

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

САЛАМАДЗЕ ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.37:[616.441-008.61+616.37-002-036.12]-06-08(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
ПРИ ГПОТИРЕОЗІ У КОМОРБІДНОСТІ
ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ,
ОПТИМІЗАЦІЯ АМБУЛАТОРНОГО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ О. О. Саламадзе

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

Тернопіль – 2024

АНОТАЦІЯ

Саламадзе О. О. Особливості стану підшлункової залози при гіпотиреозі у коморбідності із хронічним панкреатитом, оптимізація амбулаторного ведення пацієнтів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 2024.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

Метою дослідження була оптимізація комплексного амбулаторного лікування гіпотиреозу (ГТ) у поєднанні із хронічним панкреатитом (ХП) на підставі встановлення клініко-патогенетичних особливостей коморбідного перебігу даних захворювань.

Для реалізації мети дослідження було обстежено 124 хворих на ГТ у коморбідності із ХП і 48 пацієнтів з ізольованим ХП. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю.

Пацієнти були обстежені за допомогою стандартизованих загальноклінічних (скарги, анамнез, дані об'єктивного обстеження), лабораторних (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, лейкоцитарна формула, ШОЕ, параметри копрограми), біохімічних (глюкоза, загальний білірубін, прямий та непрямий білірубін, загальний білок, АЛТ, АСТ, загальний холестерин (ЗХ) та інші параметри ліпідограми, середньомолекулярні пептиди із максимумом поглинання при довжинах хвиль 254 нм і 280 нм), імуноферментних (фекальна α -еластаза, панкреатична α -амілаза, трипсин, фосфоліпаза А, ліпаза, вміст імунореактивний інсулін, глікозильований гемоглобін, тиреотропний гормон (ТТГ), тироксин (Т4), цитокіни (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)), бактеріологічних (параметри мікробіоценозу товстої кишки), інструментальних (УЗД підшлункової залози (ПЗ) і щитоподібної залози (ЩЗ)), соціологічних (анкетування за міжнародними опитувальниками

якості життя (ЯЖ) SF-36 і гастроентерологічного хворого GSRS; визначення індексів TNF α /IL-4, IL-1 β /IL-4, IL-2/IL-4, IL-6/IL-4) та статистичних методів.

Верифікацію діагнозу Гт проводили за протоколом Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association із кодуванням діагнозу за МКХ-10. Діагноз ХП встановили згідно із Наказами МОЗ від 10.09.2014 № 638 і від 12.07.2023 № 1266 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хронічний панкреатит МОЗ України». Отримані дані статистично опрацьовані за допомогою програм «Microsoft Excel» та «Statistica – 10.0».

За результатами проведеного дослідження встановлено такі особливості клінічного перебігу коморбідності Гт з ХП стосовно пацієнтів з ізольованим ХП: вища інтенсивність болю – на 13,6 %, менше нападаподібного болю – на 16,1 %, менша дієвість спазмолітиків і ферментів – на 12,5 %, а добового голодування – на 9,7 %, диспепсичний синдром (із наступними особливостями: на 10,9 % більше зниження апетиту, на 28,1 % – закріпів, на 24,5 % – печії, метеоризму – на 15,0 %, нудоти – на 9,3 %), значне зниження працездатності – на 18,8 %, збільшення загальної втоми – на 15,2 %, денної сонливості – на 16,7 % ($p < 0,05$).

При коморбідності Гт і ХП констатовано наявність тяжкого ураження ПЗ, ніж при ізольованому ХП (екзокринну недостатність ПЗ на рівні тяжкого ступеня за вмістом фекальної α -еластази ((94,63 \pm 4,19) мкг/г стосовно середньо-легкого ступеня (150,21 \pm 3,45) мкг/г відповідно), а також за вищим рівнем сумарного балу копрограми ((12,58 \pm 0,18) бала проти (7,43 \pm 0,22) бала), за сумарним бальним УЗ-показником ((6,7 \pm 0,7) бала проти (4,6 \pm 0,7) бала відповідно, $p < 0,05$).

