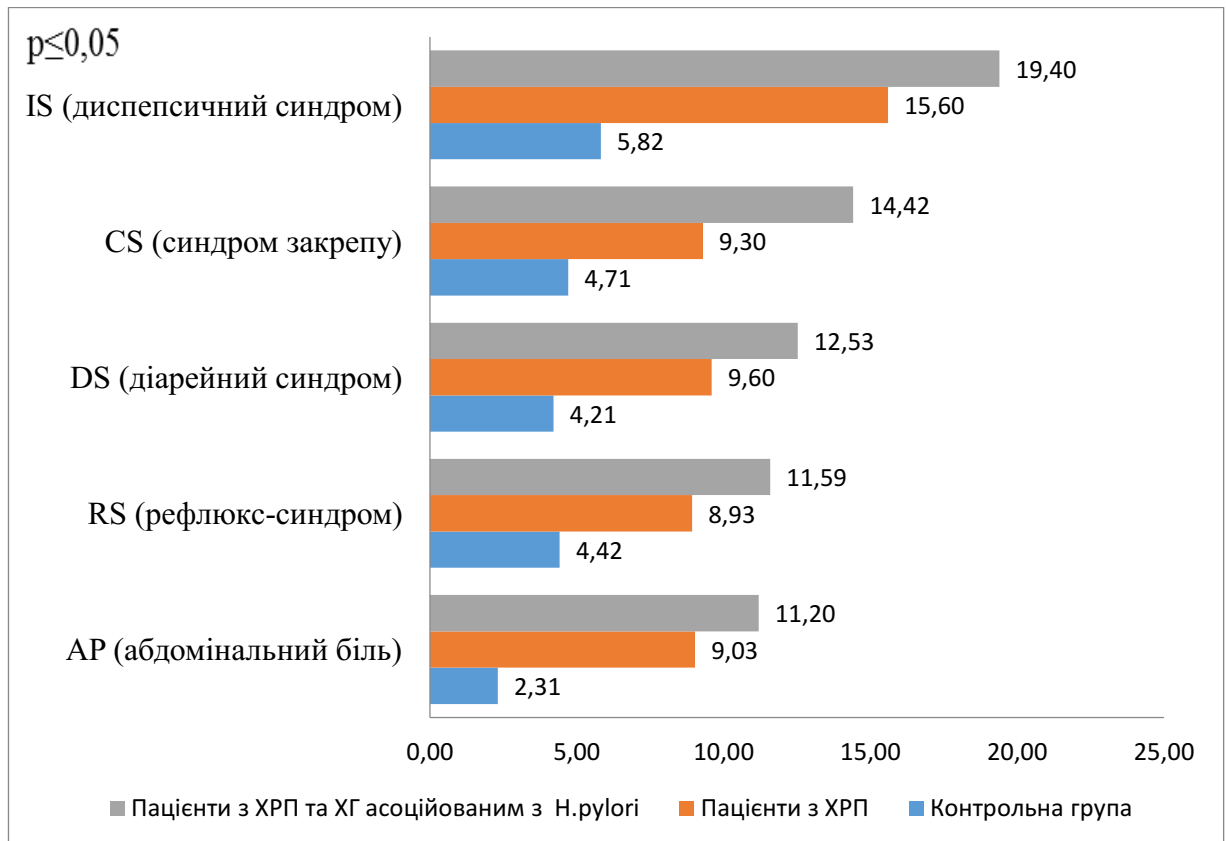


Рисунок 3.3 – Показники шкал опитувальника GRSR у групах дослідження

Проаналізували взаємозв'язок між рівнем фекальної еластази та сумарним показником опитувальника GRSR ЯЖ у пацієнтів з ХРП та пацієнтів ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*. Було виявлено статистично достовірний від'ємний кореляційний зв'язок у досліджуваних групах ($p < 0,05$): помірний кореляційний зв'язок ($R = -0,437$) – у групі пацієнтів з ХРП ($p < 0,05$), а також значний кореляційний зв'язок ($R = -0,524$) – у групі пацієнтів ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*. Сила кореляційного зв'язку статистично достовірно зростала при коморбідності із гастроуденальними

змінами ($p < 0,05$), що доводить взаємозалежність впливу зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (рівень фекальної α -еластази) на ЯЖ пацієнтів (рис. 3.4; 3.5).

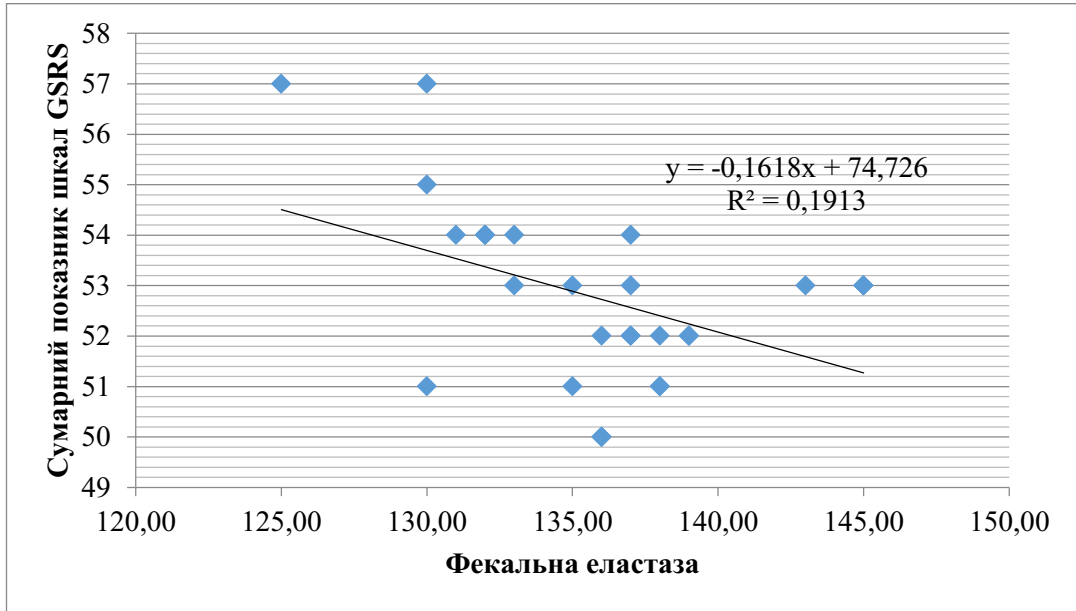


Рисунок 3.4 – Залежність рівня сумарного показника опитувальника GSRS ЯЖ від рівня фекальної α -еластази у пацієнтів з ХРП

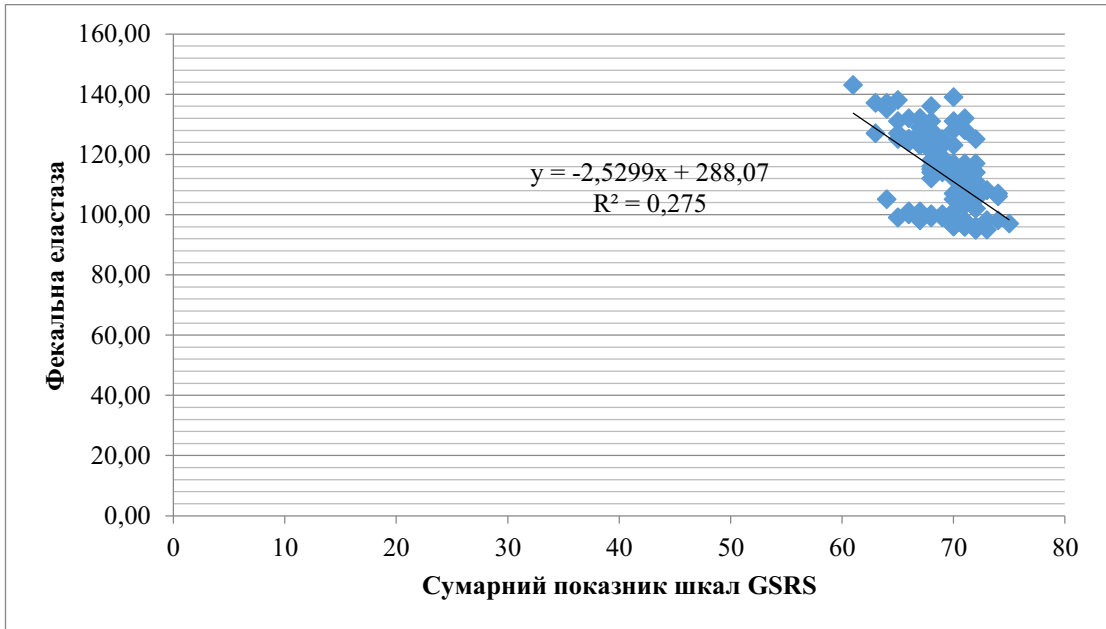


Рисунок 3.5 – Залежність рівня сумарного показника опитувальника GSRS ЯЖ від рівня фекальної α -еластази у пацієнтів ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*

Результати та їх обговорення:

- встановлено, що у когорті пацієнтів із ізольованим ХРП достовірно менша кількість пацієнтів мала больовий синдром (93,3 % проти 100,0 %) та скарги на періодичний біль (70,0 % проти 79,5 %), проте значно більша кількість таких пацієнтів мала біль постійного характеру (53,3 % проти 47,9 %) та «еквіваленти» болю – (30,0 % проти 23,1 %). Значимо більше коморбідних пацієнтів з ХРП і ХГ, асоційованим з *H.pylori* мали диспепсичний синдромом (100,0 % проти 86,7 %) з такими проявами, як: відрижки (83,8 % проти 16,7 %), печії (75,2 % проти 56,7 %), відчуття важкості (67,5 % проти 26,7 %), закрепів (64,1 % проти 46,7 % проти), проте достовірно менша кількість таких пацієнтів мала нудоту (26,5 % проти 63,3 %), метеоризм та бурчання (23,9 % проти 40,0 %), проноси (17,9 % проти 63,3 %), чергування проносів та закрепів (23,1 % проти 70,0 %), $p \leq 0,05$. Ентеропанкреатичний синдром зустрічається у пацієнтів з ізольованим ХРП достовірно частіше (66,7 % проти 46,2 %), $p \leq 0,05$. Астено-вегетативний синдром визначався із значною перевагою у пацієнтів із ХРП і ХГ, асоційованим з *H.pylori* (70,0 % проти 94,9 %), а також значно частіше були притаманні таким пацієнтам зміни апетиту у вигляді відсутності або зменшення (67,5 % проти 46,7 %) та анемічний синдром (29,9 % проти 13,3 %) – що вказує на ускладнювальну роль наявності супутніх порушень органів ГДЗ при ХРП.

- констатовано статистично достовірне зменшення рівня фекальної α -еластази на 9,5 % у пацієнтів з ХРП і ХГ, асоційованим з *H.pylori* стосовно такого при ізольованому ХРП, а також збільшенням сумарного показника копрограми на 11,0 % і структурного УЗ-показника на 18,0 %, $p < 0,05$, що вказує на вплив коморбідної патології як на зовнішньосекреторну функцію ПЗ, такі на структурні зміни паренхіми ПЗ.

- статистично достовірно нижчий середній сумарний показник фізичного компоненту у пацієнтів із ізольованим ХРП і пацієнтів із ХРП та

ХГ, асоційованим з *H.pylori* стосовно такого у групі контролю: різниця відповідно становила 41,5 бала, що склало 45,9 %, і 51,91 бала – 57,4 %, $p \leq 0,05$. Різниця між значеннями середнього сумарного показника фізичного компонента ЯЖ у пацієнтів груп порівняння становила 10,41 (11,5 %), що вказує на достовірно статистично нижчу ЯЖ за фізичним компонентом у групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* ($p \leq 0,05$)

- різниця середніх сумарних показників за психологічним компонентом ЯЖ між групами дослідження стосовно контролю становить: 37,19 бала (44,2 %) -ізолюваний ХРП та 46,9 (55,8 %) – ХРП і ХГ, асоційований з *H.pylori*. Різниця між значеннями середнього сумарного показника фізичного компонента ЯЖ у пацієнтів груп порівняння становила 9,71 (11,6 %), що вказує на достовірно статистично нижчу ЯЖ за психологічним компонентом у групі пацієнтів з ХРП і ХГ, асоційованим з *H.pylori* ($p \leq 0,05$);

- встановлено статистично достовірно вищий сумарний показник опитувальника GRSR ЯЖ груп дослідження стосовно такого у групі контролю ($p \leq 0,05$): у 2,46 раза – при ізолюваному ХРП і у 3,22 раза при ХРП і ХГ, асоційованим з *H.pylori*. У групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, встановили статистично достовірно вищий сумарний показник шкал опитувальника GRSR ЯЖ у 1,52 раза порівняно з групою пацієнтів із ізолюваним ХРП, що свідчить про ускладнювальну роль коморбідних ГДЗ при ХРП щодо ЯЖ таких пацієнтів ($p \leq 0,05$).

- сила кореляційного зв'язку (R) між рівнем фекальної α -еластази і сумарним параметром GRSR статистично достовірно зростала у пацієнтів із коморбідністю ХРП та ХГ, асоційованого з *H.pylori*, стосовно такої при ізолюваному ХРП ((-0,524) проти (-0,437), $p < 0,05$), що об'єктивно доводить ускладнювальну роль зовнішньосекреторної недостатності ПЗ на ЯЖ пацієнтів.

3.2 Порівняльна оцінка морфологічних ознак СО шлунка та 12-палої кишки при ХРП в залежності від наявних ГДЗ

Для об'єктивізації оцінки стану СО шлунка і 12-палої кишки при ХРП було проведено і проаналізовано результати морфологічного дослідження пацієнтів контингенту дослідження у співставленні із хворими із ізольованим ХРП без супутніх ГДЗ. Наводимо опис структури СО шлунка таких пацієнтів (рис. 3.6).

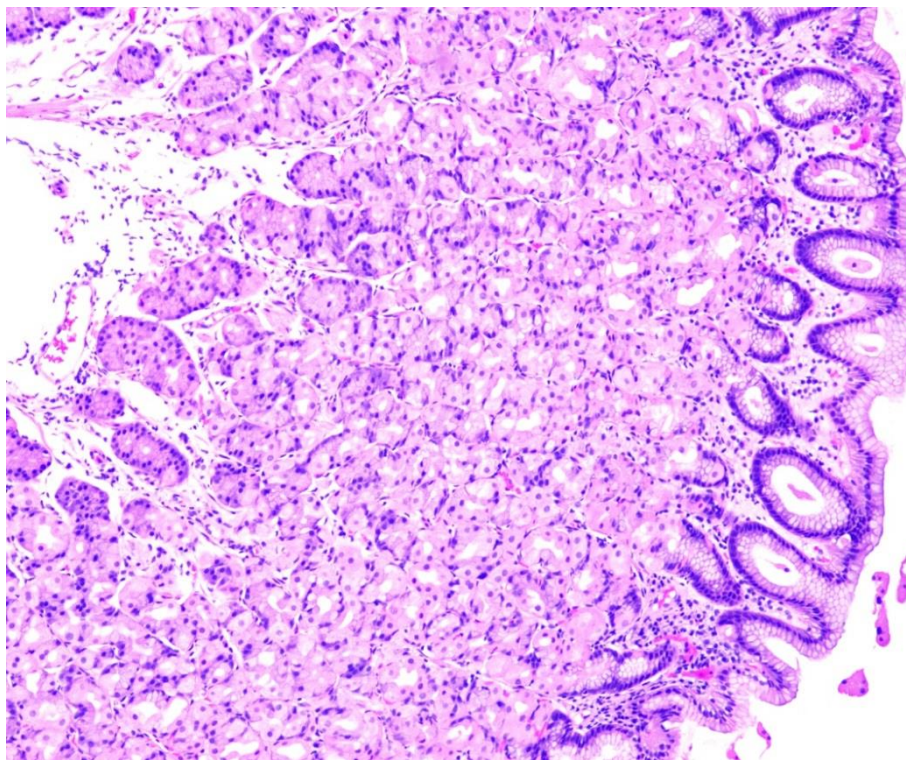


Рисунок 3.6 – Структура СО шлунка при ХРП . Вогнищева запальна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Виявлено прояви хронічного неатрофічного гастриту: СО шлунка незначно потовщена через помірний набряк стромы навколо залоз, вогнищеву інфільтрацію власної пластинки нейтрофільними лейкоцитами, поодинокими лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, дрібновогнищевими лімфоїдними інфільтратами та частковим пошкодженням поверхневого епітелію різного ступеня інтенсивності. Залози в переважній більшості полів

зору округлої форми, однотипні, щільно прилягають одна до одної. Епітелій структурований, без проявів інтраепітеліальної неоплазії. Базальні мембрани залоз збережені, не потовщені. Судини дрібного калібру помірно розширені, повнокровні, із вогнищевими еритродіapedезами. Таким чином, зміни СО пацієнтів із ізольованим ХРП практично відповідають явищам хронічного неатрофічного гастриту.

Візуалізувалась також незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація власної пластинки нейтрофільними лейкоцитами, лімфоцитами, поодинокими макрофагами, плазматичними клітинами. Поверхневий епітеліальний шар залишався переважно збереженим (рис. 3.7).

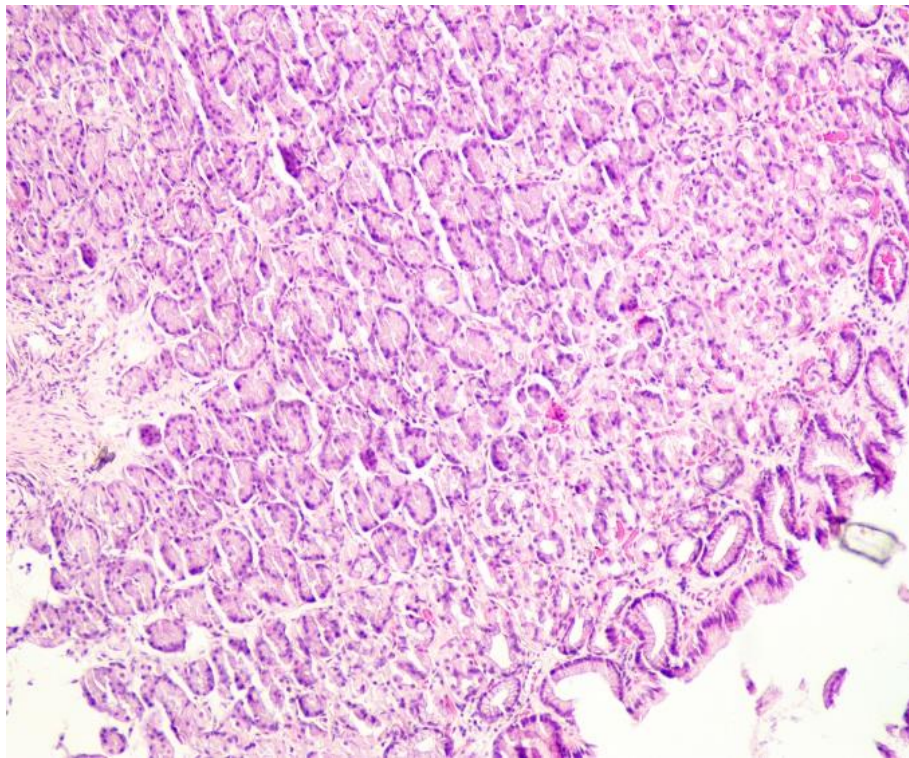


Рисунок 3.7 – Структура СО шлунка з мінімальними змінами. Помірна гіперплазія залоз, незначна клітинна (лімфо- та гістіоцитарна) інфільтрація строми СО. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 200

Результати проведеного дослідження встановили низку морфологічних змін, які не входять до системи OLGA, але мають важливе клініко-

прогностичне значення. Наявність у хворих нейтрофільної інфільтрації, з одного боку, підвищує ризик ерозивно-виразкових уражень, а з іншого – створює умови для розвитку і прогресування перебудови змін СО шлунка. Гістохімічне дослідження виявило навіть у таких пацієнтів поодинокі *H.pylori* в поверхневому шарі СО (рис. 3.8).

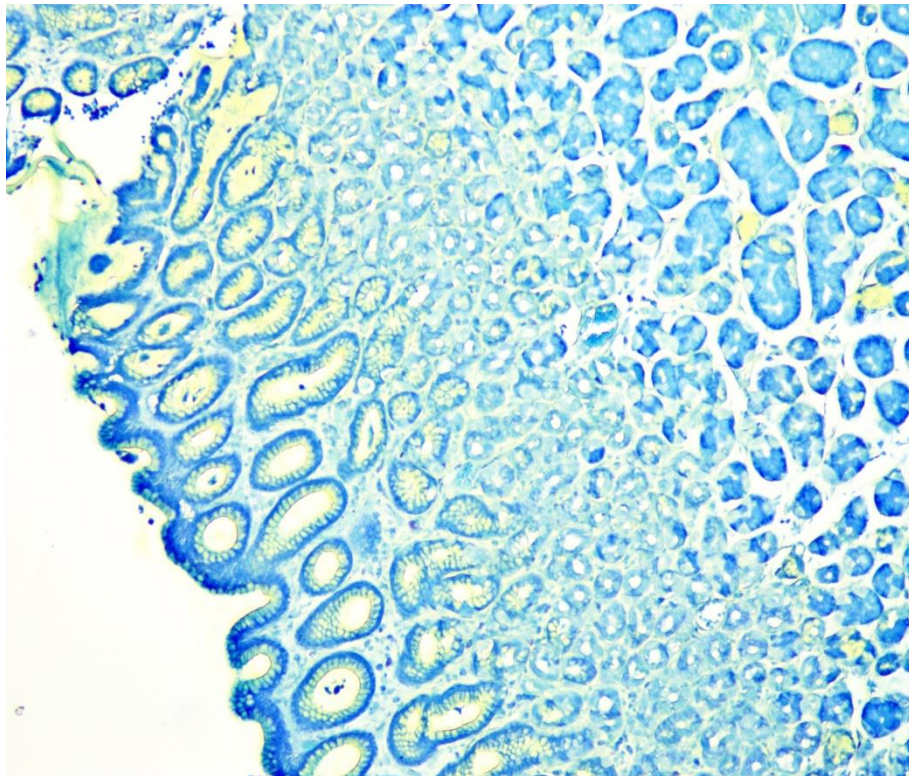


Рисунок 3.8 – Структура СО шлунка при ХРП . Поодинокі *H.pylori* в поверхневому шарі СО. Зabarвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім. $\times 200$

Пацієнтам групи дослідження із ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, біопсійне дослідження СО шлунка проводили у різних її ділянках (антральний відділ, фундальний відділ, ділянка кута). Більшість пацієнтів проходили із наступними клінічними діагнозами ГДЗ: Хронічний переважно антральний атрофічний гастрит. Стадія хронічного гастриту за системою OLGA I. Стадія хронічного гастриту за системою OLGIM I; хронічний

переважно фундальний атрофічний гастрит. Стадія хронічного гастриту за системою OLGA II. Стадія хронічного гастриту за системою OLGIM II.

В СО антрального типу виявлено помірну щільність запального інфільтрату (2+), представленого лімфоцитами та плазматичними клітинами, макрофагами, які переважно візуалізуються в стромі, помірно – навколо судин і залоз у власній пластинці (рис.3). Гістохімічним методом було виявлено наявність *H. pylori* (2+), яка індукує активну запальну реакцію (рис.4), характеризується інфільтрацією власної пластинки нейтрофільними лейкоцитами. Щільність інфільтрації нейтрофілами можна розцінювати як помірну (2+). Така запальна інфільтрація супроводжується пошкодженням епітелію різної локалізації.

Одним із ефектів нейтрофільної інфільтрації є збільшення проникності епітелію для антигенів *H. pylori*, що викликає міграцію лімфоцитів у власну пластинку плазматичних клітин і макрофагів. При цьому спостерігається зміна поверхневого епітелію СО шлунка антрального типу по поверхні тіла шлунка із зміщенням у проксимальному напрямку від тіла до антруму, тобто проходить прояви пілоризації залоз тіла по всій СО. Такі зміни максимально виражені по малій кривизні. Поряд із цим візуалізується посилення впливу інфільтрації на структурні зміни базальних мембран залоз, що проявляється поряд із набряком стромі мукоїдним набряком мембран. Зменшується кількість обкладових клітин, відбувається зниження проявів проліферації та атрофії (1+). Наявність і розповсюдженість метаплазії помірна (2+). Дисплазія залозистого епітелію не візуалізується.

В окремих полях зору судини стромі дрібного калібру помірно розширювались, були повнокровними, із вогнищевими еритродіapedезами (рис. 3.9).

У фундальних відділах щільність запального інфільтрату помірна (2+), супроводжується помірною нейтрофільною інфільтрацією (2+), помірною

метаплазією (0) та помірною атрофією залоз (2+). При цьому дисплазія залозистого епітелію відсутня (0).

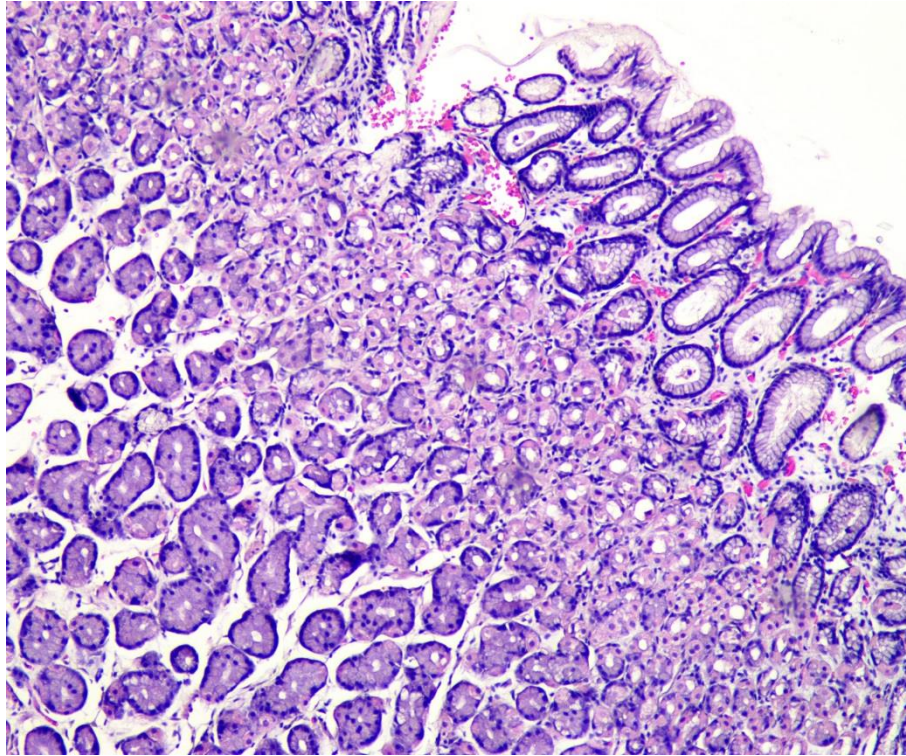


Рисунок 3.9 – Структура СО фундального відділу шлунка при неатрофічному гастриті на тлі ХРП . Помірний та виражений набряк строми навколо залоз в СО та вогнищева лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Еритродіapedези.

Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$

Колонізація *H. pylori* незначна (1+), обмежена поверхневим та ямковим епітелієм (рис. 5-6), а зменшення об'єму залозистої тканини супроводжується заміщенням фіброзною тканиною та втратою спеціалізованих клітин, а саме, паріетальних та основних без деструкції залоз. Прояви атрофії переважають у тілі шлунка (2+) (рис. 3.10). Дисплазія епітелію відсутня.

У досліджуваних випадках переважає помірна метапластична атрофія, яка проявляється появою клітин Панета та бокаловидних клітин. Виявлені зміни поширюються на СО усіх досліджуваних випадків (рис. 3.11).

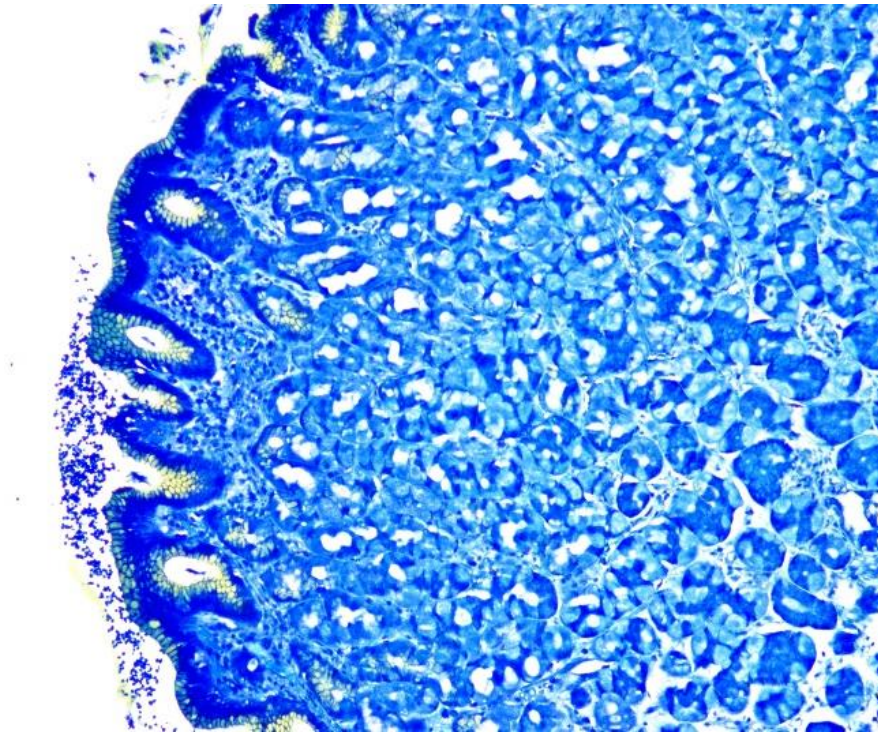


Рисунок 3.10 – Фрагмент СО шлунка тіла шлунка. Хронічний атрофічний гастрит, Н. pylori-позитивний на тлі ХРП . Забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім.×200

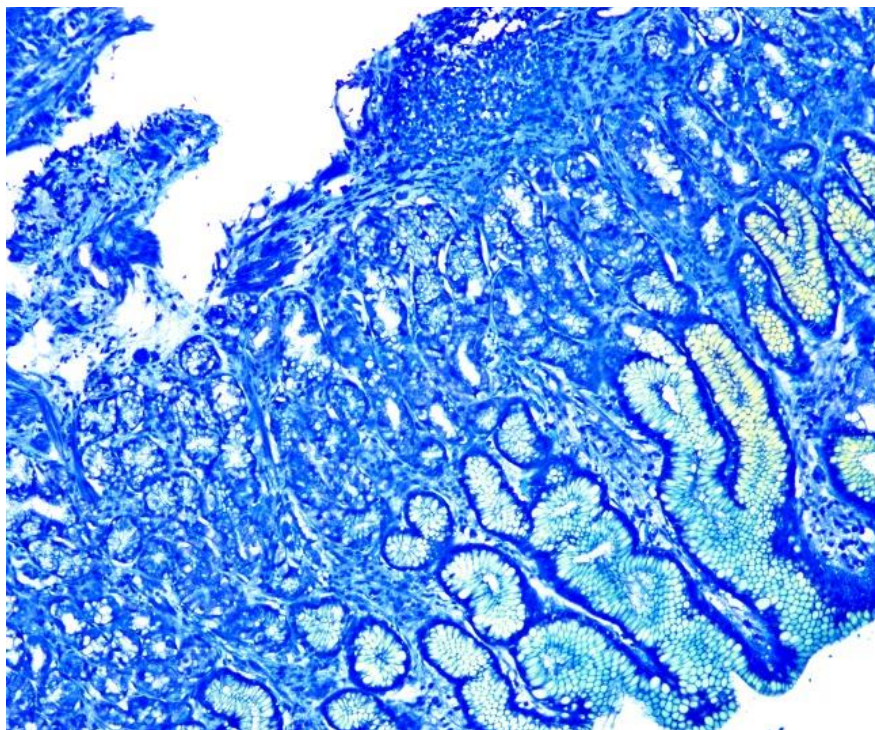


Рисунок 3.11 – Фрагмент СО шлунка. Поодионкі Н. pylori в поверхневому епітеліальному шарі СО. Забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім. × 200

Прояви атрофії переважають у тілі шлунка (2+) (рис. 3.12). Дисплазія епітелію відсутня.

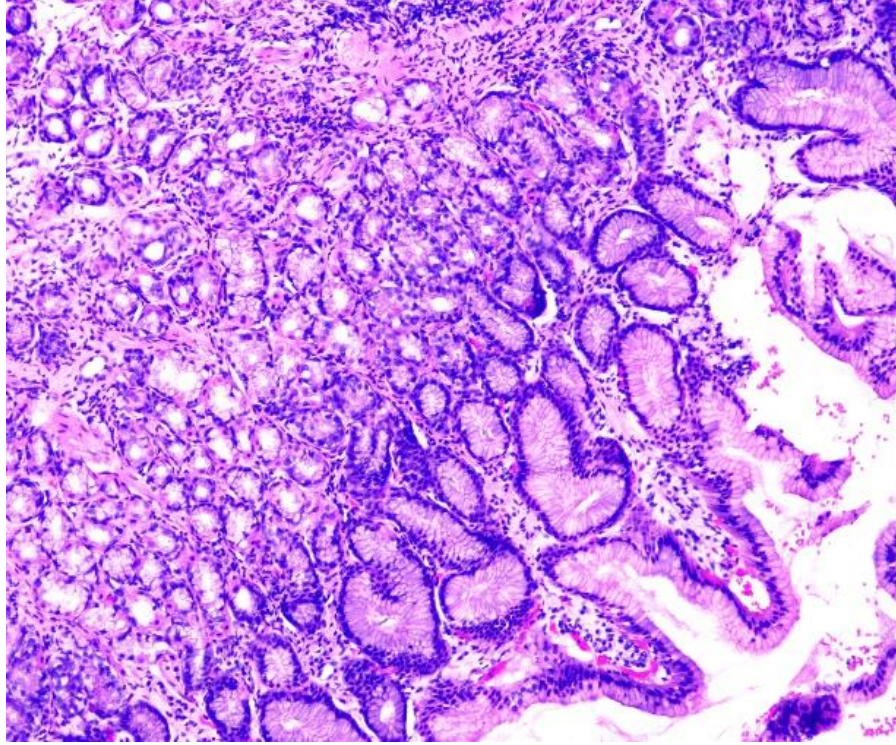


Рисунок 3.12 – Хронічний атрофічний гастрит на тлі ХРП . Тіло шлунка.

Виражена запальна інфільтрація СО. Забарвлення гематоксилином

та еозином. × 200

Таким чином, при *H. pylori*-асоційованих ГДЗ на тлі ХРП на відміну від таких із ізольованим ХРП визначається достовірно вищий рівень щільності запального інфільтрату (помірний (2+) проти легкого (1+)), що супроводжується помірною нейтрофільною інфільтрацією (2+) проти легкої (1+) і легкою лімфогістіоцитарною інфільтрацією (1+) проти відсутності такої (0), появою легкої метаплазії (1+) та помірної атрофії залоз (2+) проти відсутності метаплазії (0) і легкої атрофії залоз (1+), а також поодинокими зонами метапластичної атрофії, яка проявлялась появою клітин Панета та бокаловидних клітин.

Наводимо порівняльний статистичний аналіз виявлених морфологічних змін у групах пацієнтів із ізольованим ХРП та ХРП із ХГ, асоційованим з *H.pylori* (табл.3.6).

Таблиця 3.6 – Порівняльний аналіз морфологічних параметрів стану СО шлунка пацієнтів із ХРП у групах порівняння

Показник морфології СО шлунка і дванадцятипалої кишки	Група порівняння	
	1-а група (n=30) ХРП	2-а група(n=117) ХРП та ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i>
Лімфогістіоцитарна інфільтрація СО, бали	0,81 ± 0,07	2,17 ± 0,09*
Атрофія залоз, бали	0,15 ± 0,03	1,81 ± 0,08*
Гостра лейкоцитарна інфільтрація, бали	1,02 ± 0,05	2,36 ± 0,15*
Дисплазія епітелію СО, бали	0,23 ± 0,43	1,68 ± 0,02*
Ерозії епітелію СО, бали	0,29 ± 0,04	1,18 ± 0,04*
Вогнищева гіперплазія залоз, бали	0,25 ± 0,04	0,97 ± 0,05*
Загальна кількість наявних патологічних ознак СО	2,35 ± 0,07	5,39 ± 0,09*
Примітки: * – достовірна різниця показників у групах порівняння ($p_{1-2} < 0,05$).		

Встановлено, що стан СО шлунка і 12палої кишки у групі пацієнтів із ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* був достовірно більш ускладненим: виявлено у 2,95 раза більше наявність лімфогістіоцитарної інфільтрації СО, у 10,1 раза більше – атрофії залоз (у групі ізольованого ХРП атрофії залоз практично не було), у 2,2 раза – гострої лейкоцитарної інфільтрації, у 7,0 раза

– дисплазії епітелію СО (при ізольованому ХРП дисплазію виявляли мінімальну), у 3,7 раз – ерозій епітелію СО, у 3,4 раз – вогнищевої гіперплазії залоз. У цілому було встановлено загальну кількість наявних патологічних ознак СО у групі ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* у 2,3 раз більше, ніж таких при ізольованому ХРП. Однак при ізольованому ХРП без офіційно клінічно встановлених ГДЗ все-таки були наявні патологічні ознаки СО – $(2,37 \pm 0,50)$, що свідчить про доцільність урахування ГДЗ при формуванні комплексного лікування навіть без встановлення чіткої верифікації ХГ чи ХД.

Результати та їх обговорення:

- констатовано достовірно вищий рівень щільності запального інфільтрату у пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* проти пацієнтів із ізольованим ХРП: (помірний (2+) проти легкого (1+)), що супроводжується помірною нейтрофільною інфільтрацією (2+) проти легкої (1+) і легкою лімфогістіоцитарною інфільтрацією (1+) проти відсутності такої (0), появою легкої метаплазії (1+) та помірної атрофії залоз (2+) проти відсутності метаплазії (0) і легкої атрофії залоз (1+), а також поодинокими зонами метапластичної атрофії, яка проявлялась появою клітин Панета та бокаловидних клітин;

- встановлено, що стан СО шлунка і 12палої кишки у групі пацієнтів із ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* був достовірно більш ускладненим: наявність лімфогістіоцитарної інфільтрації СО- у 2,95 раз більше, атрофії залоз (у групі ізольованого ХРП атрофії залоз практично не було) – у 10,1 раз більше, у 2,2 раз – гострої лейкоцитарної інфільтрації, у 7,0 раз – дисплазії епітелію СО (при ізольованому ХРП дисплазію виявляли мінімальну), у 3,7 раз – ерозій епітелію СО, у 3,4 раз – вогнищевої гіперплазії залоз. Наявність патологічних ознак СО – у 2,3 раз більше.

3.3 Порівняльний аналіз показників базально-топографічної експрес-рН-метрії пацієнтів з хронічним рецидивуючим панкреатитом та з хронічним рецидивуючим панкреатитом та хронічним гастритом, асоційованим з *H. pylori*

При статистичному аналізі показників базально-топографічної експрес-рН-метрії було використано One-way ANOVA з подальшим post-hoc аналізом з використанням HSD Tukey тесту.

У групі пацієнтів з ХРП було виявлено статистично достовірну різницю між показниками 2 та 4 інтервалів базально-топографічної експрес-рН-метрії ($p \leq 0,05$). Не було виявлено статистично достовірної різниці між 3 та 2 інтервалами; 4 та 5; 5 та 1 ($p \geq 0,05$). При такій розподіленості кількості точок виміру рН, встановлено домінуючий функціональний інтервал. При проведенні post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту було виявлено наступний рейтинг розподіленості точок виміру у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): 3-2>4-5-1, що свідчить про переважання нормоацидності з тенденцією до помірної гіпоацидності у пацієнтів досліджувальної групи (рис. 3.13).

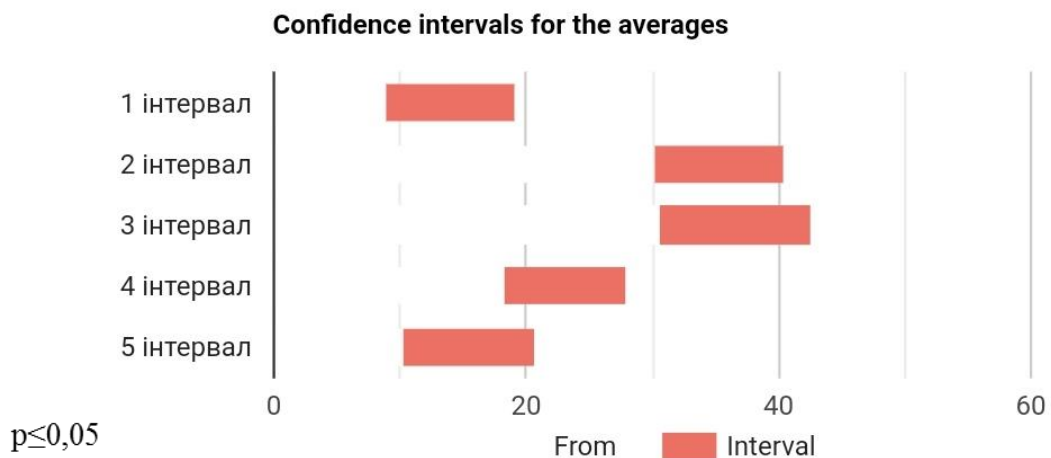


Рисунок 3.13 – Розподіленість кількості точок виміру рН у групі пацієнтів з ХРП

Оскільки проведення post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту здійснювалось між відсотковими значеннями кожного з інтервалів ($p\text{-value} < \alpha$, H_0 відхиляється), тому деякі середні показники груп вважаються нерівними (різниця між середніми значеннями деяких груп досить велика, щоб бути статистично достовірною). При оцінці рівності дисперсій, за допомогою критерій Левена, дисперсії сукупності вважаються рівними ($p\text{-значення} = 0,682$). Критерій потужності Левена вважається сильним (0,95). Розмір груп вважають подібним (співвідношення між більшою та меншою групами: 1,03). Тест ANOVA вважається стійким до припущення про однорідність дисперсій, коли розміри груп подібні. При оцінці припущення нормальності було перевірено на основі тесту Шапіро-Вілка ($\alpha=0,05$), встановлено що всі групи розподіляються нормально або мають великий розмір вибірки, щонайменше 30 (рис. 3.14).

Tukey HSD / Tukey Kramer							
Pair	Difference	SE	Q	Lower CI	Upper CI	Critical Mean	p-value
x1-x2	21.2833	2.6818	7.9362	10.8736	31.6931	10.4098	4.595e-7
x1-x3	22.55	2.6818	8.4085	12.1402	32.9598	10.4098	7.757e-8
x1-x4	9.1333	2.6818	3.4057	-1.2764	19.5431	10.4098	0.116
x1-x5	1.45	2.6818	0.5407	-8.9598	11.8598	10.4098	0.9955
x2-x3	1.2667	2.6818	0.4723	-9.1431	11.6764	10.4098	0.9973
x2-x4	12.15	2.6818	4.5305	1.7402	22.5598	10.4098	0.01299
x2-x5	19.8333	2.6818	7.3955	9.4236	30.2431	10.4098	0.00003198
x3-x4	13.4167	2.6818	5.0028	3.0069	23.8264	10.4098	0.00425
x3-x5	21.1	2.6818	7.8678	10.6902	31.5098	10.4098	5.907e-7
x4-x5	7.6833	2.6818	2.865	-2.7264	18.0931	10.4098	0.2562

Рисунок 3.14 – Проведення post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту виміру рН у групі пацієнтів з ХРП

Таким чином, домінуючим не статистично достовірно був 3-ій інтервал ($p \geq 0,05$), що становив $(43,33 \pm 20,12)$ % від загальної кількості вимірювань, що свідчить про переважання нормаацидності у досліджувальній групі та відповідає селективному показнику нормаацидності. Наступним не

статистично достовірним був 2-ий інтервал ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 14,08 % меншою у порівнянні з домінуючим інтервалом, що свідчить про тенденцію до відносно помірної гіпоацидності шлунка; 4-ий інтервал був статистично достовірним ($p \leq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 12,75 % меншою у порівнянні з 2-им інтервалом; 5-ий інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 10,42 % меншою у порівнянні з 4-им інтервалом; 1-ий інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 1,25 % меншою у порівнянні з 5-им інтервалом (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Розподіленість відстокових значень між функціональними інтервалами у досліджуваних групах

Функціональний інтервал	Контрольна група (n=30), (%)	ХРП (n=30), (%)	ХРП та ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> (n=117), (%)
1 інтервал (3.60-7.00)	0,5 ± 1,25	4,83 ± 3,67	2,47 ± 2,91
2 інтервал (2.30-3.60)	10,96 ± 8,70	29,25 ± 19,86	5,68 ± 3,71**
3 інтервал (1.60-2.30)	74,8 ± 9,60	43,33 ± 20,12	12,80 ± 4,17**
4 інтервал (1.30-1.60)	12,92 ± 3,74	16,50 ± 5,00*	59,81 ± 10,35**
5 інтервал (0.86-1.30)	0,82 ± 0,87	6,08 ± 4,71	19,24 ± 3,74**

Примітка 1. * – статистична значимість стосовно показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Примітка 2. ** – статистична значимість стосовно показників групи пацієнтів з ХРП до пацієнтів з ХРП та ГДЗ ($p < 0,05$).

Примітка 3: При оцінці даних результатів базально-топографічної експрес-рН-метрії не було відображено 0-ий функціональний інтервал (рН-7,00-8,50), оскільки такий не зустрічався у жодній з груп дослідження.

У групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* було виявлено статистично достовірну різницю між показниками більшості інтервалів базально-топографічної експрес-рН-метрії ($p \leq 0,05$), що свідчить про різну розподіленість кількості точок виміру у функціональних інтервалах рН у пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*. Було виявлено статистично достовірну різницю між показниками базально-топографічної експрес-рН-метрії: 4 та 5 інтервалів; 5 та 3; 3 та 2 ($p \leq 0,05$), що свідчить про формування домінуючого функціонального інтервалу, на який припадає найбільша кількість точок виміру рН. Не було виявлено статистично достовірної різниці між 1 та 2 інтервалами ($p \geq 0,05$). При проведенні post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту було виявлено наступний рейтинг розподіленості точок виміру у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): $4 > 5 > 3 > 2 - 1$, що свідчить про помірну гіперацидність з тенденцією до вираженої гіперацидності у пацієнтів досліджувальної групи (рис. 3.15).

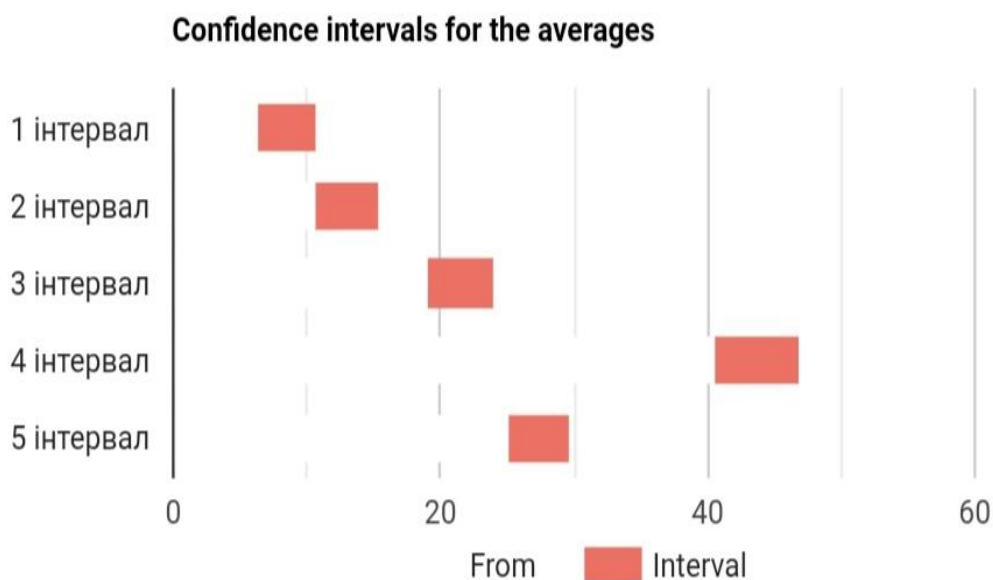


Рисунок 3.15 – Розподіленість кількості точок виміру рН у групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*

Оскільки p -значення $< \alpha$, H_0 відхиляється, середні ранги деяких груп вважаються нерівними (різниця між середніми рангами деяких груп досить велика, щоб бути статистично достовірною). Під час вибору значення з кожної із груп існують групи з вищою ймовірністю містити найвище значення, ніж інші. При оцінці рівності дисперсій, за допомогою критерій Левена, дисперсії сукупності вважаються нерівними (p -значення = $4,56e-8$). Критерій потужності Левена вважається сильним (1). Розмір груп вважають подібним (співвідношення між більшою та меншою групами: 1). При оцінці припущення нормальності було перевірено на основі тесту Шапіро-Вілка ($\alpha=0,05$), встановлено що всі групи розподіляються нормально або мають великий розмір вибірки, щонайменше 30. При оцінці різниці в залежній змінній між різними інтервалами за допомогою теста Крускала-Уолліса H встановлено, що існує значна різниця $\chi^2(4)=311,15$, $p<0,001$, із середнім балом рангу 349,56 для 1 інтервалу, 449,68 для 2 інтервалу, 606,19 за 3 інтервал, 825,41 за 4 інтервал, 696,66 за 5 інтервал. Тест post-hoc Tukey HSD/Tukey Kramer показав, що середні ранги наступних пар значно відрізняються x_1-x_2 ; x_1-x_3 ; x_1-x_4 ; x_1-x_5 ; x_2-x_3 ; x_2-x_4 ; x_2-x_5 ; x_3-x_4 ; x_3-x_5 ; x_4-x_5 (рис. 3.16).

Tukey HSD / Tukey Kramer							
Pair	Difference	SE	Q	Lower CI	Upper CI	Critical Mean	p-value
x1-x2	4.5684	1.3091	3.4896	-0.4897	9.6265	5.0581	0.0988
x1-x3	12.9915	1.3091	9.9237	7.9333	18.0496	5.0581	2.102e-10
x1-x4	35.2265	1.3091	26.9082	30.1684	40.2846	5.0581	1.718e-10
x1-x5	18.9615	1.3091	14.484	13.9034	24.0197	5.0581	1.718e-10
x2-x3	8.4231	1.3091	6.4341	3.365	13.4812	5.0581	0.00005819
x2-x4	30.6581	1.3091	23.4186	25.6	35.7162	5.0581	1.718e-10
x2-x5	14.3932	1.3091	10.9944	9.335	19.4513	5.0581	1.72e-10
x3-x4	22.235	1.3091	16.9845	17.1769	27.2932	5.0581	1.718e-10
x3-x5	5.9701	1.3091	4.5603	0.912	11.0282	5.0581	0.01133
x4-x5	16.265	1.3091	12.4242	11.2068	21.3231	5.0581	1.718e-10

Рисунок 3.16 – Проведення post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту виміру рН у групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*

Таким чином, домінуючим статистично достовірно був 4-й інтервал ($p \leq 0,05$), що становив $((59,81 \pm 10,35) \%)$ від загальної кількості вимірювань, що свідчить про переважання помірної гіперацидності у досліджувальній групі та відповідає абсолютному показнику помірної гіперацидності. Наступним статистично достовірним був 5-ий інтервал ($p \leq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 40,57 % меншою у порівнянні з домінуючим інтервалом; 3-ий інтервал був статистично достовірним ($p \leq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 6,44 % меншою у порівнянні з 5-им інтервалом; 2-ий інтервал був статистично достовірним ($p \leq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 7,12 % меншою у порівнянні з 3-ім інтервалом; 1-ий інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 3,21 % меншою у порівнянні з 2-им інтервалом (табл. 3.7).

Результати та їх обговорення:

- виявлено наступний рейтинг розподіленості точок виміру у пацієнтів з ХРП у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): 3-2>4-5-1, що свідчить про переважання нормаацидності з тенденцією до помірної гіпоацидності;

- у пацієнтів з ХРП: 3-й інтервал становить $((43,33 \pm 20,12) \%)$ від загальної кількості вимірювань, що свідчить про переважання нормаацидності у досліджувальній групі та відповідає селективному показнику нормаацидності; 2-ий інтервал є на 14,08 % меншим у порівнянні з домінуючим інтервалом, що свідчить про тенденцію до відносно помірної гіпоацидності шлунка; 4-ий інтервал є на 12,75 % меншим у порівнянні з 2-им інтервалом; 5-ий інтервал – на 10,42 % меншим за 4-ий інтервалом; 1-ий інтервал – на 1,25 % меншим за 5-ий;

- виявлено наступний рейтинг розподіленості точок виміру у пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* у інтервалах базально-

топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): $4 > 5 > 3 > 2 > 1$, що свідчить про помірну гіперацидність з тенденцією до вираженої гіперацидності;

- у пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*: 4-ий інтервал ($(59,81 \pm 10,35) \%$) від загальної кількості вимірювань, що свідчить про переважання помірної гіперацидності у досліджувальній групі та відповідає абсолютному показнику помірної гіперацидності; 5-ий – на 40,57 % меншим у порівнянні з домінуючим інтервалом; 3-ий інтервал – на 6,44 % меншим у порівнянні з 5-им інтервалом; 2-ий інтервал – на 7,12 % меншою у порівнянні з 3-ім; 1-ий інтервал – на 3,21 % меншим у порівнянні з 2-им.

3.4 Порівняльний аналіз імунного статусу пацієнтів з хронічним рецидивуючим панкреатитом та пацієнтів з хронічним рецидивуючим панкреатитом та хронічним гастритом, асоційованим з *H.pylori*

Результати дослідження ІС у пацієнтів з ХРП та у пацієнтів ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* наведено у таблиці 3.8.

Аналіз показників ІС в пацієнтів з ХРП та ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* показав наявність вторинної імунної недостатності за зниженням Т-клітинної ланки імунної системи: відбулось зниження показників: CD3 – на 18,17 % і на 40,0 % відповідно щодо контрольної групи; CD16 – є загальноновизнаним індикатором ослаблення протипухлинного та противірусного захисту, що вказує на порушення трофологічного статусу при ХРП із формуванням вторинного імунодефіциту – на 17,42 % і на 23,76 %, проте у групі з коморбідністю ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* встановлені зміни статистично достовірно більш виражені у порівнянні з ізольованим ХРП (на 6,34 %), що свідчить про патогенетичну роль неспецифічного хронічного торпідного запального процесу при ХРП, який ускладнює перебіг ХРП і може поглиблювати прояви полінутрієнційної

недостатності; CD4 – на 14,83 % і на 42,22 % відповідно; CD8 – на 26,87 % і на 56,95 % ($p < 0,05$). Одночасно у всіх хворих зменшувалися кількісно всі досліджувані субпопуляції лімфоцитів, окрім В-лімфоцитів. У пацієнтів з коморбідністю зниження показників було статистично достовірно більш виражено, що свідчить про значну депресію Т-кілерної ланки імунної системи: CD3 – на 21,83 %; CD4 – 27,39 %; CD8 – 30,08 % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.8 – Порівняльний аналіз показників імунограми у пацієнтів груп дослідження

Показник імунограми	Група порівняння		
	Контрольна група (n=30)	Пацієнти на ХРП (n=30)	Пацієнти з ХРП та ГДЗ (n=117)
CD3, %	75,41 ± 0,61*	61,71 ± 0,24**	45,24 ± 0,16**
CD22, %	14,98 ± 0,12*	17,04 ± 0,07**	20,70 ± 0,23**
CD16, %	13,26 ± 0,10*	10,95 ± 0,07**	10,11 ± 0,16**
CD4, %	52,99 ± 0,76*	45,13 ± 0,48**	30,62 ± 0,14**
CD8, %	31,15 ± 0,65*	22,78 ± 0,09**	13,41 ± 0,11**
Ig G, г/л	8,42 ± 0,14*	9,92 ± 0,05**	12,53 ± 0,07**
Ig A, г/л	1,79 ± 0,05*	1,99 ± 0,02**	2,73 ± 0,07**
Ig M, г/л	1,55 ± 0,01*	1,94 ± 0,07**	2,91 ± 0,10**
ЦІК, ум. од.	64,75 ± 0,64*	210,23 ± 0,59**	235,17 ± 0,39**
Комплемент (C _{H50}), гем.од	290,32 ± 2,05*	184,03 ± 2,92**	160,97 ± 0,12**
IPI (CD4/CD8)	1,70 ± 0,02*	1,98 ± 0,02	2,31 ± 0,03
Примітка 1. * – ($p < 0,05$) – достовірність різниць показників груп дослідження щодо контрольної групи.			
Примітка 2. ** – ($p < 0,05$) – достовірність різниць показників I та II груп після лікування.			

Було виявлено статично достовірне підвищення ІРІ, який відображає співвідношення лімфоцитів з хелперною та кіллерною активністю, у двох досліджуваних групах ХРП та ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*: на 16,47 % та на 35,88 % відповідно, проте у групі ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* рівень даного індексу був статистично достовірно вищим на 19,41 %, що свідчить про патологічну реакцію імунної системи по типу неспецифічної активації Т-хелперної ланки та зниження цитотоксичного імунітету і поглиблення таких змін за умов коморбідності.

Щодо параметрів гуморального імунітету констатовано статистично достовірне підвищення показників усіх класів імуноглобулінів у пацієнтів ХРП та ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* : Ig G на 17,81 % і на 48,81 %, Ig A – на 11,17 % і на 52,51 %, Ig M – у 1,25 раза і 1,88 раза відповідно ($p < 0,05$).

Встановлено, що у всіх хворих рівень ЦІК у сироватці крові був підвищеним: у пацієнтів з ХРП – $(210,23 \pm 0,59)$ ум. од.; ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* – $(235,17 \pm 0,39)$ ум. од. (при контролі – $(64,75 \pm 0,64)$ ум. од.), що засвідчило наявність торпідного запального процесу, а також, пов'язано з накопиченням продуктів катаболізму білка при деструктивно-дистрофічних процесах (ДДП) в обох групах дослідження, оскільки, як відомо, показник ЦІК є не тільки імунологічним показником, але й індикатором наявної ендогенної інтоксикації.

Було встановлено виснаження системи комплементу у пацієнтів з ХРП та ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, причому в останніх вміст комплементу був на 12,5 % нижче такого в групі ізольованого ХРП, що доводить ускладнювальну дію ГДЗ на захисний потенціал системи комплементу, а також підтверджує припущення щодо більш значимого виснаження вісцерального пулу білка при ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*.

За допомогою кореляційного методу проаналізували наявність можливих впливів основних характеристик ХРП: тривалість, рівень фекальної еластази та УЗД (оцінювали у балах).

Проаналізували взаємозв'язок між тривалістю ХРП та показником ІРІ у пацієнтів з ХРП та ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*. Було виявлено наявність значного прямого кореляційного зв'язку – ($R=0,521$), у групі пацієнтів з коморбідністю ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* кореляційний зв'язок був статистично достовірно значним – ($R=0,628$) у порівнянні з пацієнтами із ізольованим ХРП ($p < 0,05$), що свідчить про взаємообтяжливий вплив коморбідної патології на прогресування патологічних змін в реакціях імунної системи (рис. 3.17; 3.18).