Встановили, що наявність Гт у хворих на ХП порівняно з такими з ізольованим ХП суттєво посилювала прозапальну активацію ПЗ із незначним, але достовірним відхиленням ферментів ПЗ у кров (за вищими вмістами у

крові трипсину – в 1,31 раза, фосфоліпази А – в 1,22 раза та ліпази – на 29,0 % стосовно параметрів при ізольованому ХП), із вищим рівнем ендотоксикозу (за вмістом середніх молекул на 41,0 %, $p < 0,001$), із вищими вмістами прозапальних цитокінів (TNF α – на 28,0 %, IL-1 β – на 24,4 %, IL-2 – на 27,3 %, однак нижчими вмістами протизапального IL-4 – на 28,0 % і прозапального IL-6 – на 22,0 %), із атеросклеротичними розладами ліпідного обміну (вищі вмісти ЗХ у 1,2 раза, тригліцеридів (ТГ) – в 1,3 раза, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) – на 11,0 %, КА – на 31,0 %, зниження показника ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) – на 19,6 %, ($p < 0,05$). Активація цитокінів при коморбідності Гт і ХП відбувалась менш значимо, із виснаженням захисних резервів стосовно ізольованого ХП. Цитокіновий дисбаланс, ендотоксикоз та атеросклеротичний ліпідний дисбаланс можна розглядати як можливі механізми функціональної недостатності органів – ЩЗ і ПЗ.

Провівши бактеріологічне дослідження копрокультури, констатували більш значні прояви дисбіозу товстої кишки (ДБК) при коморбідності Гт з ХП стосовно ізольованого ХП: меншу у 8,9 раза кількість *Bifidobacterium bifidum*, у 10,7 раза – *Lactobacillus*, на 10,7 % – *E.coli*, більшу кількість *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями – у 8,5 раза, *Staphylococcus aureus* – в 15,4 раза, *Candida albicans* – у 8,4 раза, гемолітичних *E. coli* – у 2,4 раза, умовнопатогенних паличок і коків – у 11,6 раза ($p < 0,05$).

У ході дослідження встановили, що підвищення вмісту ТТГ і зниження Т4 при коморбідності Гт з ХП призводила до посилення екскреторної недостатності ПЗ (за виявленням достовірних кореляційних зв'язків ($p < 0,05$) між ТТГ і фекальною α -еластазою ($r = -0,619$), між Т4 і фекальною α -еластазою ($r = 0,650$), а також між ТТГ і сумарним бальним показником копрограми ($r = 0,344$) і між Т4 і сумарним бальним показником копрограми ($r = -0,676$), а також до негативного впливу на ендокринну функцію ПЗ (за виявленням достовірних зв'язків між ТТГ і глікозильованим гемоглобіном ($r = 0,657$), Т4 і глікозильованим гемоглобіном ($r = -0,401$), а також між ТТГ і

імунореактивним інсуліном ($r = -0,407$), між Т4 та імунореактивним інсуліном ($r = 0,594$), що довело достовірну тенденцію при Гт на тлі ХП до формування інсулінорезистентності та ЦД 2 типу. Встановлено достовірно нижчий рівень ЯЖ пацієнтів із коморбідним перебігом Гт і ХП стосовно такої при ізольованому ХП за сумарним психічним компонентом SF-36 на 29,5 % і за фізичним – на 45,3 % ($p < 0,05$), а також за сумарним балом опитувальника GSRС – на 20,28 % ($p < 0,05$) із більшою значимістю різниць шкал синдромів закрепи та рефлюксу.

Хворі на Гт у поєднанні з ХП залежно від програм лікування були розподілені на три групи. Перша група (38 осіб) отримувала протокольне лікування (ПЛ) Гт та ХП, що включало левотироксин згідно із гормональною недостатністю ЩЗ, діету, ферментний препарат чистого панкреатину згідно із рівнем екзокринної недостатності ПЗ, за вимогою – інгібітор протонної помпи, спазмолітик та/або прокінетик. Друга група (42 осіб) додатково до комплексного ПЛ отримувала препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) у дозі 300 мг по 1 капсулі на добу протягом 14 днів. Третя група (44 пацієнта) отримувала комплекс, аналогічний другій групі, із включенням засобу синбіотичної дії (Лактімак Форте) по 1 капсулі 1 раз на добу 14 днів.