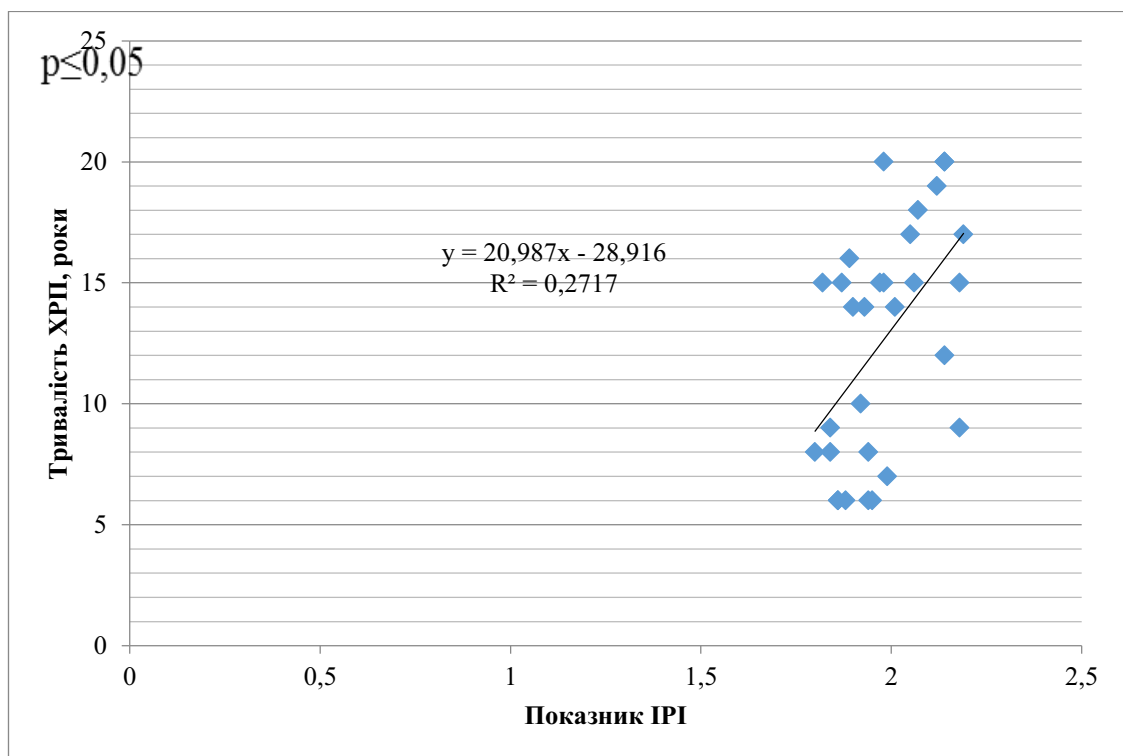


Рисунок 3.17 – Залежність показника ІРІ від тривалості ХРП у групі пацієнтів з ХРП

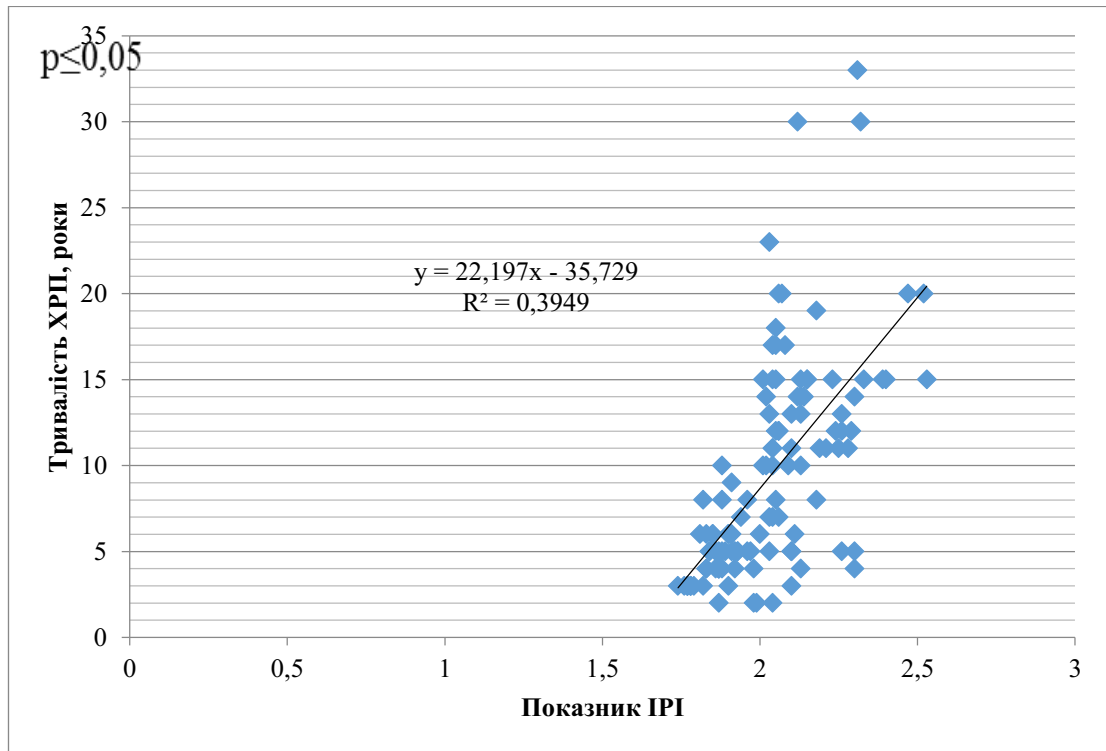


Рисунок 3.18 – Залежність показника ІРІ від тривалості ХРП у групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*

Був проведений кореляційний аналіз між тривалістю ГДЗ та показником ІРІ у пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*. Виявлено наявність статистично достовірно значного прямого кореляційного зв'язку ($R=0,514$) між даними показниками ($p<0,05$), що свідчить про ускладнюючий вплив тривалості гастродуоденальних змін на формування неспецифічної активації Т-хелперної ланки та зниження цитотоксичного імунітету у пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* (рис. 3.19).

На основі результатів проведеного кореляційного аналізу між тривалістю ГДЗ та показником ІРІ у пацієнтів з ізольованою наявністю ХГ, асоційованим з *H.pylori* виявлено наявність статистично достовірно значного прямого кореляційного зв'язку ($R=0,636$) між даними показниками ($p<0,05$), що свідчить про вплив гастродуоденальних порушень на формування патологічних реакцій імунної системи (рис. 3.20).

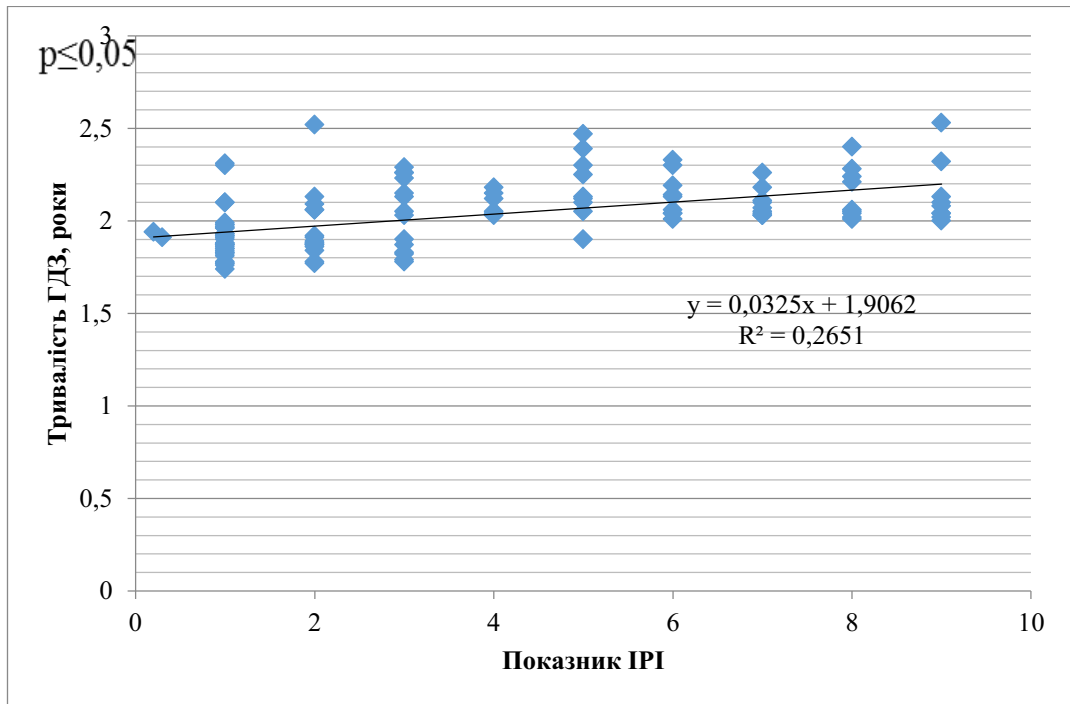


Рисунок 3.19 – Залежність показника ІРІ від тривалості ГДЗ у групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*

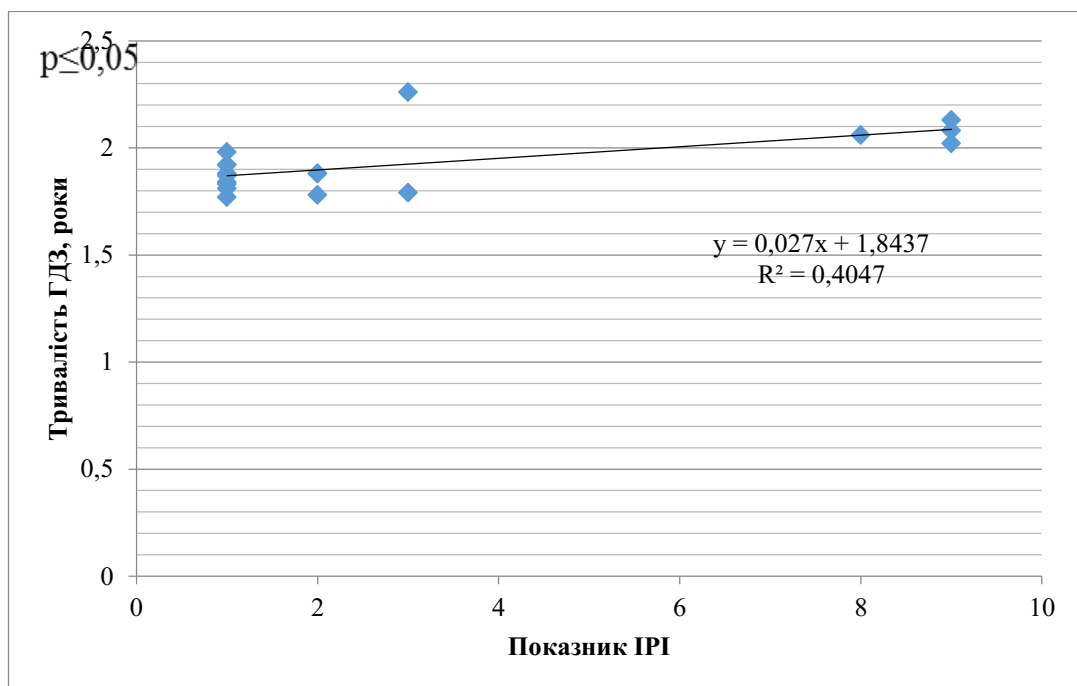


Рисунок 3.20 – Залежність показника ІРІ від тривалості ГДЗ у пацієнтів з ХГ, асоційованим з *H.pylori*

Проаналізували взаємозв'язок між рівнем фекальної α -еластази та показником ІРІ у пацієнтів з ХРП та з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*. Було виявлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок у групах дослідження ($p < 0,05$): значний кореляційний зв'язок ($R = 0,510$) – пацієнти з ХРП ($p < 0,05$), а також значний кореляційний зв'язок ($R = 0,580$) – у пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* (рис. 3.21; 3.22).

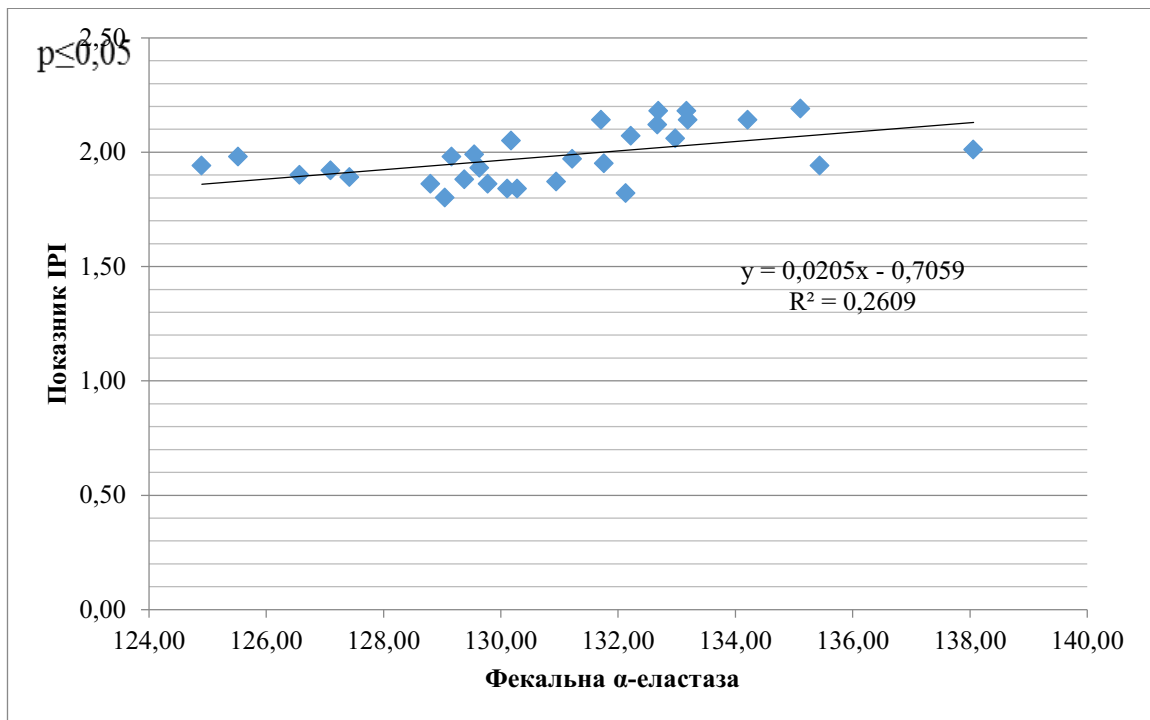


Рисунок 3.21 – Залежність показника ІРІ від рівня фекальної α -еластази у пацієнтів з ХРП

Отже, сила кореляційного зв'язку статистично достовірно зростала ($p < 0,05$) з посиленням проявів зовнішньосекреторної недостатності.

Був проведений кореляційний аналіз між УЗД-характеристики стану ПЗ у балах та показником ІРІ у пацієнтів з ХРП та з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*. Було виявлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок у групах дослідження ($p < 0,05$): помірний кореляційний зв'язок ($R = 0,455$) – пацієнти з ХРП ($p < 0,05$), а також значний кореляційний

зв'язок ($R=0,559$) – у групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* (рис. 3.23; 3.24).

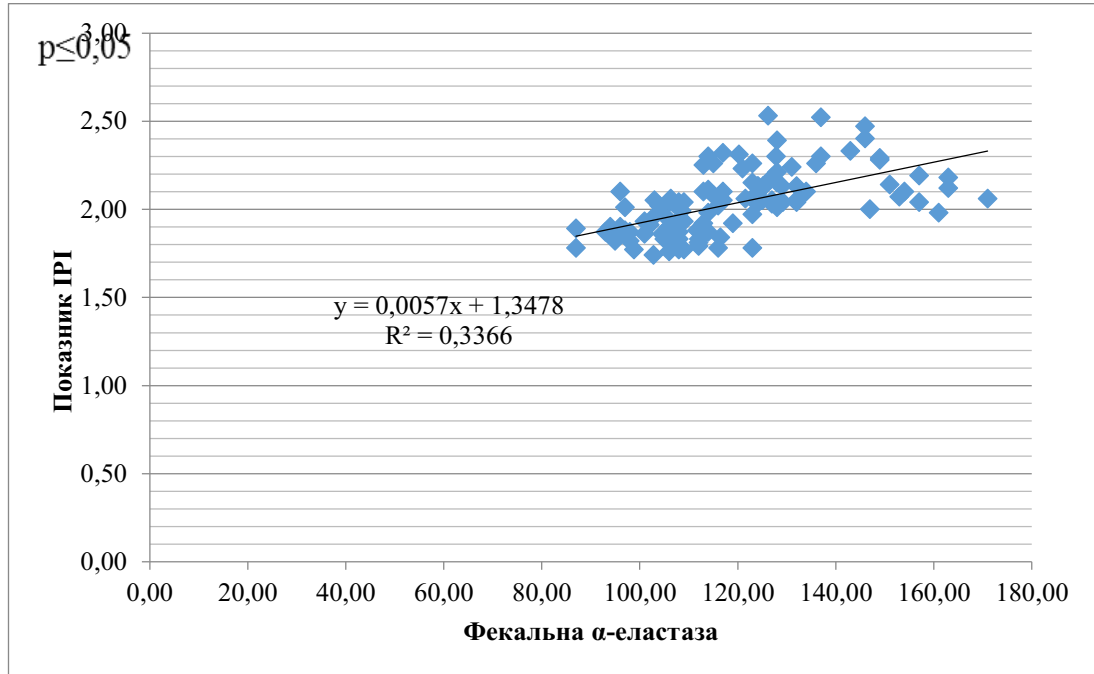


Рисунок 3.22 – Залежність показника ІРІ від рівня фекальної α -еластази у пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*

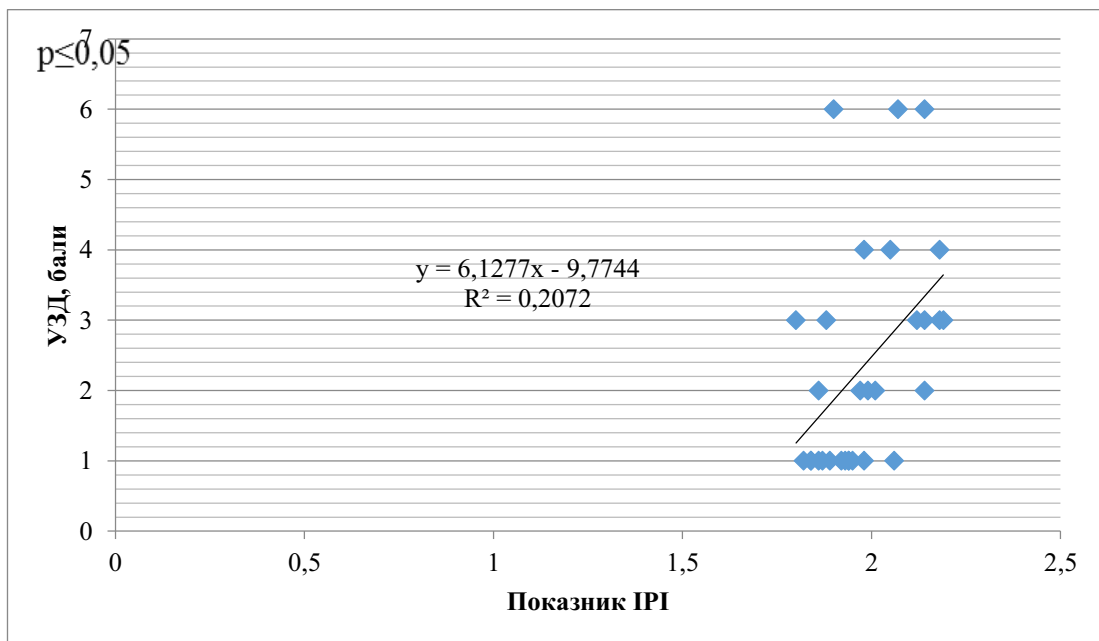


Рисунок 3.23 – Залежність показника ІРІ від УЗД-характеристики ПЗ при ХРП

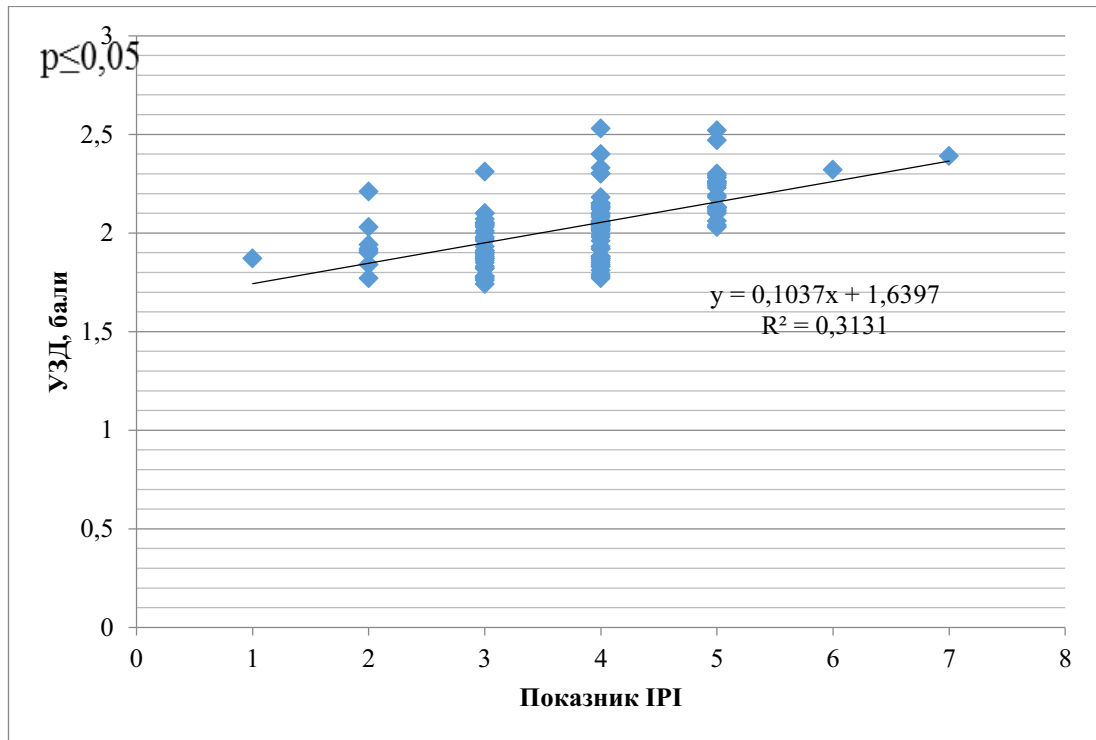


Рисунок 3.24 – Залежність показника ІРІ від УЗД-характеристики ПЗ при ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*

Отже, сила кореляційного зв'язку статистично достовірно зростала із збільшенням патологічно структурних змін підшлункової залози ($p < 0,05$), що доводить взаємозалежність впливу структурного стану підшлункової залози на прогресування патологічних реакцій імунної системи.

Таким чином, можна констатувати, що виявлений рівень достовірності і вираженості кореляційних зв'язків, дозволяє визнати тривалість ХРП в кожному випадку, тривалість ГДЗ у пацієнтів з наявністю ХГ, асоційованим з *H.pylori*, прояви ЕКНПЗ за рівнем фекальної α -еластази, а також структурний стан ПЗ за критеріями УЗД – ускладнюючими факторами формування і прогресування імунодефіциту у пацієнтів з ХРП, а у пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* – кореляційний зв'язок та прояви впливу на імунну систему несуть статистично достовірно більш виражений характер у всіх випадках порівняння ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення:

- встановлено у групі з ХРП та ХРП із ХГ, асоційованим з *H.pylori*, наявність вторинної імунної недостатності за зниженням Т-клітинної ланки імунної системи: зниження показників: CD3 – на 18,17 % і на 40,0 % відповідно щодо контрольної групи; CD16 – на 17,42 % і на 23,76 %; CD4 – на 14,83 % і на 42,22 % відповідно; CD8 – на 26,87 % і на 56,95 % ($p < 0,05$) – свідчить про патогенетичну роль неспецифічного хронічного торпідного запального процесу при ХРП, який ускладнює перебіг ХРП і може поглиблювати прояви полінутрієнної недостатності;

- статистично достовірно більш виражено зменшувалися кількісно всі досліджувані субпопуляції лімфоцитів, окрім В-лімфоцитів у пацієнтів з ХРП із ХГ, асоційованим з *H.pylori*, що свідчить про значну депресію Т-супресорної ланки імунної системи: CD3 – на 21,83 %; CD4 – 27,39 %; CD8 – 30,08 % ($p < 0,05$);

- встановлено статистично достовірно більш виражено підвищення показника ІРІ у пацієнтів ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* на 19,41 %, що свідчить про патологічну реакцію імунної системи по типу неспецифічної активації Т-хелперної ланки та зниження цитотоксичного імунітету і поглиблення таких змін за умов комор бідності;

- констатовано статистично достовірно більш виражене підвищення показників усіх класів імуноглобулінів у пацієнтів ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*: Ig G на 31,00 %, Ig A – на 41,34 %, Ig M – у 0,63 раза, аніж в групі з ХРП ($p < 0,05$);

- рівень ЦК у сироватці крові був підвищеним в обох групах: у пацієнтів з ХРП – $(210,23 \pm 0,59)$ ум. од.; ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* – $(235,17 \pm 0,39)$ ум. од. (при контролі – $(64,75 \pm 0,64)$ ум. од.), що засвідчило наявність торпідного запального процесу, а також, пов'язано з накопиченням продуктів катаболізму білка при ДДП.

- встановлено виснаження системи комплементу у пацієнтів з ХРП та ХРП та ХГ, асоційованим з H.pylori, причому в останніх вміст комплементу був на 12,5 % нижче, що доводить ускладнювальну дію ГДЗ на захисний потенціал системи комплементу, а також виснаження вісцерального пулу білка при ХРП та ХГ, асоційованим з H.pylori.

Результати, що висвітлені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [16, 23, 17, 18, 46, 127].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З *H.pylori* ПІД ВПЛИВОМ ЗАПРОПОНОВАНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ КОМПЛЕКСІВ

4.1 Аналіз динаміки клінічної картини та якості життя у пацієнтів з хронічним рецидивуючим панкреатитом та хронічним гастритом, асоційованим з *H.pylori* під впливом запропонованих терапевтичних комплексів

Провели порівняльну оцінку клінічних проявів (симптомів/синдромів) пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, під впливом запропонованих терапевтичних комплексів (табл.4.1).

Опираючись на дані симптоматики у представлених пацієнтів після лікування, можна зробити висновок про те, що у II групі статистично достовірно менша кількість пацієнтів мала больовий синдром (30,5 % проти 53,4 %), скарги на періодичний біль (16,9 % проти 29,3 %), постійний біль (5,1 % проти 10,3 %) та «еквіваленти» болю (8,5 % проти 13,8 %), $p \leq 0,05$. Встановлено, у пацієнтів II групи після лікування статистично достовірно менша кількість пацієнтів мали прояви диспепсичного синдрому, таких, як: нудота (3,4 % проти 8,6 %), відрижка (5,1 % проти 8,6 %), печія (3,4% проти 15,5 %), відчуття важкості (6,8 % проти 17,2 %), метеоризм і бурчання (13,6 % проти 20,7 %), проноси (6,8 % проти 17,2 %), закрепи (6,8 % проти 15,5 %), чергування проносів та закрепів (3,4 % проти 13,8 %), $p \leq 0,05$. Також виявлено статистично достовірно меншу кількість пацієнтів II групи з проявами ентеропанкреатичного синдрому (11,9 % проти 20,7 %), астеновегетативного синдрому (10,2 % проти 31,0 %), зменшенням або

відсутності апетиту (11,9 % проти 24,1 %) та проявами анемії (1,7 % проти 6,9 %), $p \leq 0,05$.

Таблиця 4.1 – Клінічні прояви у пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з Н.рулогі, під впливом запропонованих терапевтичних комплексів

Клінічний симптом/синдром	Кількість пацієнтів з клінічним симптомом/синдромом після лікування			
	І група (n=58) ЗПКЛ		ІІ група (n=59) ЗПКЛ+ВК	
	абс.	%	абс.	%
Больовий абдомінальний синдром:	31	53,4	18	30,5
Періодичний біль	17	29,3	10	16,9
Постійний біль	6	10,3	3	5,1
Еквіваленти болю	8	13,8	5	8,5
Диспепсичний синдром				
Шлункова диспепсія:				
Нудота	5	8,6	2	3,4
Відрижка	5	8,6	3	5,1
Печія	9	15,5	2	3,4
Відчуття важкості	10	17,2	4	6,8
Кишкова диспепсія:				
Метеоризм і бурчання	12	20,7	8	13,6
Проноси	10	17,2	4	6,8
Закрепи	9	15,5	4	6,8
Чергування проносів та закрепів	8	13,8	2	3,4
Ентеропанкреатичний синдром	12	20,7	7	11,9
Астеновегетативний синдром	18	31,0	6	10,2
Відсутність або зменшення апетиту	14	24,1	7	11,9
Анемія	4	6,9	1	1,7
Примітка. % – кількість хворих з певним синдромом від загального числа.				

Констатовано статистично достовірне збільшення рівня фекальної α -еластази у групах дослідження після лікування: на 26,4 % (у пацієнтів I групи) та на 34,8 % (у пацієнтів II групи), а також зменшення середнього сумарного показника копрограми в балах: у 1,2 раза та у 1,6 раза відповідно та зменшення сумарного показника УЗ-діагностики у 1,2 раза та у 1,5 раза відповідно ($p < 0,05$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2. – Порівняльний аналіз лабораторно-інструментальних даних пацієнтів обох груп дослідження

Елементи дослідження	I група (n=58) ЗПКЛ	II група (n=59) ЗПКЛ+ВК
Фекальна α -еластази, мкг/г	153,85 \pm 2,41	173,61 \pm 1,84*
Копрограма, бали	3,25 \pm 0,41	2,56 \pm 0,54*
УЗД, бали	2,96 \pm 0,27	2,45 \pm 0,19*
Примітка. * – статистична значимість стосовно показників групи пацієнтів з ХРП до пацієнтів з ХРП і ХГ, асоційованим з <i>H.pylori</i> ($p < 0,05$).		

Таким чином, у пацієнтів II групи після ЗПКЛ+ВК виявлено статистично достовірно меншу кількість проявів симптомів/синдромів і зменшення проявів зовнішнього секреторної недостатності та структурних змін ПЗ, ніж у пацієнтів I групи після ЗПКЛ, що свідчить про достовірно ефективнішу схему лікування із додаванням ВК (декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U)) ($p \leq 0,05$).

Результати оцінки ЯЖ за допомогою шкал фізичного компоненту опитувальника SF-36 свідчать про статистично значиме підвищення ЯЖ у хворих обох груп після проведеного лікування ($p \leq 0,05$) (табл.4.3).

Було констатовано достовірно вищий середній сумарний показник фізичного компоненту у пацієнтів I-ої та II-ої груп: різниця відповідно становила 12,29 бала, що склало 31,72 %, і 24,03 бала – 62,68 %, ($p \leq 0,05$). Різниця між значеннями середнього сумарного показника фізичного

компонента ЯЖ у пацієнтів груп порівняння після лікування становила 11,74 (30,94 %), що свідчить про статистично достовірно кращий результат після лікування із включенням ВК ($p \leq 0,05$) (рис. 4.1).

Таблиця 4.3 – Показники фізичного здоров'я за шкалами опитувальника SF-36

Показник шкали фізичного здоров'я	I група (n=58) ЗПКЛ		II група (n=59) ЗПКЛ+ВК	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PF (фізичне функціонування)	57,09 ± 2,92*	69,00 ± 2,75	58,49 ± 4,10*	75,54 ± 2,60**
RP (рольове функціонування)	30,86 ± 4,84*	42,53 ± 2,98	29,98 ± 4,29*	53,97 ± 2,69**
BP (інтенсивність болю)	29,78 ± 2,43*	41,07 ± 2,70	29,29 ± 3,62*	54,75 ± 2,34**
GH (загальний стан здоров'я)	37,24 ± 2,58*	51,53 ± 2,00	35,58 ± 4,43*	65,22 ± 2,24**

Примітка 1. * – статистична значимість показників груп дослідження після лікування щодо таких до лікування ($p < 0,05$).

Примітка 2. ** – статистична значимість показників після лікування II-ої групи щодо таких I-ої групи ($p < 0,05$).

За психологічним компонентом, встановлено статистично значиме підвищення показників ЯЖ у групах дослідження під впливом запропонованих терапевтичних комплексів ($p \leq 0,05$) (табл. 4.4).

Таким чином, достовірно вищий середній сумарний показник психологічного компоненту після лікування виявлено в обох групах дослідження: різниця показників у I-ій групі становила 16,61 бала, що склало 44,60 %; різниця показників у II-ій групі становила 32,16 бала, що склало 86,85 % ($p \leq 0,05$).

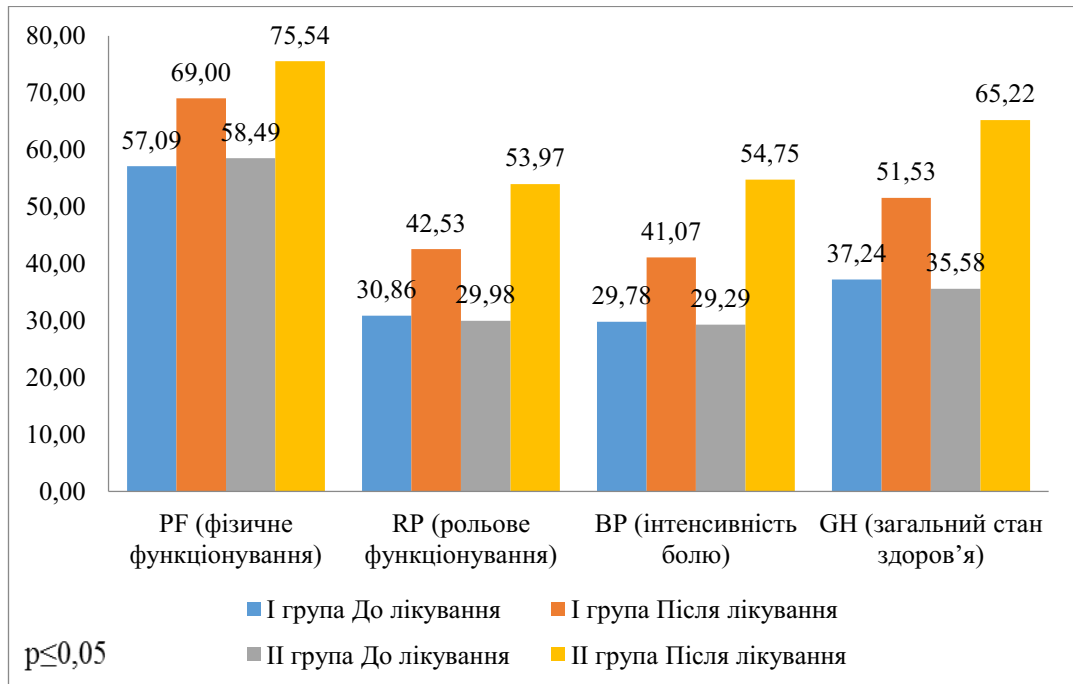


Рисунок 4.1 – Показники фізичного здоров'я пацієнтів обох груп під впливом запропонованих терапевтичних комплексів

Таблиця 4.4 – Показники психологічного здоров'я за шкалами опитувальника SF-36

Показник шкали фізичного здоров'я	I група (n=58) ЗПКЛ		II група (n=59) ЗПКЛ+ВК	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
VT (життєва активність)	32,43 ± 4,86*	48,48 ± 6,40	32,07 ± 4,74*	57,95 ± 4,32**
SF (соціальне функціонування)	40,34 ± 3,08*	58,12 ± 3,66	41,54 ± 3,31*	73,92 ± 3,79**
RE (емоційне функціонування)	37,28 ± 2,29*	50,95 ± 4,70	36,85 ± 2,12*	69,97 ± 3,67**
MH (психологічне здоров'я)	38,91 ± 4,37*	57,84 ± 3,97	37,64 ± 3,47*	74,92 ± 2,80**

Примітка 1. * – статистична значимість показників груп дослідження після лікування щодо таких до лікування ($p < 0,05$).

Примітка 2. ** – статистична значимість показників після лікування II-ої групи щодо таких I-ої групи ($p < 0,05$).

Різниця між значеннями середнього сумарного показника психологічного компонента ЯЖ у пацієнтів груп дослідження після лікування становила 15,56 (42,25 %), що свідчить про те, що у II-ій групі пацієнтів статистично достовірно вищий рівень ЯЖ після лікування ЗПКЛ+ВК, ніж у I-ій групі після ЗПКЛ ($p \leq 0,05$) (рис. 4.2)

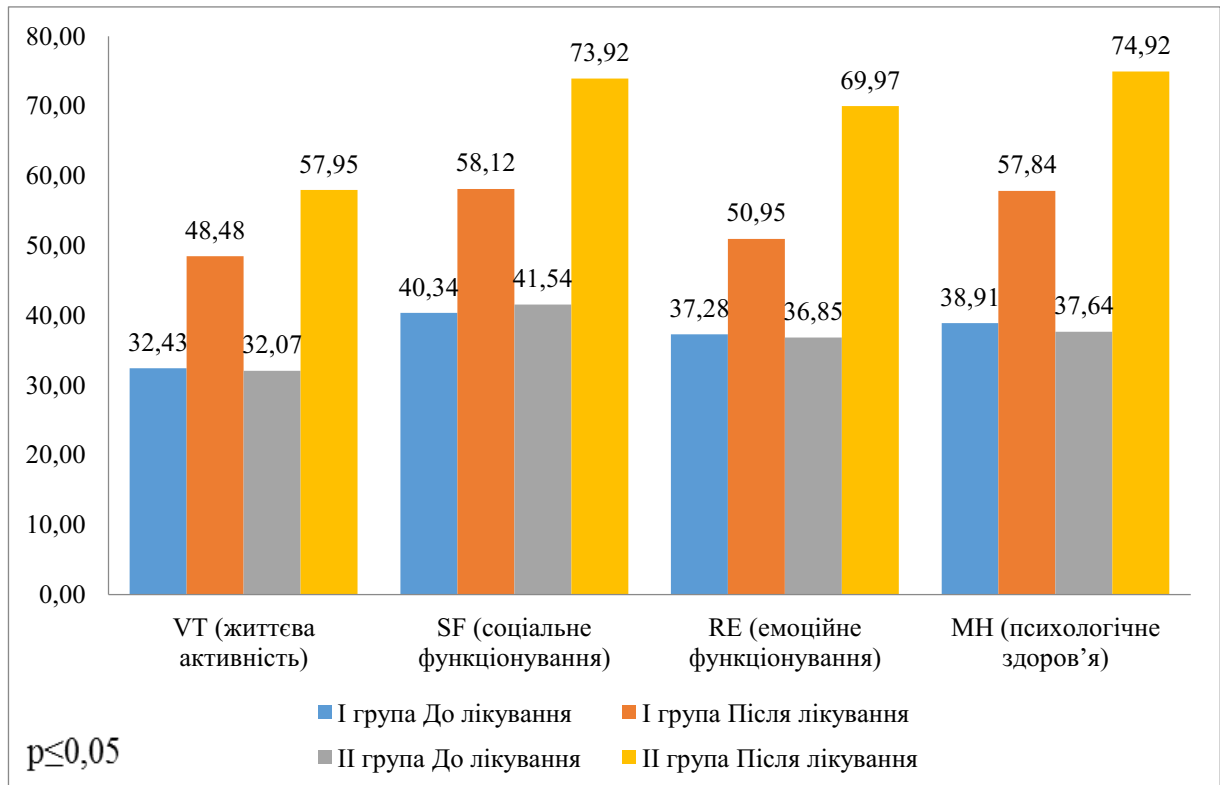


Рисунок 4.2 – Показники психологічного здоров'я пацієнтів обох груп під впливом запропонованих терапевтичних комплексів

Також досліджено показники компонентів ЯЖ у групах дослідження за шкалами опитувальника GRSR. Було виявлено статистично значиме зниження показників даного опитувальника за всіма шкалами, що свідчить про зменшення симптоматики та вищий рівень ЯЖ пацієнтів груп дослідження після терапевтичних комплексів ($p \leq 0,05$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Показники шкал опитувальника GRSR у групах дослідження

Показник шкали фізичного здоров'я	І група (n=58) ЗПКЛ		ІІ група (n=59) ЗПКЛ+ВК	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
AP (абдомінальний біль)	11,29 ± 0,50*	6,09 ± 1,61	11,10 ± 0,61*	3,53 ± 0,94**
RS (рефлюкс-синдром)	12,57 ± 1,04*	6,78 ± 1,27	12,49 ± 1,01*	4,12 ± 0,87**
DS (діарейний синдром)	19,50 ± 0,50*	8,69 ± 0,86	19,31 ± 0,81*	5,56 ± 0,84**
CS (синдром закрепчу)	14,74 ± 1,66*	6,53 ± 1,20	14,10 ± 1,76*	4,90 ± 0,80**
IS (диспепсичний синдром)	11,67 ± 1,67*	6,78 ± 1,67	11,51 ± 1,29*	4,49 ± 0,82

Примітка 1. * – статистична значимість показників груп дослідження після лікування щодо таких до лікування ($p < 0,05$).

Примітка 2. ** – статистична значимість показників після лікування ІІ-ої групи щодо таких І-ої групи ($p < 0,05$).

Встановлено, що у пацієнтів обох груп дослідження після проведеного лікування був достовірно нижчий сумарний показник опитувальника GRSR ЯЖ стосовно такого у групах до лікування: виявлено у І-ій групі на 34,9 бала, що становить 50,02 %, у ІІ-ій групі на 45,91 бала – 67,01 % ($p \leq 0,05$). Різниця між значеннями сумарного показника опитувальника GRSR ЯЖ у пацієнтів двох груп дослідження після лікування становить 11,01 (16,99 %), що свідчить про достовірно вищу ЯЖ у пацієнтів ІІ-ої групи після ЗПКЛ+ВК ($p \leq 0,05$) (рис. 4.3).



Рисунок 4.3 – Сумарний показник шкал GSRS у пацієнтів обох груп під впливом запропонованих терапевтичних комплексів

Проаналізували взаємозв'язок між рівнем фекальної еластази та сумарним показником опитувальника GSRS ЯЖ у пацієнтів обох груп після лікування запропонованими комплексами. Статистично достовірно було виявлено більше зменшення сили кореляційного зв'язку у II групі (ЗПКЛ+ВК) $R=0,138$ проти $R=-0,524$ (до лікування), стосовно такого у I групі $R=0,294$ проти $R=-0,437$ (до лікування) (рис. 4.4; 4.5).

Таким чином, встановлено взаємозалежність зростання ЯЖ (відповідно сумарні показники шкал GSRS знижувались) та зниження зовнішньосекреторної недостатності (рівень фекальної α -еластази підвищувався).

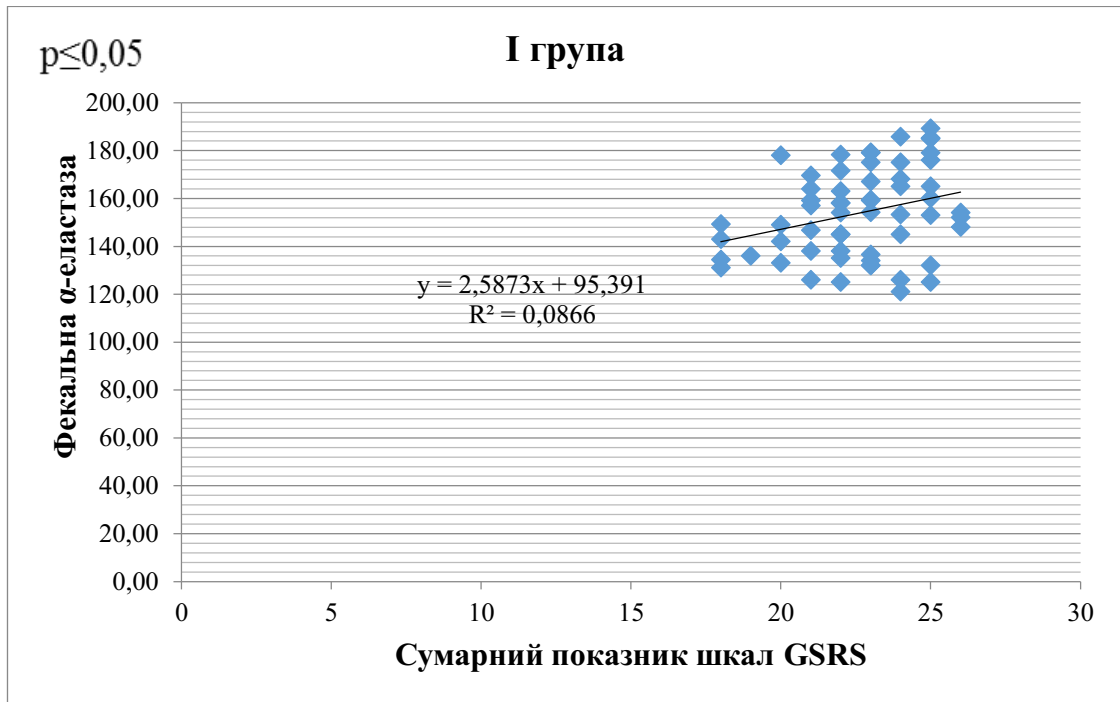


Рисунок 4.4 – Залежність рівня сумарного показника опитувальника GSRS ЯЖ від рівня фекальної α -еластази у пацієнтів I-ої групи

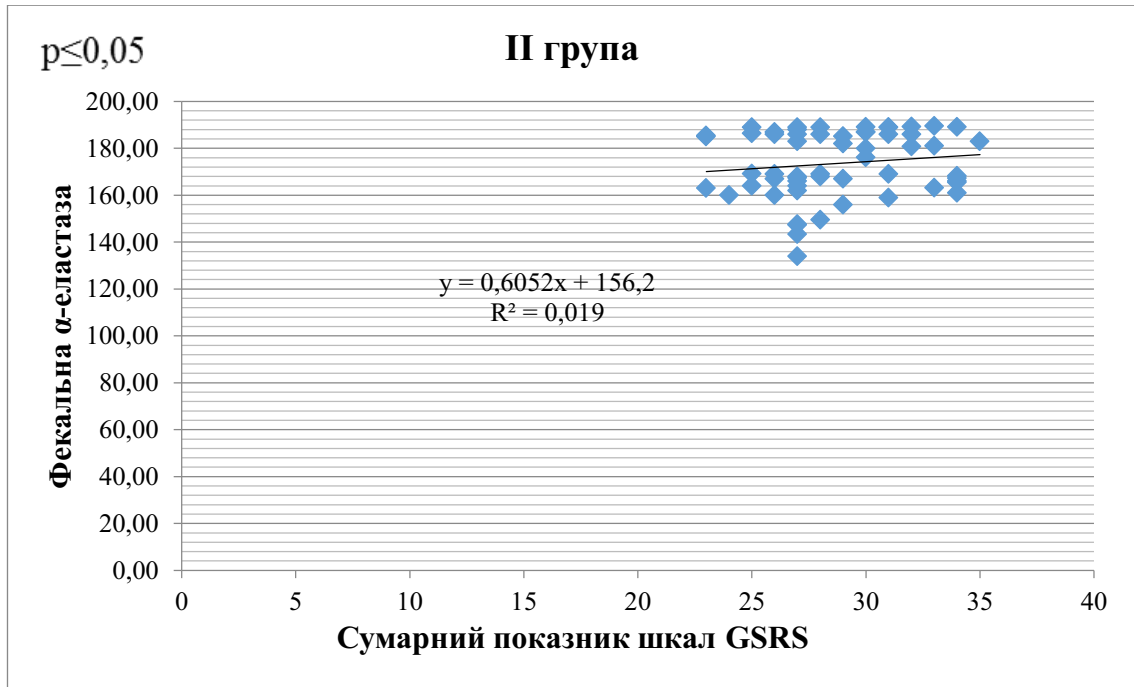


Рисунок 4.5 – Залежність рівня сумарного показника опитувальника GSRS ЯЖ від рівня фекальної α -еластази у пацієнтів II-ої групи

Результати та їх обговорення:

- встановлено, що достовірно менша кількість пацієнтів II-ої групи під впливом ЗПКЛ+ВК мали: больовий синдром – на 22,9 %; періодичний біль – на 12,4 %; постійний біль – на 5,2 %; «еквіваленти» болю – на 5,3 %, а також диспептичний синдром у вигляді: нудоти – на 5,2 %, печії – на 12,1 %, відчуття важкості – на 10,4 %, метеоризму і бурчання – на 7,1 %, проносів – на 10,4 %, закріпів – на 8,7 %, чергування проносів та закріпів – на 10,4 %, проявів ентеропанкреатичного синдрому – на 9,0 %, астеновегетативного синдрому – на 20,8 %, змін апетиту – на 12,2 %;

- виявлено статистично достовірне збільшення рівня фекальної α -еластази у II групі дослідження після лікування на 9,4 %, зменшення сумарного показника копрограми на 27,0 % та зменшення сумарного показника УЗ-діагностики на 21,0 %, стосовно таких у I групі ($p < 0,05$).

- констатовано у II-ій групі із включенням ЗПКЛ+ВК статистично достовірно кращий результат середнього сумарного показника фізичного компонента ЯЖ на 11,74 бала (30,94 %) ($p \leq 0,05$);

- встановлено у II-ій групі із включенням ЗПКЛ+ВК статистично достовірно кращий результат середнього сумарного показника психологічного компонента ЯЖ на 15,56 (42,25 %) ($p \leq 0,05$);

- різниця між значеннями сумарного показника опитувальника GRSR ЯЖ у пацієнтів двох груп дослідження після лікування становить 11,01 (16,99 %), що свідчить про достовірно вищу ЯЖ у пацієнтів II-ої групи після ЗПКЛ+ВК ($p \leq 0,05$);

- статистично достовірно було виявлено більше зменшення сили кореляційного зв'язку у II групі (ЗПКЛ+ВК) $R=0,138$ проти $R= -0,524$ (до лікування), стосовно такого у I групі $R=0,294$ проти $R= -0,437$ (до лікування), що доводить взаємозалежність зростання ЯЖ (відповідно сумарні показники шкал GSRS знижувались) та зниження зовнішньосекреторної недостатності (рівень фекальної α -еластази підвищувався).

4.2 Аналіз динаміки морфологічних змін слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки при хронічному рецидивуючому панкреатиті і хронічному гастриті, асоційованим з Н.рулогі під впливом запропонованих терапевтичних комплексів

Було проаналізовано стан СО ГДЗ після проведеного лікування у групах порівняння за запропонованими терапевтичними комплексами.

Після курсу застосування ЗПКЛ у структурі СО шлунка в ділянці кута та антрального відділу стало відмічатись помірне зниження запальної інфільтрації. Судинна реакція зменшувалась, що супроводжувалось звуженням просвітів дрібних судин та зменшенням периваскулярного набряку. Власна пластинка СО стоншувалась через зменшення інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами. Поряд із цим зменшувалась лімфоплазмодитарна інфільтрація. Поверхневий епітелій залишався збереженим (рис. 4.6).

Проводячи аналіз стану СО антрального типу за системою OLGA/OLGIM, встановили, що щільність запального інфільтрату знизилась до рівня слабого 1+. Щільність інфільтрації нейтрофілами стала мінімальною (рис. 4.7).

При оцінці наявності та поширеності метаплазії встановлено зменшення її проявів на поверхневому епітелії СО як в антральному, так і в ділянці кута шлунка із переважанням по малій кривизні. Прояви метаплазії стали незначними (1+).

Також спостерігалось зниження проявів набряку строми та різке зменшення структурних змін у мембранах залоз. В окремих залозах візуалізувалось збільшення кількості обкладових клітин, що супроводжувалось процесами проліферації. Поряд із цим прояви атрофії залоз ще зберігались. Вони оцінюються як слабка атрофія (1+). Дисплазія (інтраепітеліальна неоплазія) епітелію залоз відсутня (0).

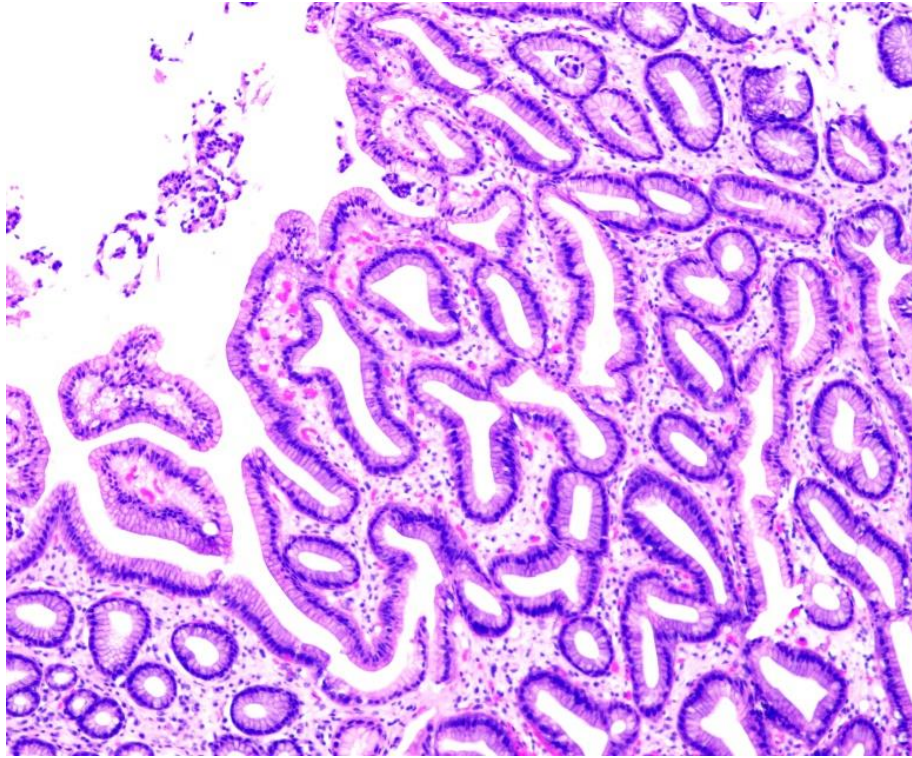


Рисунок 4.6 – Хронічний *H. pylori*-асоційований гастрит на тлі ХРП. Ділянка антрума. Збережений поверхневий епітелій СО. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

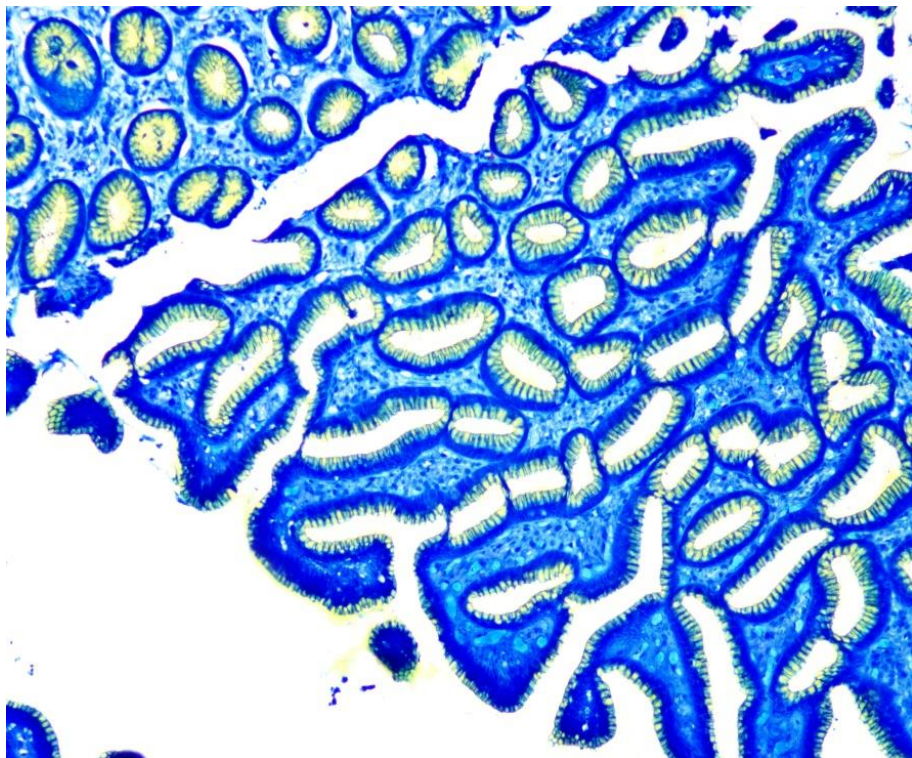


Рисунок 4.7 – Фрагмент СО шлунка антруму. *H. pylori* відсутній (0). Забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім. $\times 200$

При дослідженні СО фундального типу визначено слабку запальну інфільтрацію (1+) і слабку нейтрофільну інфільтрацію шлунка. Метаплазія поверхневого епітелію поширюється як на антрум, так і на фундальний відділ, проте вона залишається неповною і супроводжується появою бокаловидних клітин і призматичного епітелію (1+). Атрофія залоз стала незначною (1+), вона проявлялась втратою до 15% залоз (рис. 4.8). Наявність *H.pylori* відсутня (0). Прояви дисплазії не спостерігаються (0).

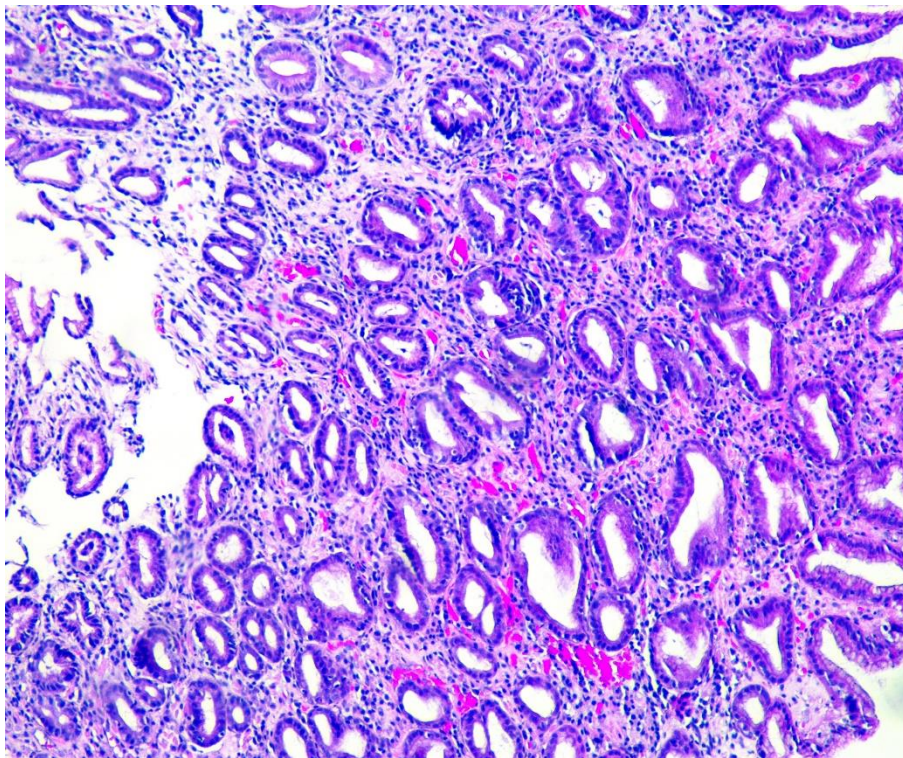


Рисунок 4.8 – Хронічний *H.pylori*-асоційований гастрит фундального відділу на тлі ХРП після ЗПКЛ. Забарвлення гематоксиліном та еозином $\times 200$

Було проаналізовано також динаміку стану СО у групі пацієнтів із ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, під впливом ЗПКЛ+ВК. У СО антрального відділу шлунка продовжувала зменшуватись запальна інфільтрація, яка вже оцінювалась як слабка (1+). Інфільтрації нейтрофілами практично не спостерігалось (0). Після проведеного лікування реакція судин стала незначною, периваскулярний набряк не спостерігався. Власна пластинка СО

мала звичайну структуру, набряк та клітинна інфільтрація не візуалізувались. Поверхневий епітелій збережений (рис. 4.9).