Доведено доцільність додаткового застосування препарату α -ліпоєвої кислоти до протокового лікування, оскільки це сприяло достовірному вищому покращенню клінічних симптомів у порівнянні із ПЛ (зниження абдомінального болю на 21,0 %, метеоризму – на 18,0 %, загальної слабкості – на 22,0 %, денної сонливості – на 23,0 %), зменшенню екзокринної недостатності ПЗ за збільшенням фекальної α -еластази на 6,3 %, зниженню активності запалення за станом ферментів ПЗ (панкреатичної α -амілази – на 3,0 %, трипсина – на 17,0 %) і цитокінових маркерів (TNF α – на 7,3 %, IL-1 β – на 8,1 %, IL-6 – на 3,0 %, $p < 0,01$), зниженню ендотоксикозу (зменшення вмісту СМ – на 37,2 %), дисліпідних порушень (зниження загального холестерину (ЗХ) на 15,4 %, ТГ – на 12,0 %), кращій корекції дисбіозу товстої кишки (збільшення *Bifidobacterium bifidum* – в 20,4 раза, *Lactobacillus* – в 17,0

разів, зменшення загального числа *E.coli* – в 1,5 раза, $p<0,05$), що призвело до суттєвого покращення параметрів якості життя пацієнтів з коморбідністю Гт і ХП стосовно результативності ПЛ (за фізичним і психічним компонентом опитувальника SF-36 відповідно на 7,85 % і 10,4 % за сумарним балом опитувальника GSRS – на 23,0 %, $p<0,05$).

Проведене дослідження дозволило встановити вищий рівень ефективності додаткового включення симбіотику (Лактімак Форте) до лікування пацієнтів із коморбідністю Гт із ХП ПЛ+препарат α -ліпоєвої кислоти за кращою дієвістю на клінічний перебіг (зменшення абдомінального болю на 53,0 %, метеоризму – на 39,3 %, загальної слабкості – на 54,2 %, денної сонливості – в 2,2 раза стосовно аналогічних результатів ПЛ із додатковим включенням лише препарату α -ліпоєвої кислоти), за кращою корекцією екзокринної функції ПЗ до рівня нормалізації (збільшення фекальної α -еластази на 27,0 %), прозапального викиду ферментів ПЗ в кров (більш значне зниження панкреатичної α -амілази – на 10,2 %, трипсина – на 32,0 %), ендокринної функції ПЗ (зниження імунореактивного інсуліну – на 13,0 %, глікозильованого гемоглобіну – на 9,4 %, ліпідного обміну (зменшення ЗХ на 21,0 %, ТГ – на 30,0 %, проявів ДБК (більш значне збільшення *Bifidobacterium bifidum* – у 107 разів, *Lactobacillus* – у 175 разів, зменшення загального числа *E. coli* – у 16 разів ($p<0,001$), а також зниження вмістів цитокінів та ендотоксинів (TNF α – на 29,0 %, IL-1 β – на 22,0 %, IL-2 – на 31,0 %, IL-4 – на 7,0 %, вмісту середніх молекули (СМ) – на 69,0 %, $p<0,05$), що призвело вищого рівня покращення якості життя за фізичним (на 17,5 %) і психічним компонентом (на 12,4 %) опитувальника SF-36, а також сумарним балом GSRS – на 32,30 %, $p<0,05$).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено особливості клінічного перебігу коморбідності Гт із ХП. Поглиблено і доповнено дані щодо обтяжувального впливу супутнього Гт на параметри екзокринної та ендокринної функцій ПЗ, ліпідного метаболізму, ендотоксикозу і якості життя за опитувальниками SF-36 і GSRS. Вперше доведено співвідношення