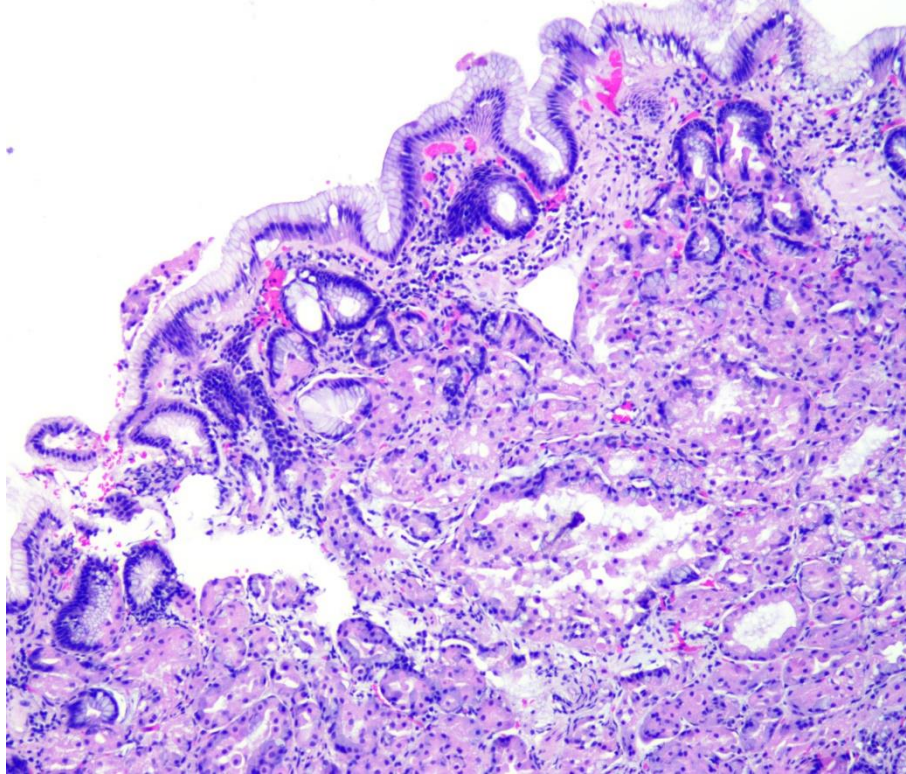


Рисунок 4.9 – Хронічний гастрит на тлі ХРП після лікування ЗПКЛ+ВК.

Фундальний відділ. Неповна метаплазія, виражена гіперплазія призматичного епітелію. Проліферація поверхневого епітелію.

Забарвлення гематоксиліном та еозином $\times 200$

В епітеліальному компоненті поверхневого шару переважала неповна метаплазія, яка проявлялась збільшенням кількості призматичного епітелію та бокаловидних клітин (1+) і візуалізувалась у всіх досліджуваних ділянках. Атрофія залоз стала незначною і становила до 10% уражених залоз. Прояви дисплазії практично не візуалізувались (0). Гістохімічне дослідження не виявило наявності *Helicobacter pylori* (0) (рис. 4.10).

При дослідженні епітелію фундального типу виявлено незначну запальну інфільтрацію (1+), без без нейтрофільної інфільтрації (0), неповну

метаплазію поверхневого епітелію (1+), слабку атрофію залоз (1+), відсутність *Helicobacter pylori* (0) та проявів дисплазії (0).

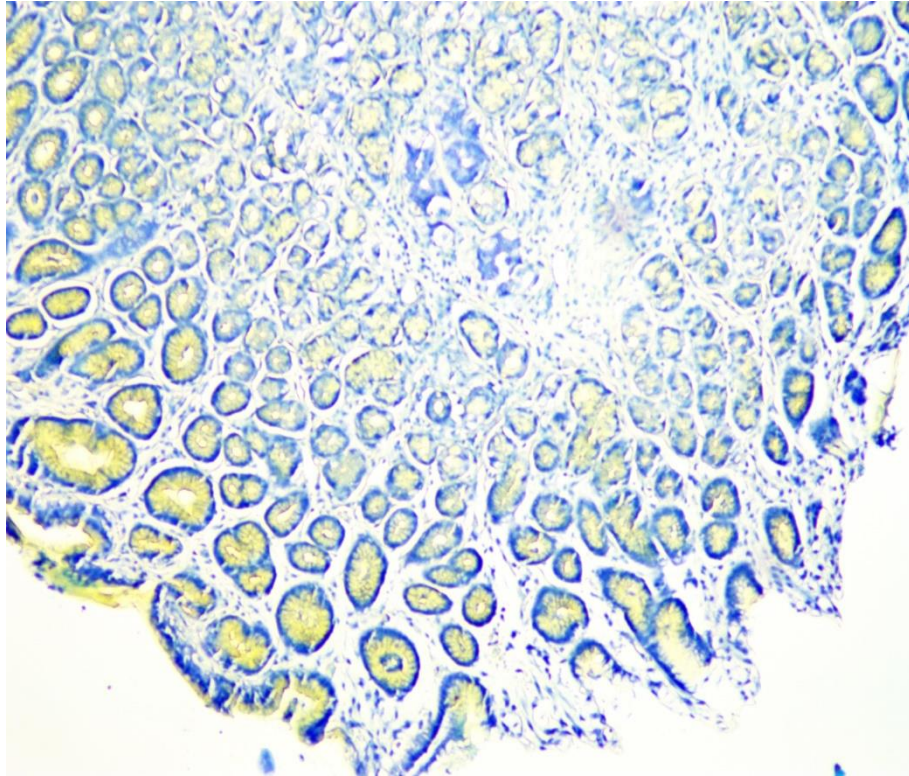


Рисунок 4.10 – Фрагмент СО шлунка антрального відділу шлунка після ЗПКЛ+ВК. *H.pylori* відсутній (0). Зabarвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім. $\times 200$

Морфологічне дослідження біоптатів ЕГДС СО шлунка і 12-палої кишки до і після лікування у групах порівняння показало достовірно значиму ефективність запропонованого комплексу лікування з включенням декспантенолу і метилметіоніну за впливом на встановлені патологічні ознаки *H.pylori*-асоційованих ХГ і ХД: лімфогістіоцитарну інфільтрацію строми СО від дрібновогнищевої до дифузної навіть із формуванням фолікулоподібних структур; атрофію залоз СО від мінімальних морфологічних ознак атрофії до рівня практично відсутності залоз на тлі поля зору, вкритого інфільтратом, часом до тотальної інфільтрації; у деяких агресивних випадках – гостру лейкоцитарну інфільтрацію (ознака

агресивного гострого гастриту); наявність дисплазії епітелію від невеликої кількості змінених залоз до дрібновогнищевої та значної дисплазії; вогнищеву гіперплазію залоз; наявність поверхневих і глибоких ерозій епітелію СО.

Було проведено порівняльний аналіз динаміки морфологічних параметрів стану СО шлунка і ДПК, виражених у балах за запропонованою нами системою оцінки ГДЗ. Вважали запропоновану нами систему більш детальною ніж міжнародна система OLGA/OLGIM, хоча і цілком відповідною їй.

За даними табл. 4.6, динаміка кількості балів патологічних ознак у групі із ЗПКЛ становила зниження цієї кількості у 1,2 раза, а у групі ЗПКЛ+ВК – 1,6 раза ($p < 0,05$), що становило 33,3 %.

Таблиця 4.6 – Порівняльний аналіз динаміки морфологічних параметрів стану СО шлунка пацієнтів із ХРП та ХГ, асоційованим з *H. pylori*, під впливом різних лікувальних програм

Показник морфології СО шлунка і 12-палої кишки	1-а група (n=58) ЗПКЛ		2-а група(n=59) ЗПКЛ+ ВК	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5
Лімфогістіоцитарна інфільтрація СО, бали	2,40 ± 0,60	2,10 ± 0,31*	2,33 ± 0,09	1,07 ± 0,25**
Атрофія залоз, бали	1,60 ± 0,60	1,22 ± 0,42*	1,81 ± 0,39	0,66 ± 0,48**
Гостра лейкоцитарна інфільтрація, бали	2,22 ± 0,42	0,20 ± 0,03*	2,38 ± 0,15	0,13 ± 0,05**
Дисплазія епітелію СО, бали	1,53 ± 0,71	1,30 ± 0,06*	1,67 ± 0,02	0,40 ± 0,06**

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5
Ерозії епітелія СО, бали	0,98 ± 0,13	0,37 ± 0,03*	1,23 ± 0,04	0,11 ± 0,02**
Вогнищева гіперплазія залоз, бали	0,80 ± 0,04	0,30 ± 0,04*	1,01 ± 0,05	0,04 ± 0,05**
Загальна кількість наявних патологічних ознак СО	5,40 ± 0,49	4,50 ± 0,50*	5,49 ± 0,50	3,47 ± 0,50**
Примітка 1. * – достовірність різниць показників після лікування стосовно таких до лікування у своїй групі пацієнтів із ХРП +ГДЗ (p<0,05). Примітка 2. ** – достовірність різниць показників після лікування у групі ЗПКЛ+ВК стосовно таких після лікування у групі пацієнтів із ЗПКЛ (p<0,05).				

Лімфогістіоцитарна інфільтрація СО шлунка та 12-палої кишки у групі ЗПКЛ знизилась на 14,3 %, а у ЗПКЛ+ВК відбулось покращення у 2,16 раза. Кількість атрофічно змінених залоз у групі ЗПКЛ знизилась на 31,2 %, а у групі ЗПКЛ+ВК – зменшилась у 2,7 раза. Додаткове включення до ЗПКЛ комбінованого засобу декспантенолу і метилметіоніну призвело до більш дієвої ефективності даного комплексу лікування за впливом на гостру лейкоцитарну інфільтрацію - у 16,9 раза стосовно такої у групі ЗПКЛ – 10,6 раза відповідно; за впливом на ерозію СО – 12,2 раза і 2,7 раза відповідно; за впливом на вогнищеву гіперплазію залоз у 34,0 раза і 2,7 раза відповідно (p<0,05). Ефективність впливу на дисплазію СО ЗПКЛ становило 14,3 %, у той час як включення комбінованого засобу декспантенолу і метилметіоніну призвело до зменшення дисплазії СО ГДЗ у 4,3 раза.

Отримані дані об'єктивізують клінічно отримані результати щодо ефективності і доцільності використання комбінованого засобу декспантенолу і метилметіоніну в комплексному лікуванні та реабілітації хворих на ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*.

Результати та їх обговорення:

- констатовано наступні ознаки морфологічного стану СО шлунка і 12-палої кишки пацієнтів із ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, після курсу

лікування із застосуванням синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну B5) і метилметіоніну (вітаміну U)) стосовно такого після ЗПКЛ: суттєве зменшення лімфогістіоцитарної інфільтрації СО – у 1,96 раза; відновлення структури залоз, які не зазнали атрофії – у 1,85 раза; посилення вогнищевої гіперплазії (проліферації) залозистого епітелію як ознаки морфологічного відновлення епітелію – у 7,5 раза;

- зменшення ознак дисплазії епітелію у 3,25 раза проти практично повної відсутності позитивної динаміки дисплазії епітелію у групі ЗПКЛ.

4.3 Порівняльний аналіз показників базально-топографічної експрес-рН-метрії пацієнтів з хронічним рецидивуючим панкреатитом та хронічним гастритом, асоційованим з *H.pylori*, до та після лікування

У I групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, до лікування було виявлено статистично достовірну різницю між показниками більшості інтервалів базально-топографічної експрес-рН-метрії ($p \leq 0,05$), що свідчить про різну розподіленість кількості точок виміру у функціональних інтервалах рН у I групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*. Було виявлено статистично достовірну різницю між показниками базально-топографічної експрес-рН-метрії таких інтервалів: 4 та 5; 5 та 3; 3 та 2 ($p \leq 0,05$), що свідчить про формування домінуючого функціонального інтервалу, на який припадає найбільша кількість точок виміру рН. Не було виявлено статистично достовірної різниці між 1 та 2 інтервалами ($p \geq 0,05$). При проведенні post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту було виявлено наступний рейтинг розподіленості точок виміру у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): 4>5>3>2-1, що свідчить про помірну гіперацидність з тенденцією до вираженої гіперацидності у пацієнтів досліджувальної групи (рис. 4.11).

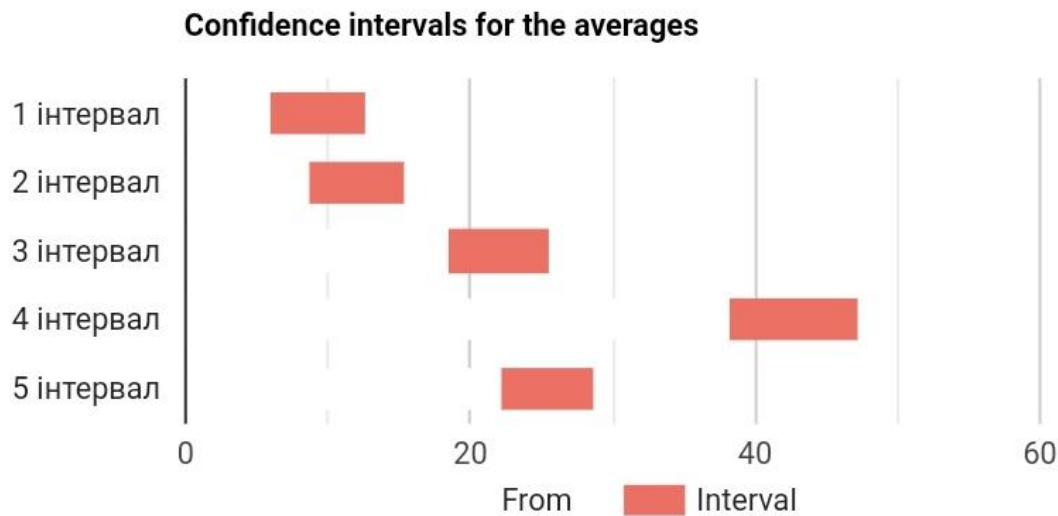


Рисунок 4.11 – Розподіленість кількості точок виміру рН у I групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, до лікування

Оскільки $p\text{-значення} < \alpha$, H_0 відхиляється, середні ранги деяких груп вважаються нерівними (різниця між середніми рангами деяких груп досить велика, щоб бути статистично достовірною). Під час вибору значення з кожної з груп існують групи з вищою ймовірністю містити найвище значення, ніж інші. При оцінці рівності дисперсій, за допомогою критерій Левена, дисперсії сукупності вважаються нерівними ($p\text{-значення} = 0,00104$). Критерій потужності Левена вважається сильним (1). Розмір груп вважають подібним (співвідношення між більшою та меншою групами: 1). При оцінці припущення нормальності було перевірено на основі тесту Шапіро-Вілка ($\alpha=0,05$), встановлено що всі групи розподіляються нормально або мають великий розмір вибірки, щонайменше 30. При оцінці різниці в залежній змінній між різними інтервалами за допомогою теста Крускала-Уолліса H встановлено, що існує значна різниця $\chi^2(4)=139,07$, $p < 0,001$, із середнім балом рангу 182,94 для 1 інтервалу, 220,09 для 2 інтервалу, 309,71 за 3 інтервал, 405,36 для 4 інтервалу, 334,41 за 5 інтервал. Тест post-hoc Tukey HSD/Tukey Kramer показав, що середні

ранги наступних пар значно відрізняються x1-x3; x1-x4;x1-x5; x2-x3; x2-x4; x2-x5; x3-x4; x4-x5 (рис. 4.12).

Tukey HSD / Tukey Kramer							
Pair	Difference	SE	Q	Lower CI	Upper CI	Critical Mean	p-value
x1-x2	2.6897	1.8697	1.4385	-4.5461	9.9255	7.2358	0.8475
x1-x3	12.7586	1.8697	6.8237	5.5228	19.9944	7.2358	0.0000177
x1-x4	33.431	1.8697	17.88	26.1952	40.6668	7.2358	6.569e-10
x1-x5	16.1034	1.8697	8.6126	8.8677	23.3392	7.2358	2.128e-8
x2-x3	10.069	1.8697	5.3852	2.8332	17.3048	7.2358	0.001455
x2-x4	30.7414	1.8697	16.4414	23.5056	37.9772	7.2358	6.569e-10
x2-x5	13.4138	1.8697	7.1741	6.178	20.6496	7.2358	0.000005247
x3-x4	20.6724	1.8697	11.0563	13.4366	27.9082	7.2358	6.572e-10
x3-x5	3.3448	1.8697	1.7889	-3.891	10.5806	7.2358	0.7129
x4-x5	17.3276	1.8697	9.2673	10.0918	24.5634	7.2358	1.911e-9

Рисунок 4.12. – Проведення post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту виміру рН у I групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H. pylori*, до лікування

Таким чином, домінуючим статистично достовірно був 4-й інтервал ($p \leq 0,05$), що становив $((58,99 \pm 10,87) \%)$ від загальної кількості вимірювань, що свідчить про переважання помірної гіперацидності у досліджувальній групі та відповідає абсолютному показнику помірної гіперацидності. Наступним статистично достовірним був 5-ий інтервал ($p \leq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 39,77 % меншою у порівнянні з домінуючим інтервалом; 3-ий інтервал був статистично достовірним ($p \leq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 5,84 % меншою у порівнянні з 5-им інтервалом; 2-ий інтервал був статистично достовірним ($p \leq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 7,34 % меншою у порівнянні з 3-ім інтервалом; 1-ий інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних

точок у даному інтервалі була на 3,67 % меншою у порівнянні з 2-им інтервалом (табл. 4.7).

У II групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, до лікування було виявлено статистично достовірну різницю між показниками інтервалів: 4 та 5; 5 та 3 ($p \leq 0,05$). Не було виявлено статистично достовірної різниці між інтервалами: 3 та 2; 2 та 1 ($p \geq 0,05$). При такій розподіленості кількості точок виміру рН, встановлено домінуючий функціональний інтервал. При проведенні post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту було виявлено наступний рейтинг розподіленості точок виміру у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): 4>5>3-2-1, що свідчить про помірну гіперацидність з тенденцією до вираженої гіперацидності у пацієнтів досліджувальної групи (рис.4.13).

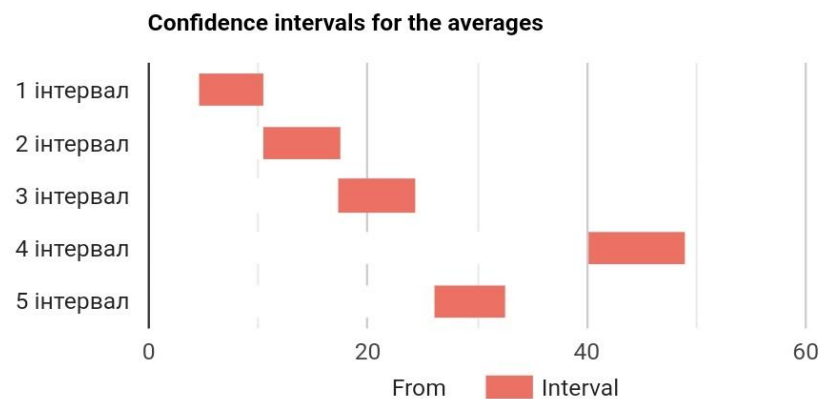


Рисунок 4.13. – Розподіленість кількості точок виміру рН у II групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, до лікування

Оскільки p -значення $< \alpha$, H_0 відхиляється, середні ранги деяких груп вважаються нерівними (різниця між середніми рангами деяких груп досить велика, щоб бути статистично достовірною). Під час вибору значення з кожної з груп існують групи з вищою ймовірністю містити найвище значення, ніж інші. При оцінці рівності дисперсій, за допомогою критерій Левена, дисперсії сукупності вважаються нерівними (p -значення = 0,000143). Критерій потужності Левена вважається сильним (1). Розмір груп вважають

подібним (співвідношення між більшою та меншою групами: 1). При оцінці припущення нормальності було перевірено на основі тесту Шапіро-Вілка ($\alpha=0,05$), встановлено що всі групи розподіляються нормально або мають великий розмір вибірки, щонайменше 30. При оцінці різниці в залежній змінній між різними інтервалами за допомогою теста Крускала-Уолліса Н встановлено, що існує значна різниця $\chi^2(4)=174,57$, $p<0,001$, із середнім балом рангу 167,28 для 1 інтервалу, 229,92 для 2 інтервалу, 297,06 за 3 інтервал, 40,7 для 4 інтервалу, 362,54 за 5 інтервал. Тест post-hoc Tukey HSD/Tukey Kramer показав, що середні ранги наступних пар значно відрізняються x1-x3; x1-x4;x1-x5; x2-x4; x2-x5; x3-x4; x3-x5; x4-x5 (рис.4.14).

Tukey HSD / Tukey Kramer							
Pair	Difference	SE	Q	Lower CI	Upper CI	Critical Mean	p-value
x1-x2	6.4153	1.8349	3.4962	-0.6853	13.5158	7.1006	0.0984
x1-x3	13.2203	1.8349	7.2049	6.1198	20.3209	7.1006	0.00000468
x1-x4	36.9915	1.8349	20.1599	29.8909	44.0921	7.1006	6.573e-10
x1-x5	21.7712	1.8349	11.865	14.6706	28.8718	7.1006	6.573e-10
x2-x3	6.8051	1.8349	3.7087	-0.2955	13.9057	7.1006	0.06763
x2-x4	30.5763	1.8349	16.6636	23.4757	37.6769	7.1006	6.573e-10
x2-x5	15.3559	1.8349	8.3688	8.2553	22.4565	7.1006	5.619e-8
x3-x4	23.7712	1.8349	12.955	16.6706	30.8718	7.1006	6.573e-10
x3-x5	8.5508	1.8349	4.6601	1.4503	15.6514	7.1006	0.009192
x4-x5	15.2203	1.8349	8.2949	8.1198	22.3209	7.1006	7.549e-8

Рисунок 4.14. – Проведення post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту виміру рН у II групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, до лікування

Таким чином, домінуючим статистично достовірно був 4-й інтервал ($p\leq 0,05$), що становив $((60,61 \pm 9,83) \%)$ від загальної кількості вимірювань, що свідчить про переважання помірної гіперацидності у досліджувальній групі та відповідає абсолютному показнику помірної гіперацидності. Наступним статистично достовірним був 5-ий інтервал ($p\leq 0,05$), кількість

досліджувальних точок у даному інтервалі була на 41,35 % меншою у порівнянні з домінуючим інтервалом; 3-ий інтервал був статистично достовірним ($p \leq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 7,03 % меншою у порівнянні з 5-им інтервалом; 2-ий інтервал був статистично достовірним ($p \leq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 6,9 % меншою у порівнянні з 3-ім інтервалом; 1-ий інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 2,76 % меншою у порівнянні з 2-им інтервалом (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Розподіленість відстокових значень між функціональними інтервалами у групах дослідження до та після лікування

Функціо- нальний інтервал	Групи порівняння			
	І група (n=58) ЗПКЛ		ІІ група (n=59) ЗПКЛ+ ВК	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1 інтервал (3.60-7.00)	2,37 ± 2,73	7,22 ± 4,26	2,57 ± 3,11	4,86 ± 4,27
2 інтервал (2.30-3.60)	6,04 ± 3,69	10,94 ± 4,21	5,33 ± 3,72	11,06 ± 3,33
3 інтервал (1.60-2.30)	13,38 ± 4,26	35,40 ± 21,51*	12,23 ± 4,03	59,91 ± 7,77*
4 інтервал (1.30-1.60)	58,99 ± 10,87	38,49 ± 22,94*	60,61 ± 9,83	16,25 ± 3,54
5 інтервал (0.86-1.30)	19,22 ± 4,32	7,97 ± 2,93	19,26 ± 3,10	7,92 ± 3,20
Примітка 1. * – статистична значимість стосовно показників контрольної групи ($p < 0,05$).				
Примітка 2. При оцінці даних результатів базально-топографічної експрес-рН-метрії не було відображено 0-ий функціональний інтервал (рН-7,00-8,50), оскільки такий не зустрічався у жодній з груп дослідження.				

У I групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, після лікування було виявлено статистично достовірну різницю між показниками 3 та 2 інтервалів ($p \leq 0,05$). Не було виявлено статистично достовірної різниці між інтервалами: 4 та 3; 2 та 5; 5 та 1 ($p \geq 0,05$). При такій розподіленості кількості точок виміру рН, встановлено домінуючий функціональний інтервал. При проведенні post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту було виявлено наступний рейтинг розподіленості точок виміру у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): 4-3>2-5-1, що свідчить про помірну гіперацидність з тенденцією до нормаацидності у пацієнтів досліджувальної групи (рис. 4.15).

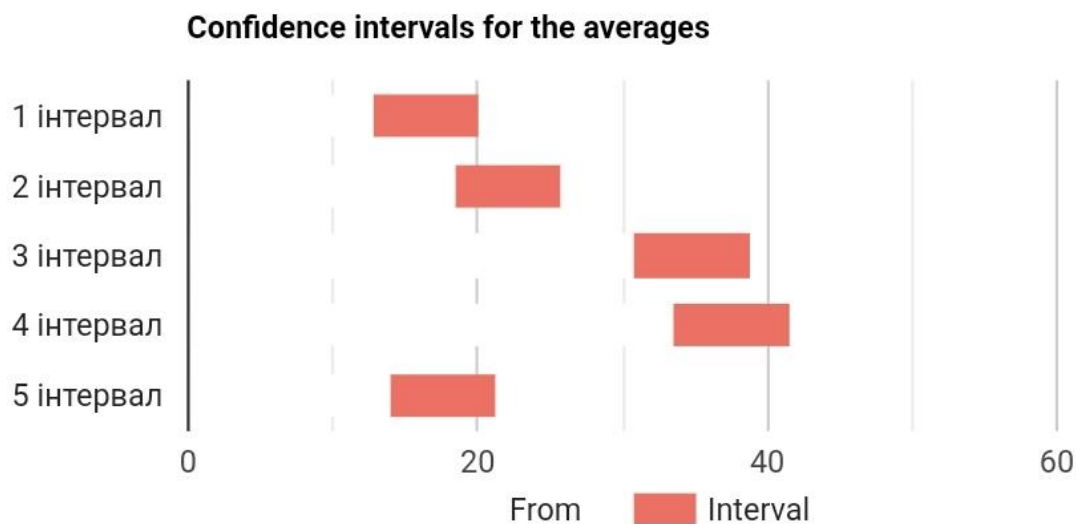


Рисунок 4.15 – Розподіленість кількості точок виміру рН у I групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, після лікування

Оскільки $p\text{-значення} < \alpha$, H_0 відхиляється, середні ранги деяких груп вважаються нерівними (різниця між середніми рангами деяких груп досить велика, щоб бути статистично достовірною). Під час вибору значення з кожної з груп існують групи з вищою ймовірністю містити найвище значення, ніж інші. При оцінці рівності дисперсій, за допомогою критерій Левена, дисперсії сукупності вважаються рівними ($p\text{-значення} = 0,325$).

Критерій потужності Левена вважається сильним (1). Розмір груп вважають подібним (співвідношення між більшою та меншою групами: 1). При оцінці припущення нормальності було перевірено на основі тесту Шапіро-Вілка ($\alpha=0,05$), встановлено що всі групи розподіляються нормально або мають великий розмір вибірки, щонайменше 30. Тест post-hoc Tukey HSD/Tukey Kramer показав, що середні ранги наступних пар значно відрізняються x1-x3; x1-x4; x2-x3; x2-x4; x3-x5; x4-x5 (рис. 4.16).

Tukey HSD / Tukey Kramer

Pair	Difference	SE	Q	Lower CI	Upper CI	Critical Mean	p-value
x1-x2	5.6983	1.9697	2.8929	-1.9245	13.321	7.6227	0.2457
x1-x3	18.3534	1.9697	9.3177	10.7307	25.9762	7.6227	1.661e-9
x1-x4	21.181	1.9697	10.7532	13.5583	28.8038	7.6227	6.581e-10
x1-x5	1.2241	1.9697	0.6215	-6.3986	8.8469	7.6227	0.9923
x2-x3	12.6552	1.9697	6.4248	5.0324	20.2779	7.6227	0.00006614
x2-x4	15.4828	1.9697	7.8603	7.86	23.1055	7.6227	4.168e-7
x2-x5	4.4741	1.9697	2.2714	-3.1486	12.0969	7.6227	0.494
x3-x4	2.8276	1.9697	1.4355	-4.7952	10.4503	7.6227	0.8484
x3-x5	17.1293	1.9697	8.6962	9.5066	24.7521	7.6227	1.522e-8
x4-x5	19.9569	1.9697	10.1318	12.3341	27.5796	7.6227	6.81e-10

Рисунок 4.16 – Проведення post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту виміру рН у I групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з Н.рулогі, після лікування

Таким чином, був статистично достовірним домінуючий 4-ий інтервал ($p \leq 0,05$), що становив $((38,49 \pm 21,51) \%)$ від загальної кількості вимірювань, що свідчить про помірну гіперацидність та відповідає селективному показнику помірної гіперацидності. Наступним статистично достовірним був 3-ий інтервал ($p \leq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 3,09 % меншою у порівнянні з домінуючим інтервалом, що свідчить про тенденцію до нормаацидності шлунка; 2-ий інтервал не був статистично

достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 24,46 % меншою у порівнянні з 3-им інтервалом; 5-ий інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 2,97 % меншою у порівнянні з 2-им інтервалом; 1-ий інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 0,75 % меншою у порівнянні з 5-им інтервалом (табл. 4.7).