взаємних ускладнень недостатності ЩЗ (за вмістами ТТГ і Т4) із ферментативним спектром ПЗ (за вмістами фекальної α -еластази, панкреатичної α -амілази, трипсину, фосфоліпази А і ліпази) та порушенням ендокринної функції ПЗ (за вмістами імунореактивного інсуліну і глікозильованого гемоглобіну). Вперше встановлено ускладнювальний вплив коморбідності Гт і ХП на мікробіоценоз товстої кишки із формуванням і поглибленням ДБК. Вперше проаналізовано при даній коморбідній патології цитокіновий профіль із співвідношеннями про- і протизапальних цитокінів і встановлено нижчий рівень їхньої активації при коморбідності із виснаженням захисних резервів стосовно ізольованого ХП. Констатовано, що цитокіновий дисбаланс, ендотоксикоз та атеросклеротичний ліпідний дисбаланс є спільними механізмами формування і поглиблення функціональної недостатності ЩЗ і ПЗ.

Вперше доведено доцільність додаткового включення α -ліпоєвої кислоти до протокового лікування пацієнтів із поєднанням Гт і ХП, оскільки сприяло елімінації клінічних симптомів, зменшенню екзокринної недостатності ПЗ, зниженню активності запалення за станом ферментів ПЗ і цитокінів, ендотоксинів і дисліпідних порушень, кращій корекції ДБК, більш значному покращенню параметрів ЯЖ пацієнтів стосовно результативності ПЛ. Вперше запропоновано і науково обґрунтовано додаткове включення симбіотика (Лактімак Форте) до протокового лікування пацієнтів із препаратом α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) за кращою дієвістю на клінічний перебіг, корекцію екзокринної функції ПЗ до рівня нормалізації фекальної α -еластази, більш суттєвим зниженням прозапального викиду ферментів ПЗ в кров, вмістів цитокінів та ендотоксинів, глікозильованого гемоглобіну, атерогенних параметрів ліпідограми, за елімінацією ДБК, за вищим рівнем покращення ЯЖ за опитувальниками SF-36 і GSRS.

Практичне значення одержаних результатів. З метою більш якісної оцінки стану і динаміки лікування при Гт і ХП рекомендовано включення до плану діагностики і після лікування визначення параметрів функціонального

стану ПЗ, мікробіоценозу товстої кишки, цитокінового і ліпідного профілів, тестування за міжнародними шкалами ЯЖ SF-36 і GSRS. Запропоновано і доведено доцільність використання додатково до комплексного протокольного лікування пацієнтів із Гт у поєднанні з ХП препарату α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) у дозі 300 мг по 1 капсулі на добу протягом 14 днів з метою покращення ефективності корекції клінічних симптомів, функціональної недостатності ПЗ, зменшення запалення, покращення ліпідного статусу і якості життя. Запропоновано і науково обґрунтовано для підсилення ефективності наведеного вище комплексного лікування пацієнтів із коморбідністю Гт і ХП включати синбіотик (Лактімак Форте) по 1 капсулі 1 раз на добу 14 днів з метою нормалізації дисбіозу товстої кишки, зменшення нутритивних розладів і покращення якості життя.

Ключові слова: гіпотиреоз, хронічний панкреатит, підшлункова залоза, щитоподібна залоза, аутоімунний тиреоїдит, протокольне лікування, α -ліпоєва кислота, синбіотик, цитокіни, ліпідограма, копрограма, шлунково-кишковий тракт, середні молекули, опитувальники SF-36 і GSRS.

ANNOTATION

Salamadze O. O. Features of the pancreatic gland state in hypothyroidism comorbid with chronic pancreatitis, optimization of outpatient management of patients. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine" (22 "Healthcare"). – I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2024.

I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The aim of the study was to optimize the comprehensive outpatient treatment of hypothyroidism (Ht) comorbid with chronic pancreatitis (CP) based

on the identification of clinical and pathogenetic features of the comorbid course of these diseases.

To achieve the research goal, 124 patients with Ht comorbid with CP and 48 patients with isolated CP were examined. A control group comprised 20 practically healthy individuals matched for age and gender.