У II групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, після лікування було виявлено статистично достовірну різницю між показниками інтервалів: 3 та 4; 5 та 1 ($p \leq 0,05$). Не було виявлено статистично достовірної різниці між інтервалами: 4 та 2; 2 та 5; ($p \geq 0,05$). При такій розподіленості кількості точок виміру рН, встановлено домінуючий функціональний інтервал. При проведенні post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту було виявлено наступний рейтинг розподіленості точок виміру у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): $3 > 4 - 2 - 5 > 1$, що свідчить про нормаацидність у пацієнтів досліджувальної групи (рис. 4.17).

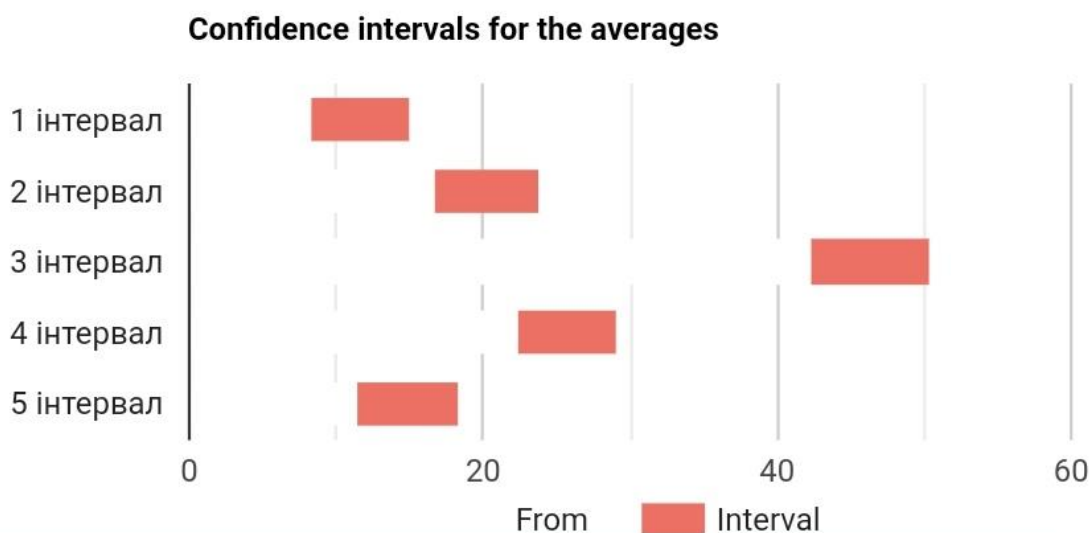


Рисунок 4.17 – Розподіленість кількості точок виміру рН у II групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, після лікування

Оскільки p -значення $< \alpha$, H_0 відхиляється, середні ранги деяких груп вважаються нерівними (різниця між середніми рангами деяких груп досить велика, щоб бути статистично достовірною). Під час вибору значення з кожної з груп існують групи з вищою ймовірністю містити найвище значення, ніж інші. При оцінці рівності дисперсій, за допомогою критерій Левена, дисперсії сукупності вважаються рівними (p -значення = 0,283). Критерій потужності Левена вважається сильним (1). При оцінці припущення нормальності було перевірено на основі тесту Шапіро-Вілка ($\alpha=0,05$), встановлено що всі групи розподіляються нормально або мають великий розмір вибірки, щонайменше 30. Тест post-hoc Tukey HSD/Tukey Kramer показав, що середні ранги наступних пар значно відрізняються x_1 - x_2 ; x_1 - x_3 ; x_1 - x_4 ; x_2 - x_3 ; x_3 - x_4 ; x_3 - x_5 ; x_4 - x_5 (рис. 4.18).

Tukey HSD / Tukey Kramer							
Pair	Difference	SE	Q	Lower CI	Upper CI	Critical Mean	p-value
x1-x2	8.5508	1.8283	4.6769	1.4758	15.6259	7.0751	0.008834
x1-x3	34.6525	1.8283	18.9532	27.5775	41.7276	7.0751	6.573e-10
x1-x4	14.0847	1.8283	7.7037	7.0097	21.1598	7.0751	7.51e-7
x1-x5	3.2034	1.8283	1.7521	-3.8717	10.2785	7.0751	0.7285
x2-x3	26.1017	1.8283	14.2763	19.0266	33.1768	7.0751	6.573e-10
x2-x4	5.5339	1.8283	3.0268	-1.5412	12.609	7.0751	0.2045
x2-x5	5.3475	1.8283	2.9248	-1.7276	12.4225	7.0751	0.2354
x3-x4	20.5678	1.8283	11.2496	13.4927	27.6429	7.0751	6.574e-10
x3-x5	31.4492	1.8283	17.2011	24.3741	38.5242	7.0751	6.573e-10
x4-x5	10.8814	1.8283	5.9516	3.8063	17.9564	7.0751	0.000287

Рисунок 4.18 – Проведення post-hoc аналізу з використанням HSD Tukey тесту виміру рН у II групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H. pylori*, після лікування

Таким чином, був статистично достовірним домінуючий 3-ій інтервал ($p \leq 0,05$), що становив $((59,91 \pm 7,77) \%)$ від загальної кількості вимірювань,

що свідчить про нормаацидність та відповідає абсолютному показнику нормаацидності. Наступним не статистично достовірним був 4-ий інтервал ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 43,66 % меншою у порівнянні з домінуючим інтервалом; 2-ий інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 5,19 % меншою у порівнянні з 4-им інтервалом; 5-ий інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 3,14 % меншою у порівнянні з 2-им інтервалом; 5-ий інтервал не був статистично достовірним ($p \geq 0,05$), кількість досліджувальних точок у даному інтервалі була на 3,06 % меншою у порівнянні з 1-им інтервалом (див. табл. 4.7).

Результати та їх обговорення:

1) виявлено наступний рейтинг розподіленості точок виміру у I групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, до лікування у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): 4>5>3>2-1, що свідчить про помірну гіперацидність з тенденцією до вираженої гіперацидності ($p \leq 0,05$);

2) у I групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, до лікування: домінуючим є 4-ий інтервал становить ((58,99 ± 10,87) %) від загальної кількості вимірювань, що свідчить про переважання помірної гіперацидності та відповідає абсолютному показнику помірної гіперацидності; 5-ий інтервал – на 39,77 % меншою у порівнянні з домінуючим інтервалом; 3-ий інтервал – на 5,84 % меншим у порівнянні з 5-им; 2-ий інтервал – на 7,34 % меншим у порівнянні з 3-ім; 1-ий інтервал – на 3,67 % меншою у порівнянні з 2-им;

3) виявлено наступний рейтинг розподіленості точок виміру у II групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, до лікування у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): 4>5>3-2-1, що свідчить про помірну гіперацидність з

тенденцією до вираженої гіперацидності у пацієнтів досліджувальної групи($p \leq 0,05$);

4) у II групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, до лікування: домінуючим статистично достовірно є 4-ий інтервал становить ((60,61 ± 9,83) %) від загальної кількості вимірювань, що свідчить про переважання помірної гіперацидності у досліджувальній групі та відповідає абсолютному показнику помірної гіперацидності; 5-ий інтервал – на 41,35 % меншим у порівнянні з домінуючим інтервалом; 3-ий інтервал – на 7,03 % меншим у порівнянні з 5-им; 2-ий інтервал – на 6,9 % меншою у порівнянні з 3-ім; 1-ий інтервал – на 2,76 % меншим у порівнянні з 2-им;

5) виявлено наступний рейтинг розподіленості точок виміру у I групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, після лікування ЗПКЛ у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): 4-3>2-5-1, що свідчить про помірну гіперацидність з тенденцією до нормаацидності($p \leq 0,05$);

6) у I групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, після застосування ЗПКЛ: 4-ий інтервал ($p \leq 0,05$), що становить ((38,49 ± 21,51) %) від загальної кількості вимірювань, що свідчить про помірну гіперацидність та відповідає селективному показнику помірної гіперацидності; 3-ий інтервал – на 3,09 % меншим у порівнянні з домінуючим інтервалом, що свідчить про тенденцію до нормаацидності шлунка; 2-ий інтервал – на 24,46 % меншим у порівнянні з 3-им; 5-ий інтервал – на 2,97 % меншим у порівнянні з 2-им; 1-ий інтервал – на 0,75 % меншим у порівнянні з 5-им;

7) виявлено наступний рейтинг розподіленості точок виміру у II групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori*, після лікування ЗПКЛ+ВК у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з найвищого ($p \leq 0,05$): 3>4-2-5>1, що свідчить про нормаацидність($p \leq 0,05$);

8) у II групі пацієнтів з ХРП та ХГ, асоційованим з *H.pylori* після застосування ЗПКЛ+ВК: статистично достовірним домінуючий 3-ій інтервал ($p \leq 0,05$), що становив $((59,91 \pm 7,77) \%)$ від загальної кількості вимірювань, що свідчить про нормаацидність та відповідає абсолютному показнику нормаацидності; 4-ий – на 43,66 % меншим у порівнянні з домінуючим інтервалом; 2-ий інтервал – на 5,19 % меншим у порівнянні з 4-им; 5-ий інтервал – на 3,14 % меншою у порівнянні з 2-им; 5-ий інтервал – на 3,06 % меншою у порівнянні з 1-им.

4.4 Порівняльний аналіз імунного статусу пацієнтів з хронічним рецидивуючим панкреатитом та хронічним гастритом, асоційованим з *H.pylori*, до та після лікування

Результати дослідження імунограми у пацієнтів I-ої групи із включення ЗПКЛ та II-ої групи із застосуванням ЗПКЛ+ВК наведено у таблиці 4.8.

Аналіз стану клітинної ланки імунної системи обох груп показав позитивну динаміку під впливом програм лікування (табл. 4.8): відбулось підвищення показників CD3 – на 4,0 % (I група) і на 11,1 % (II група); CD16 – на 9,2 % (I група) і на 11,8 % (II група); CD4 – на 9,4 % (I група) і на 16,5 % (II група); CD8 – на 17,9 % (I група) і на 38,0 % (II група). Це свідчить про вищу ефективність програми із додатковим включенням ВК за станом клітинної ланки імунної системи. Лікувальні комплекси були також дієвими щодо параметрів гуморального імунітету. Констатовано статистично значиме зниження показників усіх класів імуноглобулінів у хворих обох груп, особливо у групі, де додатково призначали ВК декспантенолу і метилметіоніну. Відбулось достовірне ($p < 0,05$) зниження Ig G на 4,3 % (I група) і на 7,4 % (II група); Ig A – на 15,6 % (I група) і на 33,2 % (II група); Ig M – на 11,5 % (I група) і на 20,3 % (II група). Паралельно цьому

спостерігалось достовірне зниження ЦІК на 13,6 % у I групі і на 21,2 % у II групі.

Таблиця 4.8. – Порівняльний аналіз показників імунограми у пацієнтів обох груп

Показник імунограми	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	I група (n=58) ЗПКЛ		II група (n=59) ЗПКЛ+ВК	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3, %	66,41 ± 0,61 *	45,05 ± 0,25**	46,87 ± 0,24**	45,42 ± 0,20**	50,45 ± 0,39***
CD22, %	14,98 ± 0,12*	20,66 ± 0,31**	19,63 ± 0,19**	20,75 ± 0,34**	18,41 ± 0,12***
CD16, %	13,26 ± 0,10*	9,93 ± 0,24**	10,84 ± 0,11**	10,29 ± 0,22**	11,50 ± 0,14***
CD4, %	39,99 ± 0,76*	30,81 ± 0,18**	33,71 ± 0,10**	30,43 ± 0,20**	35,46 ± 0,08***
CD8, %	26,15 ± 0,65*	13,28 ± 0,15**	15,66 ± 0,12**	13,54 ± 0,17**	18,68 ± 0,12***
Ig G, г/л	8,42 ± 0,14*	12,70 ± 0,10**	12,16 ± 0,11**	12,36 ± 0,10**	11,45 ± 0,11***
Ig A, г/л	1,79 ± 0,05*	2,76 ± 0,14**	2,33 ± 0,03**	3,07 ± 0,14**	2,05 ± 0,03***
Ig M, г/л	1,55 ± 0,01*	2,86 ± 0,08*	2,53 ± 0,05**	2,61 ± 0,11**	2,08 ± 0,02***
ЦІК, ум. од.	64,75 ± 0,64*	234,60 ± 0,55**	202,81 ± 1,37**	235,73 ± 0,56**	185,65 ± 0,89***
Комплемент (C _{H50}), гем.од	290,32 ± 2,05*	161,19 ± 0,15**	180,97 ± 0,92**	160,75 ± 0,18**	202,16 ± 1,22***
ІРІ (CD4/CD8)	1,69 ± 0,02*	2,34 ± 0,04**	2,16 ± 0,02**	2,27 ± 0,04**	1,90 ± 0,01

Примітка 1. * – (p<0,05) – достовірність різниць показників груп дослідження щодо контрольної групи.
Примітка 2. ** – (p<0,05) – достовірність різниць показників обох груп після ЗПКЛ щодо такої своєї групи до лікування.
Примітка 3. *** – (p<0,05) – достовірність різниць показників I та II груп після лікування.

Отже, за рівнями динаміки досліджених параметрів гуморального імунітету у групах порівняння за програмами лікування було доведено статистично достовірну вищу ефективність комплексного лікування із додатковим введенням ВК ($p < 0,05$). Статистично більш значиме підвищення вмісту комплементу в II групі (на 25,8 %) у порівнянні із таким у I-й групі (лише на 12,3 %) довело вищий рівень дієвості комплексного лікування із включенням ВК на систему комплементу, а це свідчить про позитивний вплив даного засобу на систему неспецифічного імунного захисту.

Узагальнюючи отримані результати можна стверджувати, що у пацієнтів обох груп під впливом комплексного лікування відбулось покращення стану клітинної ланки імунітету за рахунок зменшення Т-лімфоцитопенії та ознак запалення, однак додаткове включення синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U) сприяло посиленню ефективності лікування. Аналогічний висновок було зроблено щодо дієвості порівнюваних комплексних програм лікування на досліджувані параметри гуморального імунітету із підвищенням неспецифічного захисту і зменшенням активації В-лімфоцитів, особливо при включенні ВК.

Таким чином, включення до загальноприйнятого комплексного лікування хворих на ХРП у коморбідності з ХГ, асоційованим із *H. pylori*, ВК декспантенолу і метилметіоніну сприяло більш статистично значимому регресу ознак запальної реакції, зменшенню проявів імунної недостатності та активації неспецифічного імунітету, порівняно із таким у групі пацієнтів, які отримували загальноприйнятий лікувальний комплекс ($p < 0,05$): встановили вищу динаміку показників клітинного імунітету у групі із включенням ВК (CD3 – на 7,1 %, CD16 – на 2,6 %, CD4 – на 7,1 %, CD8 – 20,1 %), зниження ЦК – на 7,6 %, зниження всіх показників гуморальної ланки імунітету, підвищення показника комплементу – на 13,5 %. Це довело вищу ефективність і доцільність використання ВК декспантенолу і метилметіоніну

в комплексному лікуванні хворих на ХРП у коморбідності з ХГ, асоційованим із *H. pylori*.

Був проведений кореляційний аналіз між рівнем фекальної α -еластази та показником ІРІ у пацієнтів I-ї та II-ої груп. Було виявлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок в усіх досліджуваних групах ($p < 0,05$): слабкий кореляційний зв'язок ($R = 0,010$) – у I групі ($p < 0,05$), слабкий кореляційний зв'язок ($R = 0,034$) – у II групі ($p < 0,05$) (рис. 4.19; 4.20).

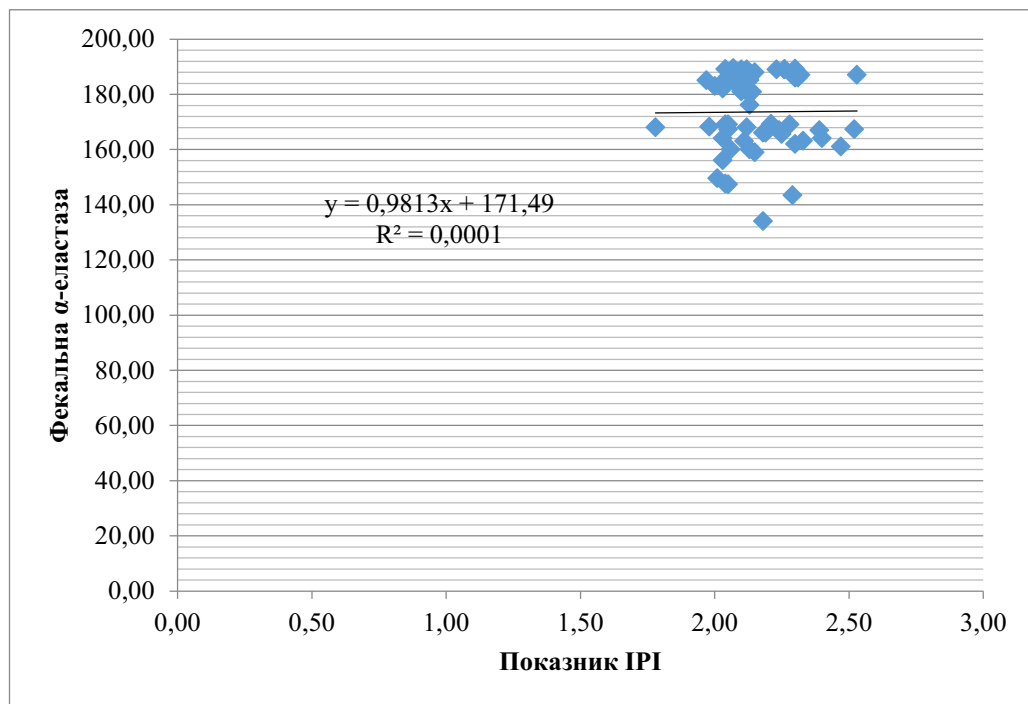


Рисунок 4.19 – Залежність показника ІРІ від рівня фекальної α -еластази у I-ій групі пацієнтів (ЗПКЛ)

Результати та їх обговорення:

- у II-ій групі пацієнтів із включенням ВК до ЗПКЛ сприяло статистично достовірно дієвішому регресу ознак запальної реакції, зменшенню проявів імунної недостатності та активації неспецифічного імунітету за такими показниками: підвищення CD3 – на 7,1 %, CD16 – на 2,6 %, CD4 – на 7,1 %, CD8 – 20,1 %, зниження ЦК – на 7,6 %, зниження всіх

показників гуморальної ланки імунітету, підвищення показника комплементу – на 13,5 %;

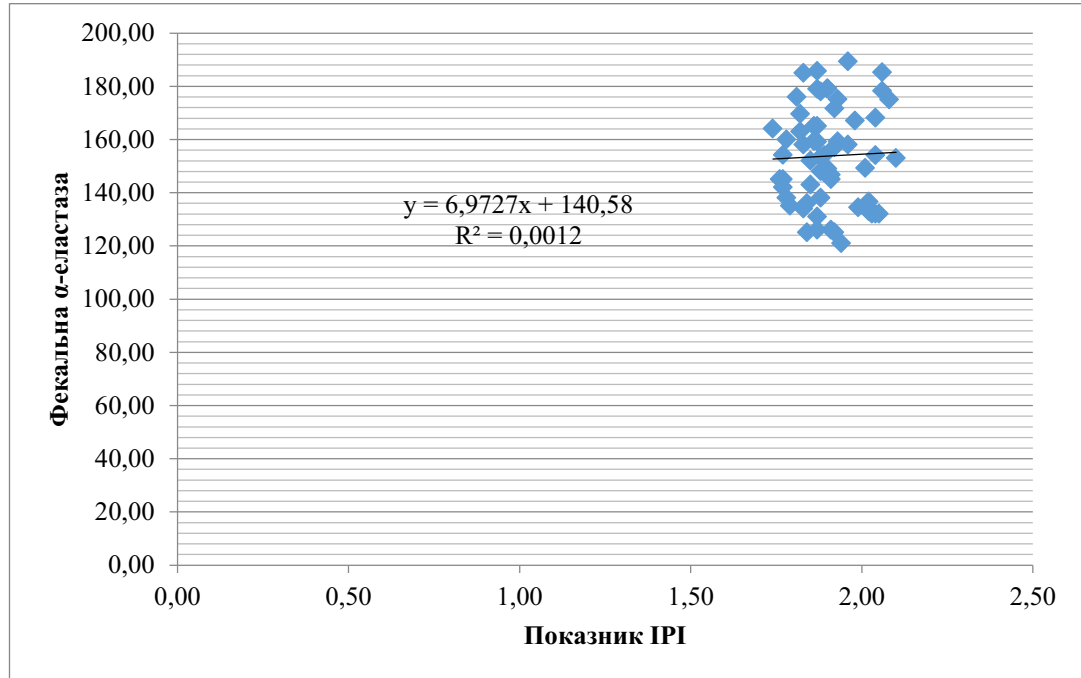


Рисунок 4.20. – Залежність показника ІРІ від рівня фекальної α-еластази у пацієнтів II-ої групи (ЗПКЛ+ВК)

- сила кореляційного зв'язку статистично достовірно зменшувалась після лікування: I група – слабкий кореляційний зв'язок ($R=0,010$), II група – слабкий кореляційний зв'язок ($R=0,034$) ($p \leq 0,05$), що доводить взаємозалежність зниження показника ІРІ та зниження зовнішньосекреторної недостатності (рівень фекальної α-еластази підвищувався).

Результати, що висвітлені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [9, 19, 20, 21, 22, 48, 49, 127].

ВИСНОВКИ

1. Доведено наявність наступних особливостей клінічного перебігу ХРП на тлі коморбідності із ХГ, асоційованим з *H.pylori*, стосовно такого при ізольованому ХРП: переважання больового синдрому на 6,7 % із більшою схильністю до періодичного болю на 9,5 %, збільшенням долі диспепсичного синдрому на 13,3 % з переважанням відрижки у 5,0 раза, печії на 18,5 %, закрепів на 17,4 % і меншою долею проносів у 3,5 раза, метеоризму на 16,1 %, ентеропанкреатичного синдрому на 20,5 %, а також збільшення астено-вегетативного синдрому на 24,9 %, змін апетиту на 20,8 %, анемії легкого ступеня на 16,6 %; порушення функціональної здатності ПЗ за зменшенням вмісту фекальної α -еластази на 9,5 %, збільшенням сумарного показника копрограми на 11,0 % і структурного УЗ-показника на 18,0 % ($p \leq 0,05$).

2. Було констатовано нижчу ЯЖ пацієнтів із коморбідністю ХРП і ХГ, асоційованого з *H.pylori*, стосовно таких при ізольованому ХРП за фізичним і психологічним компонентами опитувальника SF-36 відповідно на 11,5 % і 11,6 % ($p \leq 0,05$), а також за вищим сумарним показником шкал опитувальника GRSR у 1,52 раза і збільшенням сили кореляційного зв'язку (R) між рівнем фекальної α -еластази і сумарним параметром GRSR ((-0,524) проти (-0,437), $p < 0,05$), що об'єктивно доводить ускладнювальну роль досліджувальної коморбідності.

3. Довели, що при ізольованому ХРП без клінічної верифікації захворювань шлунка і ДПК були наявні зміни СО, що практично відповідають явищам хронічного неатрофічного гастриту, і сумарно склали ($2,35 \pm 0,07$) патологічних ознак, що необхідно враховувати при формуванні комплексного лікування. Встановлено, що стан СО шлунка і ДПК у групі пацієнтів із поєднанням ХРП і ХГ, асоційованим з *H.pylori*, був достовірно більш ускладненим стосовно такого при ізольованому ХРП за більшою у 2,3

раза сумарною кількістю патологічних ознак: лімфогістіоцитарної інфільтрації СО – у 2,95 раза більше, атрофії залоз (у групі ізольованого ХРП атрофії залоз практично не було) – у 10,1 раза більше, у 2,2 раза – гострої лейкоцитарної інфільтрації, у 7,0 раза – дисплазії епітелію СО (при ізольованому ХРП дисплазію виявляли мінімальну), у 3,7 раза – ерозій епітелію СО, у 3,4 раза – вогнищевої гіперплазії залоз.

4. Констатовано при ізольованому ХРП наявність наступного рейтингу розподіленості точок виміру у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з домінуючого ((43,33 ± 20,12) %) – 3-2>4-5-1 ($p \leq 0,05$ між 2 і 4 ФІ), що свідчить про переважання нормоацидності з тенденцією до помірної гіпоацидності. Доведено наявність у пацієнтів із коморбідністю ХРП і ХГ, асоційованого з Н.руlogі, помірної гіперацидності з тенденцією до вираженої гіперацидності за виявленим рейтингом розподіленості точок виміру у інтервалах базально-топографічної експрес-рН-метрії, починаючи з домінуючого ((59,81 ± 10,35) %) – 4>5>3>2-1 ($p \leq 0,05$ між 2-5 інтервалами), що свідчить про помірну гіперацидність із тенденцією до вираженої гіперацидності, що потребує обов'язкової корекції.

5. Встановлено поглиблення імунодефіциту при поєднаному перебігу ХРП і ХГ, асоційованого з Н.руlogі, стосовно такого при ізольованому ХРП за зниженням Т-клітинної ланки імунної системи за Т-супресорним типом (CD3 – на 21,83 %; CD16 – на 6,34 %; CD4 – на 27,39 %; CD8 – на 30,08 %) із підвищенням імунорегуляторного індексу на 19,41 %, а також із незначною активацією гуморальної ланки імунітету із підвищенням показників усіх класів імуноглобулінів (Ig G на 31,00 %, Ig A – на 41,34 %, Ig M – у 0,63 раза), із посиленням ендотоксикозу (за збільшенням вмісту ЦІК на 11,2 %), а також із виснаженням системи комплементу на 12,5 % ($p < 0,05$).

6. Доведено доцільність додаткового включення до комплексного лікування комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U) за запропонованою схемою згідно із вищим

рівнем позитивної динаміки досліджених параметрів стосовно таких у групі протокольного лікування: покращення параметрів фізичного компоненту ЯЖ за SF-36 на 30,94 %, психологічного – на 42,25 %; вищий рівень сумарного показника опитувальника GRSR на 16,99 %; покращення функціональної здатності ПЗ за підвищенням вмісту фекальної α -еластази на 9,4 %, зменшення сумарного показника копрограми на 27,0 % та зменшення сумарного показника УЗ-діагностики на 21,0 %; покращення морфологічного стану СО шлунка і 12-палої кишки пацієнтів із зменшенням лімфогістіоцитарної інфільтрації СО – у 1,96 раза, відновленням структури залоз – у 1,85 раза, із посиленням вогнищевої гіперплазії залозистого епітелію як ознаки його відновлення – у 7,5 раза, зменшенням ознак дисплазії епітелію у 3,25 раза; досягнення стану повної нормоацидності із достовірним збільшенням кількості точок виміру рН у функціональному інтервалі нормоацидності (1,60-2,30) на 21,42 %; дієвішого регресу імунної недостатності (збільшення CD3 – на 7,1 %, CD16 – на 2,6 %, CD4 – на 7,1 %, CD8 – 20,1 % та ін.), ендотоксикозу (зниження ЦК – на 7,6 %) та активації неспецифічного імунітету (підвищення показника комплементу – на 13,5 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендовано пацієнтам із коморбідністю ХРП із ХГ, асоційованого з Н.рylogi, при виконанні фіброезофагастроуденоскопії проводити морфологічне дослідження біоптатів СО шлунка і ДПК із наступною оцінкою за міжнародною системою OLGA/OLGIM і запропонованою авторами методикою.

Доцільно пацієнтам із коморбідністю ХРП і ХГ, асоційованого з Н.рylogi, до плану дослідження включати базально-топографічну експрес-рН-метрію з метою об'єктивізації потреби у корекції кислотності шлунка і ДПК.

Рекомендовано включення до протокольного загальноприйнятого лікування пацієнтів із ХРП у поєднанні із ХГ, асоційованим з Н.рylogi, курсу прийому комбінованого засобу декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U) по 2 таблетки на добу після їжі протягом 2 місяців (Doktovit; "OmniPharma", Ukraine) із метою покращення корекції клінічних синдромів, езокринної недостатності ПЗ, цитопротекції СО і нормалізації рН шлунка і 12-палої кишки, зменшення клітинного і гуморального імунодефіциту, ендотоксикозу і активації системи комплементу

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Архій ЕЙ, Прилипко ЛБ, Галай БМ. Оцінка екзокринної функції підшлункової залози у пацієнтів на хронічний панкреатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *East Ukr Med J.* 2019;(7-1):39-47. DOI: 10.21272/eumj.
2. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Аналіз стану калікреїн-кінінової системи при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу. *Гастроентерологія.* 2022;2(56):69-73.
3. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Аналіз взаємозв'язків функціональної спроможності підшлункової залози із параметрами ендотоксикозу, про- та антиоксидантного статусу при хронічному панкреатиті в залежності від наявності коморбідності із цукровим діабетом 2-го типу. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2022;(1):32-9.
4. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Вплив коморбідності нозологій травної системи на клінічний перебіг первинного остеоартрозу і функціональну спроможність підшлункової залози. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2021;(3):52-8.
5. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Етіологічний профіль зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при остеоартрозі у коморбідності із патологією органів травної системи. *Вісник клубу панкреатологів.* 2022;1(54):46-51.
6. Бабінець ЛС, Кицай КЮ. Взаємозалежність стану печінки і підшлункової залози при хронічному біліарному панкреатиті на тлі ожиріння, підходи до комплексного лікування. *Сучасна гастроентерологія.* 2020;6(116). 30-36.
7. Бабінець ЛС, Махніцька ІВ, Складанюк ЛІ. Оптимізація лікування пацієнтів з поєднаним перебігом хронічного *H. pylori* – асоційованого гастриту та хронічного панкреатиту. In: *Abstracts of the 1 st*

International scientific and practical conference Modern science: problems and innovations; 2020 April 5-7; Stockholm. Stockholm; 2020. p. 92-95.

8. Бабінець ЛС, Махніцька ІВ. Діагностична значимість рН-метрії в персоніфікованому веденні пацієнта після пілорус-зберігальної панкреатодуоденальної резекції. Здоров'я України 21 сторіччя. 2019;13-14:28.

9. Бабінець ЛС, Махніцька ІВ. Можливості корекції стану червоної крові і протеїнограми при хронічному Н. рулогі-асоційованому гастриті на тлі хронічного панкреатиту. Здоров'я суспільства. 2019;8(6):221-6. DOI: 10.22141/2306-2436.8.6.2019.198393

10. Бабінець ЛС, редактор. Актуальні аспекти вищої медичної освіти за фахом «Загальна практика-сімейна медицина». Тернопіль: ФОП Осадца ЮВ; 2021. 652 с. Відпрацювання навички застосування рН-метрії у персоніфікованому веденні пацієнта у загально лікарській практиці; с. 363-369.

11. Бабінець ЛС, редактор. Актуальні питання загальнолікарської практики в умовах невизначеності. Тернопіль: Видавець Марченко ТБ; 2022. 746 с. Можливості рН-метрії в невизначених умовах: особливості раннього виявлення онкопатології підшлункової залози; с. 667-669.

12. Бабінець ЛС, редактор. Компетентсні підходи у підготовці кадрів за спеціальністю «Загальна практика- сімейна медицина». Тернопіль: ФОП Осадца ЮВ; 2022. 608 с. Формування фахової навички при виконанні та оцінці даних рН-метрії на прикладі клінічного випадку; с. 517-523.

13. Бабінець ЛС, редактор. Силабус дисципліни «Загальна практика-сімейна медицина» на додипломному рівні з матеріалами підготовки. Частина 1: : Навч. метод. пос . Тернопіль: ФОП Осадца ЮВ; 2022. 740 с.

14. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга. 2016. 328 с.

15. Візір ВА, Деміденко ОВ, Приходько ІБ, Шолох СГ. Аспекти навчання студентів методів функціональної діагностики в гастроентерології. У 3-х ч. Ч. 3: навч.-метод. посіб. до практ. занять з функціональної діагностики для студентів 5 курсу мед. ф-тів. Запоріжжя: ЗДМУ; 2019. 30 с.

16. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Вплив супутньої гастродуоденальної патології на клінічну симптоматику та якість життя пацієнтів із хронічним панкреатитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 2023;(2):26-32. DOI: 10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13853

17. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС, Дуць РП. Значення рН-метрії в діагностиці і формуванні персоніфікованого комплексного лікування пацієнта після пілорусзберігаючої панкреатодуоденальної резекції. В: Збірник тез та постерних робіт Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку. Харків; 2019. с. 45-46.

18. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Аналіз морфологічних змін гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2022 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 24-25.

19. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Динаміка морфологічних змін при коморбідному лікуванні декспантенолом і метилметіоніном у пацієнтів на хронічний панкреатит. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2022 Жовт. 12-13; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022, с. 27-28.

20. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Динаміка морфологічних змін слизової оболонки гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті під впливом комплексу терапії із включенням засобу декспантенолу і метилметіоніну. В: Матеріали LXVI науково-практичних конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 Черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль. Укрмедкнига; 2023, с. 23.

21. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Динаміка протеїнограми під впливом комплексу лікування хронічного *H. pylori*-асоційованого гастриту на тлі хронічного панкреатиту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;2:23-24.
22. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із *H. pylori*-асоційованим хронічним гастритом та можливості його ефективною корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;(4):132-6. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507.
23. Махніцька І, Бабінець Л. Особливості клінічного перебігу та якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гастродуоденальними змінами. Сімейна Медицина. Європейські практики. 2023;(2):45-9. doi: 10.30841/2786-720X.2.2023.282493
24. Орловський Д, Коненко І, Денисенко В, Ковальчук А, Кузнецов А. Роль ультразвукового дослідження в оцінці структурних змін підшлункової залози при ускладнених формах хронічного панкреатиту. Scientific Collection «InterConf». 2023;144:426-8,
25. Чернобровий ВВ. Вивчення експрес-гастро-рНмоніторингу як засобу діагностики та контролю ефективності кислотоінгібуючої фармакотерапії пептичних *H.p.*-асоційованих гастродуоденальних захворювань. Київ; 2008. 20 с.
26. A. Hussein H. Evaluation of Chronic Gastritis in Endoscopic Antral Biopsies Using the Up-dated Sydney System. Annals of the College of Medicine, Mosul. 2020;41(2):95-105. doi: 10.33899/mmed.2020.164150.
27. Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. Gastroenterology. 2016;150(1):64-78. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.004.
28. Ammer-Herrmenau C, Ellenrieder V, Neesse A. Chronische Pankreatitis: Update Diagnostik und Therapie [Chronic pancreatitis: update

diagnostic and therapeutic concepts]. *Z Gastroenterol.* 2022;60(7):1131-8. doi:10.1055/a-1659-4636.

29. Andrew A, Wyatt JI, Dixon MF. Observer variation in the assessment of chronic gastritis according to the Sydney system. *Histopathology.* 1994;25(4):317-22. doi:10.1111/j.1365-2559.1994.tb01349.

30. Ang D, Lee YY, Clarke JO, Lynch K, Guillaume A, Onyimba F, et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux: an update on current and emerging modalities. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1481(1):154-69. doi:10.1111/nyas.14369.

31. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins (Basel).* 2019;11(11):677. doi:10.3390/toxins11110677.

32. Arian M, Mirmohammadkhani M, Ghorbani R, Soleimani M. Health-related quality of life (HRQoL) in beta-thalassemia major (β -TM) patients assessed by 36-item short form health survey (SF-36): a meta-analysis. *Qual Life Res.* 2019;28(2):321-334. doi:10.1007/s11136-018-1986-1.

33. Ariño-Pérez I, Martínez-Domínguez SJ, Alfaro Almajano E, Carrera-Lasfuentes P, Lanas Á. Mistakes in the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in daily clinical practice [published online ahead of print, 2023 Feb 24]. *Helicobacter.* 2023;e12957. doi:10.1111/hel.12957.

34. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open.* 2022;7(1):3-15. doi:10.1002/jgh3.12843.

35. Avramenko AA. Influence of systematic taking blockers of H₂-histamine receptors on the degree of semination of gastric mucosa with *helicobacter pylori* infection of patient with chronic non – atrophic gastritis. *Wiad Lek.* 2020;73(11):2503-6.

36. Babinets LS, Borovyk IO, Migenko BO, Botsyuk NY, Korylchuk NI, Halabitska IM. Holistic approach in communication skills teaching of medical students. *Wiad Lek.* 2022;75(4):1019-21.

37. Babinets LS, Halabitska IM, Borovyk IO, Redkva OV. Effectiveness of hepatoprotector in the complex correction of clinical manifestations of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus comorbidity. *Wiad Lek.* 2022;75(4):970-3.
38. Babinets LS, Halabitska IM, Levchyk OI. Comparative analysis of clinical and pathogenetic parameters in osteoarthritis patients depending on etiology of the comorbid pathology. *Pharmacologyonline.* 2021;3:1030-7.
39. Babinets LS, Halabitska IM. Forecasting of calcitriol insufficiency in patients with osteoarthritis and comorbidity of exocrine pancreatic insufficiency diseases. *Pharmacologyonline.* 2021;3:10-4.
40. Babinets LS, Halabitska IM. The effect of endothoxicosis on the formation of the pancreas exocrine insufficiency in patients with primary osteoarthritis. *Health of Society.* 2021Nov.9;8(3):102-5.
41. Babinets LS, Halabitska IM. Відновлення слизової оболонки шлунка при хронічному ерозивному *Helicobacter pylori*-асоційованому гастриті. *Сучасна гастроентерологія.* 2019;(3):13-8.
42. Babinets LS, Halabitska IM. Особливості і нові перспективи ведення пацієнтів з НПЗП-гастропатією на тлі хронічного панкреатиту у загальноотерапевтичній практиці. *Вестник Клуба Панкреатологов.* 2020;48(3):32-7.
43. Babinets LS, Kotsaba YY, Halabitska IM. Вплив зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та інших параметрів на трофологічний статус пацієнтів із хронічним панкреатитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019;(1):14-6.
44. Babinets LS, Kytsai KY. Медикаментозна корекція показників абдомінального ожиріння у хворих на хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019;(2):187-9.
45. Babinets LS, Levchuk RD, Halabitska IM, Kryskiv OI. Effectiveness of lisinopril and amlodipine combination at hypertension with comorbidity of

arteriosclerosis obliterans in general practice. *Wiad Lek.* 2022;75(10):2407-11. doi: 10.36740/WLek202210116

46. Babinets LS, Mahnitska IV, Kotsaba YY. Значення рН-метрії в діагностиці і формуванні персоніфікованого комплексного лікування пацієнта після пілорусзберігаючої панкреатодуоденальної резекції. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019;(2):64-8. doi: [10.11603/1811-2471.2019.v0.i2.10370](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i2.10370).

47. Babinets LS, Mahnitska IV. Justification of effectiveness of the combination of dexpanthenol and methylmethionine for correction of gastroduodenal changes in patients with combination of chronic pancreatitis and *H. pylori*-associated gastritis. *Recipe.* 2021;(4):462-469 doi: 10.34883/pi.2021.24.4.004.

48. Babinets LS, Makhnitcka IV. Evaluation of morphological gastroduodenal changes out-patients with chronic pancreatitis and chronic *H. Pylori*-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program. In: *Proceedings of the 11th International scientific and practical conference Modern directions of scientific research development..* Chicago: BoScience Publisher; 2022. p. 26-39.

49. Babinets LS, Makhnitcka IV. Morphological justification of the complex treatment program of gastroduodenal disorders on the background of chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2022;22(Suppl 1):e13.

50. Bacha D, Walha M, Ben Slama S, Romdhane HB, Bouraoui S, Bellil K, et al. Chronic gastritis classifications. *Tunis Med.* 2018;96(7):405-10.

51. Badr MT, Omar M, Häcker G. Comprehensive Integration of Genome-Wide Association and Gene Expression Studies Reveals Novel Gene Signatures and Potential Therapeutic Targets for *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Disease. *Front Immunol.* 2021;12:624117. doi: 10.3389/fimmu.2021.624117.

52. Bancroft JD, Gamble M. Theory and practice of Histological Techniques. New York: Churchill Livingstone; 2002. 725 p.

53. Bartos V, Hradsky M, Herout V. V'yyskyt gastritidy u nemocn'ych s chronickou recidivuj'ic'i pankreatitidou [incidence of gastritis in patients with chronic recurrent pancreatitis. *Cesk Gastroenterol Vyz.* 1963;17:261-5.

54. Beas R, Riva-Moscoso A, Ribaudó I, Chambergo-Michilot D, Norwood DA, Karkash A, et al. Prevalence of depression among patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2023;47(5):102115. doi: 10.1016/j.clinre.2023.102115.

55. Bellin MD, Whitcomb DC, Abberbock J, Sherman S, Sandhu BS, Gardner TB, et al. Patient and Disease Characteristics Associated With the Presence of Diabetes Mellitus in Adults With Chronic Pancreatitis in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1457-1465. doi: 10.1038/ajg.2017.181.

56. Bellolio E, Riquelme I, Riffo-Campos AL, Rueda C, Ferreccio C, Villaseca M, et al. Assessment of Gastritis and Gastric Cancer Risk in the Chilean Population Using the OLGA System. *Pathol Oncol Res.* 2019;25(3):1135-1142. doi: 10.1007/s12253-018-0532-3.

57. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2020;396(10249):499-512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0.

58. Beyer G, Hoffmeister A, Lorenz P, Lynen P, Lerch MM, Mayerle J. Clinical Practice Guideline – Acute and Chronic Pancreatitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(29-30):495-501. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0223.

59. Beyer G, Mahajan UM, Budde C, Bulla TJ, Kohlmann T, Kuhlmann L, et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology.* 2017;153(6):1544-1554.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.073.

60. Bionda M, Kapoglou I, Wiest R. H. pylori-assozierte Gastritis: Diagnostik, Therapie und Nachsorge [H. pylori-associated gastritis: diagnostic,

treatment and surveillance]. *Ther Umsch.* 2020;77(4):127-131. doi: 10.1024/0040-5930/a001167.

61. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet.* 2020;396(10263):1664-1674. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2.

62. Blank V, Gößmann H, Karlas T. Bildgebende Diagnostik bei chronischer Pankreatitis [Imaging diagnostics of chronic pancreatitis]. *Internist (Berl).* 2021;62(10):1015-1024. doi: 10.1007/s00108-021-01156-0.

63. Bluemel B, Goelz H, Goldmann B, Grüger J, Hamel H, Loley K, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany, 2015 to 2018. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(2):235-239. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.007.

64. Blüthner E, Bednarsch J, Stockmann M, Karber M, Pevny S, Maasberg S, et al. Determinants of Quality of Life in Patients With Intestinal Failure Receiving Long-Term Parenteral Nutrition Using the SF-36 Questionnaire: A German Single-Center Prospective Observational Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(2):291-300. doi: 10.1002/jpen.1531.

65. Butt I, Kasmin F. Esophageal pH Monitoring. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 6, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553089/>

66. Cai Q, Shi P, Yuan Y, Peng J, Ou X, Zhou W, et al. Inflammation-Associated Senescence Promotes *Helicobacter pylori*-Induced Atrophic Gastritis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;11(3):857-880. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.10.015.

67. Campagnola P, de Pretis N, Zorzi A, Caldart F, Frulloni L. Chronic pancreatitis and nutritional support. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2023;62-63:101823. doi: 10.1016/j.bpg.2023.101823.

68. Cao S, Bian Y, Zhou X, Yuan Q, Wei S, Xue L, et al. A small-molecule activator of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 reduces the severity

of cerulein-induced acute pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;522(2):518-24. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.11.128.

69. Chaudhary A, Domínguez-Muñoz JE, Layer P, Lerch MM. Pancreatic Exocrine Insufficiency as a Complication of Gastrointestinal Surgery and the Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy. *Dig Dis.* 2020;38(1):53-68. doi: 10.1159/000501675.

70. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection [published correction appears in *Am J Gastroenterol.* 2018 Jul;113(7):1102]. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563.

71. Choudhuri J, Hall S, Castrodad-Rodriguez CA, Westerhoff M, Jabbour TEI, Jain S, et al. Features That Aid Identification of Autoimmune Gastritis in a Background of Active *Helicobacter pylori* Infection. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(12):1536-43. doi: 10.5858/arpa.2020-0615-OA.

72. Coelho MCF, Ribeiro HG, Gomes CGO, Marinho FP, Barbosa AJA, Coelho LGV. *Helicobacter pylori* chronic gastritis on patients with premalignant conditions: OLGA and OLGIM evaluation and serum biomarkers performance. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(1):39-47. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-08.

73. Crafa P, Russo M, Miraglia C, Barchi A, Moccia F, Nouvenne A, et al. From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8-S):93-99. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7946.

74. Dabiri H, Jafari F, Baghaei K, Shokrzadeh L, Abdi S, Pourhoseingholi MA, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, oipA, iceA, babA2 and babB genotypes in Iranian dyspeptic patients. *Microb Pathog.* 2017;105:226-230. doi: 10.1016/j.micpath.2017.02.018.

75. Dalsania R, Shah R, Rana S, Chawla S. Endoscopic Ultrasound-Guided Management of Chronic Pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(7):34. doi: 10.1007/s11894-020-00772-4.

76. De la Iglesia D, Vallejo-Sendra N, Lopez-Lopez A, Iglesias-Garcia J, Lariho-Noia J, Nieto-Garcia L, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: a prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):277-83. doi: 10.1111/jgh.14460.

77. Del Moral-Hernández O, Castañón-Sánchez CA, Reyes-Navarrete S, Martínez-Carrillo DN, Betancourt-Linares R, Jiménez-Wences H, et al. Multiple infections by EBV, HCMV and *Helicobacter pylori* are highly frequent in patients with chronic gastritis and gastric cancer from Southwest Mexico: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(3):e14124. doi: 10.1097/MD.00000000000014124.

78. de-Madaria E, Mira JJ, Carrillo I, Afif W, Ang D, Antelo M, et al. The present and future of gastroenterology and hepatology: an international SWOT analysis (the GASTROSWOT project). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(5):485-94. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00442-8.

79. Dirweesh A, Trikudanathan G, Freeman ML. Endoscopic Management of Complications in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2022;67(5):1624-4. doi: 10.1007/s10620-022-07391-1.

80. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161-81. doi: 10.1097/00000478-199610000-00001.

81. Du LJ, Chen BR, Kim JJ, Kim S, Shen JH, Dai N. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(12):3486-95. doi: 10.3748/wjg.v22.i12.3486.

82. Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of Recent *Helicobacter pylori* Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics. *Gastroenterology.* 2019;157(1):44-53. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.011.

83. Felsenreich DM, Zach ML, Vock N, Jedamzik J, Eichelter J, Mairinger M, et al. Esophageal function and non-acid reflux evaluated by impedance-24 h-pH-metry, high-resolution manometry, and gastroscopy after one-anastomosis gastric bypass-outcomes of a prospective mid-term study. *Surg Endosc.* 2023;37(5):3832-41. doi: 10.1007/s00464-022-09857-9.
84. FitzGerald R, Smith SM. An Overview of Helicobacter pylori Infection. *Methods Mol Biol.* 2021;2283:1-14. doi: 10.1007/978-1-0716-1302-3_1
85. Forootan M, Zojaji H, Ehsani MJ, Darvishi M. Advances in the Diagnosis of GERD Using the Esophageal pH Monitoring, Gastro-Esophageal Impedance-pH Monitoring, And Pitfalls. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(10):1934-40. doi: 10.3889/oamjms.2018.410.
86. Galura GM, Chavez LO, Robles A, McCallum R. Gastroduodenal Injury: Role of Protective Factors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(8):34. doi: 10.1007/s11894-019-0701-x.
87. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):322-39. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535.
88. Giannini EG, Crespi M, Djahandideh A, Demarzo MG, Moscatelli A, Bodini G, et al. Appropriateness of proton pump inhibitors treatment in clinical practice: Prospective evaluation in outpatients and perspective assessment of drug optimisation. *Dig Liver Dis.* 2020;52(8):862-8. doi: 10.1016/j.dld.2020.05.005.
89. Glushko KT, Zagrychuk YG, Smachylo AI, Mykolenko AZ, Smachylo II. Структурні зміни слизової оболонки шлунка при хронічному гастриті у дітей на фоні поєднання паразитарної та H. pylori інфекції. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2018;(2):34-36. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8905.
90. Goldenring JR, Mills JC. Cellular Plasticity, Reprogramming, and Regeneration: Metaplasia in the Stomach and Beyond. *Gastroenterology.* 2022;162(2):415-30. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.036.

91. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(29):3204-21. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204.
92. Gu M, Cheng Q, Wang X, Yuan F, Sam NB, Pan H, et al. The impact of SLE on health-related quality of life assessed with SF-36: a systemic review and meta-analysis. *Lupus*. 2019;28(3):371-382. doi:10.1177/0961203319828519.
93. Gubergrits N, Babinets L, Halabitska I. Ефективність вітамінного препарату Доктовіт для корекції клінічної симптоматики і відновлення якості життя у комплексній терапії хронічного ерозивного Н. рулогі-асоційованого гастриту. Вісник клубу панкреатологів. 2019;44(3):62-9. doi: 10.33149/vkr.2019.03.07
94. Gukovskaya AS, Gorelick FS, Groblewski GE, Mareninova OA, Lugea A, Antonucci L, et al. Recent Insights Into the Pathogenic Mechanism of Pancreatitis: Role of Acinar Cell Organelle Disorders. *Pancreas*. 2019;48(4):459-70. doi: 10.1097/MPA.0000000000001298.
95. Guo XY, Xiao F, Li J, Zhou Y-N, Zhang W-J, Sun B, et al. Exosomes and pancreatic diseases: status, challenges, and hopes. *Int J Biol Sci*. 2019;15(9):1846-60. doi: 10.7150/ijbs.35823.
96. Gurvich V, Naumova M. Logical Contradictions in the One-Way ANOVA and Tukey–Kramer Multiple Comparisons Tests with More Than Two Groups of Observations. *Symmetry*. 2021;13(8):1387. doi: 10.3390/sym13081387.
97. Hagen SJ. Gastroduodenal injury and repair: novel targets for therapeutic intervention. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022;38(6):607-12. doi: 10.1097/MOG.0000000000000883.
98. Hagen SJ. Mucosal defense: gastroduodenal injury and repair mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(6):609-14. doi: 10.1097/MOG.0000000000000775.

99. Haj-Mirzaian A, Patel BN, Fishman EK, Zaheer A. Value of multidisciplinary collaboration in acute and chronic pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(5):1458-67. doi: 10.1007/s00261-019-02320-9.

100. Halabitska I, Babinets L, Kotsaba Y. Pathogenetic features of comorbidity of primary osteoarthritis and diseases with exocrine pancreatic insufficiency. *Georgian Med News*. 2021(321):57-62.

101. Halabitska I, Babinets L. Different consequences of the treatment of osteoarthritis in gastrointestinal comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2021;23(4):422-8. doi: 10.5114/fmpcr.2021.108207.

102. Halabitska IM, Babinets LS, Vysotskyi VI. Possibilities of metabolic and functional disorders correction in osteoarthritis with complex comorbidity. *Wiad Lek*. 2022;75(3):645-8.

103. Han T, Zhang Y, Qi B, Chen M, Sun K, Qin X, et al. Clinical features and shared mechanisms of chronic gastritis and osteoporosis. *Sci Rep*. 2023;13(1):4991. doi: 10.1038/s41598-023-31541-8.

104. Hanlon P, Yeoman L, Gibson L, Esiovwa R, Williamson A, Mair F, Lowrie R. A systematic review of interventions by healthcare professionals to improve management of non-communicable diseases and communicable diseases requiring long-term care in adults who are homeless. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020161. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020161.

105. Hart PA, Conwell DL. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):49-55. doi: 10.14309/ajg.0000000000000421.

106. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5469. doi: 10.3390/ijms20215469.

107. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:168. doi: 10.3389/fcimb.2017.00168.

108. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley JW, Ahmed Ali U, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Jan 21;323(3):237-47. doi: 10.1001/jama.2019.20967.

109. Sowaid YI, Ali KOM, Hussian SSAI. Extra-Gastroduodenal Manifestation and *Helicobacter pylori* Infection. *Arch Razi Inst.* 2022;77(3):1017-26. doi: 10.22092/ARI.2022.357387.2027.

110. Gunderson AJ, Rajamanickam V, Bui C, Bernard B, Pucilowska J, Ballesteros-Merino C, et al. Germinal center reactions in tertiary lymphoid structures associate with neoantigen burden, humoral immunity and long-term survivorship in pancreatic cancer. *Oncoimmunology.* 2021;10(1):1900635. doi: 10.1080/2162402X.2021.1900635.

111. Jaworek J, Szklarczyk J, Kot M, Góralska M, Jaworek A, Bonior J, et al. Chemerin alleviates acute pancreatitis in the rat thorough modulation of NF- κ B signal. *Pancreatology.* 2019;19(3):401-8. doi: 10.1016/j.pan.2019.02.005.

112. Johnson KS, Ottemann KM. Colonization, localization, and inflammation: the roles of *H. pylori* chemotaxis in vivo. *Current Opinion in Microbiology.* 2018;41:51-7. doi: 10.1016/j.mib.2017.11.019.

113. Kempeneers MA, Issa Y, Ahmed Ali U, Bruno MJ, van Geenen EJM, van Hooft JE, et al. A Classification Algorithm for Types of Diabetes in Chronic Pancreatitis Using Epidemiological Characteristics: Outcome of a Longitudinal Cohort Study. *Pancreas.* 2021;50(10):1407-1414. doi: 10.1097/MPA.0000000000001937.

114. Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, Baron RD, Besselink MG, Büchler M, et al.; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC)

Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020 Mar;20(2):149-57. doi: 10.1016/j.pan.2019.12.005.

115. Kempeneers MA, Issa Y, Verdonk RC, Bruno M, Fockens P, van Goor H, et al. Pain patterns in chronic pancreatitis: a nationwide longitudinal cohort study. *Gut*. 2021;70(9):1724-33. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322117.

116. Kichler A, Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs*. 2020;80(12):1155-68. doi: 10.1007/s40265-020-01360-6.

117. Kiernan JA. *Histological and Histochemical Methods, Theory and Practice*. 5th ed. Bunbury, Oxford; 2015. 571 p.

118. Kishikawa H, Ojiro K, Nakamura K, Katayama T, Arahata K, Takarabe S, et al. Previous *Helicobacter pylori* infection-induced atrophic gastritis: A distinct disease entity in an understudied population without a history of eradication. *Helicobacter*. 2020;25(1):e12669. doi: 10.1111/hel.12669.

119. Kornacki A, Bochniak A. A Simulation Study on the Sample Size in the Mann-Whitney Test in the Case of Pareto Distribution. *Acta Universitatis Lodzianis. Folia Oeconomica* 2019;1(340):27-42. doi: 10.18778/0208-6018.340.02

120. Kumar S, Metz DC, Kaplan DE, Goldberg DS. The association of *Helicobacter pylori* with pancreatic cancer. *GastroHep*. 2020;2(4):157-64. doi: 10.1002/ygh2.398.

121. Layne SJ, Lorsch ZS, Patel A. Novel Diagnostic Techniques in the Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Dig Dis Sci*. 2023;68(6):2226-36. doi: 10.1007/s10620-023-07901-9.

122. Lerch JM, Pai RK, Brown I, Gill AJ, Jain D, Kővári B, et al. Subtyping intestinal metaplasia in patients with chronic atrophic gastritis: an interobserver variability study. *Pathology*. 2022;54(3):262-8. doi: 10.1016/j.pathol.2021.12.288.

123. Letshedi TI, Malela-Majika J-C, Castagliola P, Shongwe SC. Distribution-free triple EWMA control chart for monitoring the process location using the Wilcoxon rank-sum statistic with fast initial response feature. *Quality and Reliability Engineering International*. 2021;37(5):1996-2013.
124. Liu Y, Zhu X, Li R, Zhang J, Zhang F. Proton pump inhibitor utilisation and potentially inappropriate prescribing analysis: insights from a single-centred retrospective study. *BMJ Open*. 2020;10(11):e040473. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040473.
125. Livzan MA, Mozgovi SI, Gaus OV, Bordin DS, Kononov AV. Diagnostic principles for chronic gastritis associated with duodenogastric reflux. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:186. doi: 10.3390/diagnostics13020186.
126. Maatman TK, Zyromski NJ. Chronic Pancreatitis. *Curr Probl Surg*. 2021;58(3):100858. doi: 10.1016/j.cpsurg.2020.100858.
127. Makhnitska IV, Babinets LS. Вплив супутньої гастродуоденальної патології на клінічну симптоматику та якість життя пацієнтів із хронічним панкреатитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2023;(2):26-32. doi: 10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13853
128. Makhnitska IV, Babinets LS. Possibilities of complex correction of morphological gastroduodenal changes with comorbidity of chronic pancreatitis and chronic *H. pylori* - gastritis. *Wiadomosci lekarskie*. 2021;74(10 cz 2):2541-5. doi: 10.36740/WLek202110201
129. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou J-M, Peek R, Schulz C, et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):19. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8.
130. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

131. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou J-M, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report [published online ahead of print, 2022 Aug 8]. Gut. 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
132. Mann R, Boregowda U, Vyas N, Gajendran M, Umopathy CP, Sayana H, et al. Current advances in the management of chronic pancreatitis. Dis Mon. 2021;67(12):101225. doi:10.1016/j.disamonth.2021.101225.
133. Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Yeganeh S, Sadeghi M, Daryakar A, Sepehrimanesh M. OLGA- and OLGIM-Based Staging in the Patients with Gastritis and Endoscopy Indications. Turk J Gastroenterol. 2022;33(2):95-102. doi: 10.5152/tjg.2021.201154.
134. Marcos P, Brito-Gonçalves G, Libânio D, Pita I, Castro R, Sá I, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia on risk assessment for early gastric neoplasia: can we replace histology assessment also in the West? Gut. 2020;69(10):1762-8. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320091.
135. Maric L, Castaneda D, Singh H, Bejarano P, Jimenez Cantisano B, Castro FJ. Kimura-Takemoto Classification: A Tool to Predict Gastric Intestinal Metaplasia Progression to Advanced Gastric Neoplasia. Dig Dis Sci. 2022;67(8):4092-9. doi: 10.1007/s10620-021-07212-x.
136. Marín S, Pardo O, Báguena R, Font G, Yusà V. Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the region of Valencia, Spain: a total diet study. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2017;34(2):228-40. doi: 10.1080/19440049.2016.1268273.
137. Meliș LE, Mărginean CO, Săsăran MO, Mocan S, Ghiga DV, Bogliș A, et al. Innate immunity – the hallmark of *Helicobacter pylori* infection in pediatric chronic gastritis. World J Clin Cases. 2021;9(23):6686-97. doi: 10.12998/wjcc.v9.i23.6686.

138. Mestrovic A, Bozic J, Vukojevic K, Tonkic A. Impact of Different *Helicobacter pylori* Eradication Therapies on Gastrointestinal Symptoms. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):803. doi: 10.3390/medicina57080803.

139. Mitchell H, Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. *Med J Aust*. 2016;204(10):376-80. doi: 10.5694/mja16.00104.

140. Mladenova I, Durazzo M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(3):251-4. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02480-7.

141. Mladenova I. Clinical Relevance of *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Med*. 2021;10(16):3473. doi: 10.3390/jcm10163473.

142. Molero X, Ayuso JR, Balsells J, Boadas J, Busquets J, Casteràs A, et al. Chronic pancreatitis for the clinician. Complications and special forms of the disease. Interdisciplinary position paper of the Catalan Society of Digestology (SCD) and the Catalan Pancreatic Society (SCPanc). *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022;10.23736/S2724-5985.22.03127-8. doi: 10.23736/S2724-5985.22.03127-8.

143. Molero X, Ayuso JR, Balsells J, Boadas J, Busquets J, Casteràs A, et al. Chronic pancreatitis for the clinician. Part 2: Treatment and follow-up. Interdisciplinary Position Paper of the Societat Catalana de Digestologia and the Societat Catalana de Pàncrees. Pancreatitis crónica para el clínico. Parte 2: Tratamiento y seguimiento. Documento de posicionamiento interdisciplinar de la Societat Catalana de Digestologia y la Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(4):304-14. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.05.016.

144. Molero X, Ayuso JR, Balsells J, Boadas J, Busquets J, Casteràs A, et al. Chronic pancreatitis for the clinician. Part 1: Etiology and diagnosis. Interdisciplinary position paper of the Societat Catalana de Digestologia and the Societat Catalana de Pàncrees. Pancreatitis crónica para el clínico. Parte 1: etiología y diagnóstico. Documento de posicionamiento interdisciplinar de la

Societat Catalana de Digestologia y la Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(3):231-48. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.05.017.

145. Monaghan B, Monaghan A, Mockler D, Ain QUI, Duggan SN, Conlon KC, et al. Physical activity for chronic pancreatitis: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2022;24(8):1217-2. doi: 10.1016/j.hpb.2022.02.003.

146. Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference, 15th Edition. 15th ed. Mosby, 2021. 1088 p.

147. Na HK, Choi KD, Park YS, Kim HJ, Ahn JY, Lee JH, et al. Endoscopic scoring system for gastric atrophy and intestinal metaplasia: correlation with OLGA and OLGIM staging: a single-center prospective pilot study in Korea. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(9):1097-104. doi: 10.1080/00365521.2022.2055974.

148. Nabi Z, Lakhtakia S. Endoscopic management of chronic pancreatitis. *Dig Endosc*. 2021;33(7):1059-72. doi: 10.1111/den.13968.

149. Natalia M. Khomeriki, Sergey G. Khomeriki. Is an optimization of the use of proton pump inhibitors feasible in the real world medical practice? *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;50:357.

150. Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, Kupcinskas L, Bordin D, Pérez-Aisa Á, et al. Room for Improvement in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Lessons from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):e98-e108. doi: 10.1097/MCG.0000000000001482.

151. Ogutmen Koc D, Bektas S. Serum pepsinogen levels and OLGA/OLGIM staging in the assessment of atrophic gastritis types. *Postgrad Med J*. 2022;98(1160):441-5. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139183.

152. Okushin K, Tsutsumi T, Ikeuchi K, Kado A, Enooku K, Fujinaga H, et al. *Helicobacter pylori* infection and liver diseases: Epidemiology and insights into pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(32):3617-25. doi: 10.3748/wjg.v24.i32.3617.

153. Olesen SS, Nøjgaard C, Poulsen JL, Haas SL, Vujasinovic M, Löhr M, et al.; Scandinavian Baltic Pancreatic Club. Chronic Pancreatitis Is Characterized by Distinct Complication Clusters That Associate With Etiological Risk Factors. *Am J Gastroenterol*. 2019 Apr;114(4):656-64. doi: 10.14309/ajg.000000000000147.
154. Oti EU, Olusola MO, Esemokumo PA. Statistical Analysis of the Median Test and the Mann-Whitney U Test. *International Journal of Advanced Academic Research*. 2021;7(9):44-51.
155. Palmer B, Petrik M. Psychological Evaluation and Management of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51(4):799-813. doi: 10.1016/j.gtc.2022.07.006.
156. Papastergiou V, Mathou N, Licousi S, Evgenidi A, Paraskeva KD, Giannakopoulos A, et al. Seven-day genotypic resistance-guided triple *Helicobacter pylori* eradication therapy can be highly effective. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(2):198-204. doi: 10.20524/aog.2017.0219.
157. Parhiala M, Sand J, Laukkarinen J. A population-based study of chronic pancreatitis in Finland: Effects on quality of life. *Pancreatology*. 2020;20(3):338-46. doi: 10.1016/j.pan.2020.02.005.
158. Patel V, Willingham F. The Management of Chronic Pancreatitis. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):153-62. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.012.
159. Perbtani Y, Forsmark CE. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1991. doi: 10.12688/f1000research.20779.1.
160. Prophet EB, Mills B, Arrington JB Sobin LH. *Armed Forces Institute of Pathology: Laboratory Methods in Histotechnology*. Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology, Washington DC; 1994 Available from:
<http://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=mdp.39015029715979;view=1up;seq=6>.

161. Rahman A, O'Connor DB, Gather F, Koscic S, Gilgan J, Mockler D, et al. Clinical Classification and Severity Scoring Systems in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Surg.* 2020;37(3):181-91. doi: 10.1159/000501429.

162. Rahman MO, Islam AS, Choudhury MS, et al. A Study of Association between H. Pylori Genotype and Chronic Gastritis. *Mymensingh Med J.* 2020;29(3):664-75.

163. Redkva OV, Babinets LS, Halabitska IM. Evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Wiad Lek.* 2021;74(10 cz 2):2557-9.

164. Ribolsi M, Frazzoni M, Marabotto E, De Carlo G, Ziola S, Maniero D, et al. Novel impedance-pH parameters are associated with proton pump inhibitor response in patients with inconclusive diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease according to Lyon Consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(4):412-8. doi: 10.1111/apt.16481.

165. Roszczenko-Jasińska P, Wojtyś MI, Jagusztyn-Krynicka EK. Helicobacter pylori treatment in the post-antibiotics era-searching for new drug targets. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(23):9891-905. doi: 10.1007/s00253-020-10945-w.

166. Rugge M, Savarino E, Sbaraglia M, Bricca L, Malfertheiner P. Gastritis: The clinico-pathological spectrum. *Dig Liver Dis.* 2021;53(10):1237-46. doi: 10.1016/j.dld.2021.03.007.

167. Salazar BE, Pérez-Cala T, Gomez-Villegas SI, Cardona-Zapata L, Pazos-Bastidas S, Cardona-Estepa A, et al. The OLGA-OLGIM staging and the interobserver agreement for gastritis and preneoplastic lesion screening: a cross-sectional study. *Virchows Arch.* 2022;480(4):759-69. doi: 10.1007/s00428-022-03286-8.

168. Sano T, Kikuta K, Takikawa T, Matsumoto R, Hamada S, Sasaki A, et al. The M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score is useful for predicting relapse in

patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2023;23(1):112-9. doi: 10.1016/j.pan.2022.12.001.

169. Săsăran MO, Meliț LE, Dobru ED. MicroRNA Modulation of Host Immune Response and Inflammation Triggered by *Helicobacter pylori*. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1406. doi: 10.3390/ijms22031406.

170. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Savarino E. The prevention of NSAID-induced gastric ulcers is a firmly established PPI indication. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(11):1011-2. doi: 10.1080/17512433.2019.1643199.

171. Sawalha AH. Clinical immunology: A special issue on epigenetics. *Clin Immunol*. 2018;196:1-2. doi: 10.1016/j.clim.2018.11.012.

172. Schneider A, Hirth M. Pain Management in Chronic Pancreatitis: Summary of Clinical Practice, Current Challenges and Potential Contribution of the M-ANNHEIM Classification. *Drugs*. 2021;81(5):533-46. doi: 10.1007/s40265-021-01472-7.

173. Seif Amir Hosseini A, Uhlig J, Streit U, Gliem N, Wedi E, Ellenrieder V, et al. Real-time MRI for dynamic assessment of gastroesophageal reflux disease: Comparison to pH-metry and impedance. *Eur J Radiol*. 2020;125:108856. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108856.

174. Sergeev I, Sifrim D. Editorial: inconclusive diagnosis of GERD-are new parameters in impedance-pH-metry ready for clinical use? *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(4):496-7. doi: 10.1111/apt.16509.

175. Shevchenko N, Babinets L, Halabitska I. Age-dependent immune status changes in chronic pancreatitis patients. *Georgian Med News*. 2022;(330):54-8.

176. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, Ohtsuka T, Ohara H, Kanno A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(10):709-24. doi: 10.1007/s00535-022-01911-6.

177. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Murine Models of Acute Pancreatitis: A Critical

Appraisal of Clinical Relevance. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 7;20(11):2794. doi: 10.3390/ijms20112794.

178. Sima RM, Pleş L, Socea B, Sklavounos P, Negoii I, Stănescu A-D, et al. Evaluation of the SF-36 questionnaire for assessment of the quality of life of endometriosis patients undergoing treatment: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2021;22(5):1283. doi: 10.3892/etm.2021.10718.

179. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA.* 2019;322(24):2422-34. doi: 10.1001/jama.2019.19411.

180. Sirchak YS, Opalenyk SM, Kurchak NY. Особливості біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини,* 2019;(1):121-4. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10061.

181. Sirchak YS, Patskun SV. Особливості кислотоутворювальної функції шлунка у хворих на хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини,* 2019;(1):125-8. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10062.

182. Sirtl S, Beyer G, Mayerle J. Clinical and translational markers of severity and prognosis in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2022;38(5):501-8. doi: 10.1097/MOG.0000000000000868.

183. Sjövall H. Meaningful or redundant complexity – mechanisms behind cyclic changes in gastroduodenal pH in the fasting state. *Acta Physiol (Oxf).* 2011;201(1):127-31. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02155.

184. Sousa C, Ferreira R, Azevedo NF, Oleastro M, Azeredo J, Figueiredo C, et al. *Helicobacter pylori* infection: from standard to alternative treatment strategies. *Crit Rev Microbiol.* 2022;48(3):376-96. doi: 10.1080/1040841X.2021.1975643.

185. Swisa A, Glaser B, Dor Y. Metabolic Stress and Compromised Identity of Pancreatic Beta Cells. *Front Genet.* 2017;8:21. doi: 10.3389/fgene.2017.00021.
186. Tack J, Van den Houte K, Carbone F. Gastroduodenal motility disorders. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(6):428-35. doi: 10.1097/MOG.0000000000000473.
187. Tack J, Vantrappen G, Huyberechts G, Sifrim D, Janssens J, Van Overstraeten R. Validation of a new method of measuring esophageal acid exposure: comparison with 24-hour pH monitoring. *Dig Dis Sci.* 2003;48(1):16-21. doi: 10.1023/a:1021717911342.
188. Tai WC, Liang CM, Kuo CM, Huang P-Y, Wu C-K, Yang S-C, et al. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a prospective randomized trial. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(6):1718-24. doi: 10.1093/jac/dkz046.
189. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(4):514-33. doi: 10.1111/apt.13497.
190. Tiwari A, Rai R, Dahal P, Regmi S. Prevalence of *Helicobacter Pylori* in Endoscopic Gastric Biopsies of Chronic Gastritis Patients at A Tertiary Care Centre. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;58(228):564-68. doi: 10.31729/jnma.5210.
191. Ustaoglu G, Goller Bulut D, Gumus KÇ, Ankarali H. Evaluation of the effects of different forms of periodontal diseases on quality of life with OHIP-14 and SF-36 questionnaires: A cross-sectional study. *Int J Dent Hyg.* 2019;17(4):343-9. doi: 10.1111/idh.12409.
192. Vege SS, Chari ST. Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2022;386(9):869-78. doi: 10.1056/NEJMcp1809396.

193. Wan YY. Multi-tasking of helper T cells. *Immunology*. 2010;130(2):166-71. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03289.x.
194. Wang X, Lu B, Meng L, Fan Y, Zhang S, Li M. The correlation between histological gastritis staging- 'OLGA/OLGIM' and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(8):822-7. doi: 10.1080/00365521.2017.1315739.
195. Wang YK, Shen L, Yun T, Yang BF, Zhu CY, Wang SN. Histopathological classification and follow-up analysis of chronic atrophic gastritis. *World J Clin Cases*. 2021;9(16):3838-47. doi: 10.12998/wjcc.v9.i16.3838.
196. Wei X, Feng XP, Wang LY, Huang Y-Q, Liang L-L, Mo X-Q, et al. Improved method for inducing chronic atrophic gastritis in mice. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(12):1115-25. doi: 10.4251/wjgo.v11.i12.1115.
197. Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, Forsmark CE, Frulloni L, Garg P, et al. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2018;18(5):516-27. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.008.
198. Whitcomb DC. Mechanisms of disease: Advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2004;1(1):46-52. doi: 10.1038/ncpgasthep0025.
199. Whitcomb DC; North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10:e00027. doi: 10.14309/ctg.0000000000000027
200. Wolske KM, Ponnapura J, Kolokythas O, Burke LMB, Tappouni R, Lalwani N. Chronic Pancreatitis or Pancreatic Tumor? A Problem-solving

Approach. Radiographics. 2019 Nov-Dec;39(7):1965-82. doi: 10.1148/rg.2019190011.

201. Wu M, Feng S, Qian M, Wang S, Zhang K. *Helicobacter pylori* Infection Combined with OLGA and OLGIM Staging Systems for Risk Assessment of Gastric Cancer: A Retrospective Study in Eastern China. Risk Manag Healthc Policy. 2022;15:2243-55. doi: 10.2147/RMHP.S391386.

202. Yadav D, Palermo TM, Phillips AE, Bellin MD, Conwell DL. Painful chronic pancreatitis – new approaches for evaluation and management. Curr Opin Gastroenterol. 2021;37(5):504-11. doi: 10.1097/MOG.0000000000000769.

203. Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. Med Clin North Am. 2019;103(1):15-27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002.

204. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE; CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review [published correction appears in Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Sep;20(9):2156]. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(5):984-94.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.025.

205. Yang H, Guan L, Hu B. Detection and Treatment of *Helicobacter pylori*: Problems and Advances. Gastroenterol Res Pract. 2022;2022:4710964. doi: 10.1155/2022/4710964.

206. Yang H, Hu B. Immunological Perspective: *Helicobacter pylori* Infection and Gastritis. Mediators Inflamm. 2022;2022:2944156. doi: 10.1155/2022/2944156.

207. Yao X, Smolka AJ. Gastric Parietal Cell Physiology and *Helicobacter pylori*-Induced Disease. Gastroenterology. 2019;156(8):2158-73. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.036.

208. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and

meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2018;21(4):579-87. doi: 10.1007/s10120-018-0812-3.

209. Zaika S, Paliy I, Chernobrovyi V, Ksenchyn OO. The study and comparative analysis of GerdQ and GSRS Questionnaires on gastroesophageal reflux disease diagnostics. *Prz Gastroenterol*. 2020;15(4):323-9. doi: 10.5114/pg.2020.101561.

210. Zamboni GA, Ambrosetti MC, Pezzullo M, Bali MA, Mansueto G. Optimum imaging of chronic pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(5):1410-9. doi: 10.1007/s00261-020-02492-9.

211. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. doi: 10.1111/nmo.14075.

212. Zhang M, Liu S, Hu Y, Bao H-B, Meng L-N, Wang X-T, et al. Biopsy strategies for endoscopic screening of pre-malignant gastric lesions. *Sci Rep*. 2019;9(1):14909. doi: 10.1038/s41598-019-51487-0.

213. Zullo A, Germanà B, Galliani E, Iori A, De Pretis G, Manfredi G, et al. Real-time EndoFaster improves *Helicobacter pylori* detection in chronic active gastritis. *J Clin Pathol*. 2022;75(8):572-4. doi: 10.1136/jclinpath-2021-207498.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бабінець ЛС, Махніцька ІВ. Можливості корекції стану червоної крові і протеїнограми при хронічному *H. pylori*-асоційованому гастриті на тлі хронічного панкреатиту. *Здоров'я суспільства*. 2019;8(6):221-6. DOI: 10.22141/2306-2436.8.6.2019.198393
2. Babinets LS, Mahnitska IV, Kotsaba YY. Значення рН-метрії в діагностиці і формуванні персоніфікованого комплексного лікування пацієнта після пілорусзберігаючої панкреатодуоденальної резекції. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019;(2):64-8. DOI: 10.11603/1811-2471.2019.v0.i2.10370.
3. Makhnitska IV, Babinets LS. Possibilities of complex correction of morphological gastroduodenal changes with comorbidity of chronic pancreatitis and chronic *H. pylori* - gastritis. *Wiadomosci lekarskie*. 2021;74(10 cz 2):2541-5. DOI: 10.36740/WLek202110201
4. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із *H. pylori*-асоційованим хронічним гастритом та можливості його ефективної корекції. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022;(4):132-6. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507.
5. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Вплив супутньої гастродуоденальної патології на клінічну симптоматику та якість життя пацієнтів із хронічним панкреатитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2023;(2):26-32. DOI: 10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13853
6. Махніцька І, Бабінець Л. Особливості клінічного перебігу та якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гастродуоденальними змінами. *Сімейна Медицина. Європейські практики*. 2023;(2):45-9. DOI: 10.30841/2786-720X.2.2023.282493

7. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС, Дуць РП. Значення рН-метрії в діагностиці і формуванні персоніфікованого комплексного лікування пацієнта після пілорусзберігаючої панкреатодуоденальної резекції. В: Збірник тез та постерних робіт Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку. Харків; 2019. с. 45-46.

8. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Динаміка протеїнограми під впливом комплексу лікування хронічного *H. pylori*-асоційованого гастриту на тлі хронічного панкреатиту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;2:23-24.

9. Бабінець ЛС, Махніцька ІВ, Складанюк ЛІ. Оптимізація лікування пацієнтів з поєднаним перебігом хронічного *H. pylori* – асоційованого гастриту та хронічного панкреатиту. In: Abstracts of the 1 st International scientific and practical conference Modern science: problems and innovations; 2020 April 5-7; Stockholm. Stockholm; 2020. p. 92-95.

10. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Аналіз морфологічних змін гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2022 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 24-25.

11. Babinets LS, Makhnitcka IV. Evaluation of morphological gastroduodenal changes out-patients with chronic pancreatitis and chronic *H. Pylori*-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program. In: Proceedings of the 11th International scientific and practical conference Modern directions of scientific research development.. Chicago: BoScience Publisher; 2022. p. 26-39.

12. Babinets LS, Makhnitcka IV. Morphological justification of the complex treatment program of gastroduodenal disorders on the background of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2022;22(Suppl 1):e13.

13. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Динаміка морфологічних змін при коморбідному лікуванні декспантенолом і метилметіоніном у пацієнтів на

хронічний панкреатит. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2022 Жовтень 12-13; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2022, с. 27-28.

14. Махніцька ІВ, Бабінець ЛС. Динаміка морфологічних змін слизової оболонки гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті під впливом комплексу терапії із включенням засобу декспантенолу і метилметіоніну. В: Матеріали LXVI науково-практичних конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини, 16-17 червня 2023 р. Тернопіль. Укрмедкнига; 2023, с. 23.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 11-12 жовтня 2018 р.) – *публікація*;
- міжнародна науково-практична конференція «Modern science: problems and innovations» (м. Стокгольм, 5-7 квітня 2020 р.) – *публікація*.
- LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.) – *публікація*;
- XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) – *публікація*;
- 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*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні аспекти вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики – сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 17-18 лютого 2022 р.) – *доповідь*;
- XI Міжнародна науково-практична конференція «Modern directions of scientific research development» (м. Чикаго, 20-22 квітня 2022 р.) – *публікація*;
- 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*;
- 54th meeting of the European Pancreatic Club (м. Київ, 15 листопада 2022 р.) – *публікація*;

- 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 науковопрактична конференція «Основні сучасні концепції діагностики та лікування захворювань і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози» (м. Тернопіль, 23-24 лютого 2023 р.) – *доповідь*;

- підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.) – *публікація*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 22-23 червня 2023 р.) – *доповідь*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Одеського національного
медичного університету,
академік НАМН України Валерій Запорожан« 3 »  2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутніми гастроуденальними змінами із використанням синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U).

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 Махніцька І.В.

3. Джерело інформації: Махніцька, І. В., Бабінець, Л. С. (2023). Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із Н. Pylori-асоційованим хронічним гастритом та можливості його ефективної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 132–136. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507>

Babinets L.S., Makhnitcka I.V. Evaluation of morphological gastroduodenal changes outpatients with chronic pancreatitis and chronic H. Pylori-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program // Modern directions of scientific research development. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Chicago, USA. 2022. Pp. 26-39.

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 оптимізації комплексного лікування хронічного панкреатиту в коморбідності з гастроуденальними змінами.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри сімейної медицини
та поліклінічної терапії
д.мед.н., професорка



В.І. Величко

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "ЦПМСД №3"

Колоденко О.В.

2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутніми гастроуденальними змінами із використанням синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну B5) і метилметіоніну (вітаміну U).

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 Махніцька І.В.

3. **Джерело інформації:** Махніцька, І. В., Бабінець, Л. С. (2023). Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із H. Pylori-асоційованим хронічним гастритом та можливості його ефективної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 132–136. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507>

Babinets L.S., Makhnitcka I.V. Evaluation of morphological gastroduodenal changes outpatients with chronic pancreatitis and chronic H. Pylori-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program // Modern directions of scientific research development. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Chicago, USA. 2022. Pp. 26-39.

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:** 58.

7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 58 (покращення раннього виявлення гастроуденальних змін на тлі хронічного панкреатиту)

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 супутніми гастроуденальними змінами

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення зовнішньосекреторної недостатності (α -еластаза)	36,5 %	45,9 %
Зменшення загальної кількості паталогічних ознак слизової оболонки	16,7 %	36,8 %

11. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

В.о. Завідувачки амбулаторії №2
КНП "ЦПМСД №3"



Кодрян М.В.

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
з надання первинної медичної допомоги
КНП «ЦПМСД» м. Тернополя
Н.І. Боднар

« 8 » 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутніми гастродуоденальними змінами із використанням синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U).

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 Махніцька І.В.

3. Джерело інформації: Махніцька, І. В., Бабінець, Л. С. (2023). Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із Н. Pylori-асоційованим хронічним гастритом та можливості його ефективної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 132–136. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507>

Babinets L.S., Makhnitcka I.V. Evaluation of morphological gastroduodenal changes out-patients with chronic pancreatitis and chronic H. Pylori-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program // Modern directions of scientific research development. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Chicago, USA. 2022. Pp. 26-39.

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: 58.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення зовнішньосекретарної недостатності (α -еластаза)	36,5 %	45,9 %
Зменшення загальної кількості паталогічних ознак слизової оболонки	16,7 %	36,8 %

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор
з надання первинної медичної допомоги
КНП «ЦПМСД» м. Тернополя



Н.І. Боднар

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої
медичної допомоги»

Гришко О.І.

« 11 травня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутніми гастродуоденальними змінами із використанням синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну B5) і метилметіоніну (вітаміну U).

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 Махніцька І.В.

3. Джерело інформації: Махніцька, І. В., Бабінець, Л. С. (2023). Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із H. Pylori-асоційованим хронічним гастритом та можливості його ефективної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 132–136. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507>

Babinets L.S., Makhnitska I.V. Evaluation of morphological gastroduodenal changes outpatients with chronic pancreatitis and chronic H. Pylori-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program // Modern directions of scientific research development. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Chicago, USA. 2022. Pp. 26-39.

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: 50.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення зовнішньосекретарної недостатності (α -еластаза)	26,3 %	30,0 %
Зменшення загальної кількості паталогічних ознак слизової оболонки	32,7 %	34,0%

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»



І.І. Іляшук

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої
медичної допомоги»

Грушко О.І.

« 12 » 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутніми гастроудоденальними змінами із використанням синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U).

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 Махніцька І.В.

3. **Джерело інформації:** Махніцька, І. В., Бабінець, Л. С. (2023). Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із Н. Pylori-асоційованим хронічним гастритом та можливістю його ефективною корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 132–136. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507>

Babinets L.S., Makhnitcka I.V. Evaluation of morphological gastroduodenal changes outpatients with chronic pancreatitis and chronic H. Pylori-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program // Modern directions of scientific research development. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Chicago, USA. 2022. Pp. 26-39.

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:** 50.

7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 50 (покращення раннього виявлення гастроудоденальних змін на тлі хронічного панкреатиту)

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 супутніми гастроудоденальними змінами

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення зовнішньосекреторної недостатності (α -еластаза)	36,5 %	38,0 %
Зменшення загальної кількості паталогічних ознак слизової оболонки	16,7 %	18,0 %

11. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»



О.І. Глазук

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
доцент І.В. Геруц

« 17 »

2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутніми гастроуденальними змінами із використанням синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну B5) і метилметіоніну (вітаміну U).

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 Махніцька І.В.

3. Джерело інформації: Махніцька, І. В., Бабінець, Л. С. (2023). Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із Н. Pylori-асоційованим хронічним гастритом та можливості його ефективної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 132–136. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507>

Babinets L.S., Makhnitcka I.V. Evaluation of morphological gastroduodenal changes out-patients with chronic pancreatitis and chronic H. Pylori-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program // Modern directions of scientific research development. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Chicago, USA. 2022. Pp. 26-39.

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 оптимізації комплексного лікування хронічного панкреатиту в коморбідності з гастроуденальними змінами.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
Буковинського державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

 Т.О. Гляшук

ДОДАТОК В.7



«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 супутніми гастродуоденальними змінами із використанням синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U).

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 Махніцька І.В.

3. **Джерело інформації:** Махніцька, І. В., Бабінець, Л. С. (2023). Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із *H. Pylori*-асоційованим хронічним гастритом та можливості його ефективної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 132–136. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507>

Babinets L.S., Makhnitcka I.V. Evaluation of morphological gastroduodenal changes outpatients with chronic pancreatitis and chronic *H. Pylori*-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program // Modern directions of scientific research development. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Chicago, USA. 2022. Pp. 26-39.

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 оптимізації комплексного лікування хронічного панкреатиту в коморбідності з гастродуоденальними змінами.

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.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "Тернопільська комунальна міська лікарня №2"

Левчук Р. Д.

2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутніми гастродуоденальними змінами із використанням синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U).
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 Махніцька І.В.
3. **Джерело інформації:** Махніцька, І. В., Бабінець, Л. С. (2023). Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із Н. Pylori-асоційованим хронічним гастритом та можливості його ефективної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 132–136. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507>
Babinets L.S., Makhnitcka I.V. Evaluation of morphological gastroduodenal changes outpatients with chronic pancreatitis and chronic H. Pylori-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program // Modern directions of scientific research development. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Chicago, USA. 2022. Pp. 26-39.
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:** 58.
7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 58 (покращення раннього виявлення гастродуоденальних змін на тлі хронічного панкреатиту)
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 супутніми гастродуоденальними змінами

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення зовнішньосекреторної недостатності (α -еластаза)	36,5 %	45,9 %
Зменшення загальної кількості паталогічних ознак слизової оболонки	16,7 %	36,8 %

11. **Зауваження, пропозиції:** немає.**Відповідальний за впровадження:**Завідувачка терапевтичного відділення №2
КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»

Л.І. Складанюк

ДОДАТОК В.9



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутніми гастродуоденальними змінами із використанням синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U).

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 Махніцька І.В.

3. Джерело інформації: Махніцька, І. В., Бабінець, Л. С. (2023). Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із *H. Pylori*-асоційованим хронічним гастритом та можливості його ефективної корекції. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 132–136. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507>

Babinets L.S., Makhnitcka I.V. Evaluation of morphological gastroduodenal changes out-patients with chronic pancreatitis and chronic *H. Pylori*-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program // *Modern directions of scientific research development. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference.* BoScience Publisher. Chicago, USA. 2022. Pp. 26-39.

4. Впроваджено: Хірургічне відділення № 1 КНП «Лікарня святого Мартина» Мукачівської міської ради Закарпатської області.

5. Термін впровадження: вересень 2022 року по лютий 2023 року.

6. Загальна кількість спостережень: 12.

7. Позитивні результати (кількість спостережень): 12 (покращення раннього виявлення гастродуоденальних змін на тлі хронічного панкреатиту)

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 супутніми гастродуоденальними змінами

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
Покращення зовнішньосекреторної недостатності (α -еластаза)	36,5 %	45,0 %
Зменшення загальної кількості паталогічних ознак слизової оболонки	16,7 %	36,7 %

11. Зауваження, пропозиції: немає.

Завідувач хірургічним відділенням
 №1 КНП «Лікарня святого Мартина»
 Мукачівської міської ради
 Закарпатської області
 Степан СІРЧАК

Відповідальний за впровадження _____

(підпис)

(П.І.Б.) _____

ДОДАТОК В.10

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Декан медичного факультету
 ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
 Проф. Олександр БОЛДЖАР
 (П.І.Б.)
 20__ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутніми гастродуоденальними змінами із використанням синергічної комбінації декспантенолу (провітаміну В5) і метилметіоніну (вітаміну U).

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 Махніцька І.В.

3. **Джерело інформації:** Махніцька, І. В., Бабінець, Л. С. (2023). Імунологічний статус хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із H. Pylori-асоційованим хронічним гастритом та можливості його ефективної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 132–136. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13507>

Babinets L.S., Makhnitcka I.V. Evaluation of morphological gastroduodenal changes outpatients with chronic pancreatitis and chronic H. Pylori-gastritis comorbidity under the influence of an optimized complex treatment program // Modern directions of scientific research development. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. BoScience Publisher. Chicago, USA. 2022. Pp. 26-39.

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 оптимізації комплексного лікування хронічного панкреатиту в коморбідності з гастродуоденальними змінами.

Відповідальний за впровадження:

доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
 медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський
 національний університет» МОН України,
 кандидат медичних наук, доцент



Валентина КОВАЛЬ