Patients were examined using standardized general clinical methods (complaints, medical history, objective examination data), laboratory tests (erythrocytes, hemoglobin, leukocytes, leukocyte formula, ESR, coprogram parameters), biochemical tests (glucose, total bilirubin, direct and indirect bilirubin, total protein, ALT, AST, total cholesterol and other lipid profile parameters, middle molecular weight peptides with maximum absorption at wavelengths of 254 nm and 280 nm), immunoenzymatic tests (fecal α -elastase, pancreatic α -amylase, trypsin, phospholipase A, lipase, insulin immunoreactive content, glycosylated hemoglobin, thyrotropin (TSH), thyroxine (T4), cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)), bacteriological tests (parameters of the large intestine microbiocenosis), instrumental tests (ultrasound of the pancreas and thyroid gland (TG)), sociological tests (questionnaires using international quality of life (QoL) SF-36 and gastroenterological patient GSRS; determination of TNF α /IL-4, IL-1 β /IL-4, IL-2/IL-4, IL-6/IL-4 indices), and statistical methods.

The diagnosis of Ht was verified according to the protocol "Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association" with diagnosis coding according to ICD-10. The diagnosis of CP was established in accordance with the Orders of the Ministry of Health dated 10.09.2014 No. 638 and dated 12.07.2023 No. 1266 "Unified Clinical Protocol of Primary, Secondary (Specialized) Medical Care and Medical Rehabilitation of Chronic Pancreatitis of the Ministry of Health of Ukraine". The obtained data were statistically processed using "Microsoft Excel" and "Statistica – 10.0" programs.

Based on the results of the conducted study, the following clinical course features of Ht comorbid with CP were identified in comparison to patients with

isolated CP: higher intensity of pain by 13.6 %, less episodic pain by 16.1 %, less efficacy of spasmolytics and enzymes by 12.5 %, and nocturnal fasting by 9.7 %. Additionally, dyspeptic syndrome was observed with the following characteristics: decreased appetite by 10.9 %, constipation by 28.1 %, diarrhea by 24.5 %, flatulence by 15.0 %, and nausea by 9.3 % ($p < 0.05$). There was a significant decrease in work capacity by 18.8 %, increased overall fatigue by 15.2 %, and daytime sleepiness by 16.7 % ($p < 0.05$).

In cases of comorbidity of Ht and CP, a more severe pancreatic impairment was noted compared to isolated CP, including exocrine pancreatic insufficiency at a severe level based on fecal α -elastase content ($94.63 \pm 4.19 \mu\text{g/g}$ compared to moderate-severe level (150.21 ± 3.45) $\mu\text{g/g}$ respectively) and a higher total coprogram score ((12.58 ± 0.18) vs (7.43 ± 0.22) score), as well as a higher total ultrasound score ((6.7 ± 0.7) vs (4.6 ± 0.7) score) respectively, ($p < 0.05$).

It was found that the presence of Ht in patients with CP significantly intensified the pro-inflammatory activation of the pancreas with slight but significant deviations in pancreatic enzymes in the blood (higher levels of trypsin by 1.31 times, phospholipase A by 1.22 times, and lipase by 29.0 % compared to parameters in isolated CP), with higher endotoxemia levels (by 41.0 % in terms of middle molecules, $p < 0.001$), higher levels of pro-inflammatory cytokines (TNF α by 28.0 %, IL-1 β by 24.4 %, IL-2 by 27.3 %, but lower levels of anti-inflammatory IL-4 by 28.0 % and pro-inflammatory IL-6 by 22.0 %), and with atherosclerotic lipid metabolism disorders (higher levels of TC by 1.2 times, TG by 1.3 times, LDL-C by 11.0 %, KA by 31.0 %, decreased HDL-C by 19.6 %, $p < 0.05$).

The activation of cytokines in comorbidity of Ht and CP occurred less significantly, with depletion of protective reserves compared to isolated CP. Cytokine imbalance, endotoxemia, and atherosclerotic lipid imbalance can be considered possible mechanisms of functional insufficiency of the thyroid and pancreatic glands.

Bacteriological examination of coproculture revealed more significant manifestations of dysbiosis in comorbidity of Ht with CP compared to isolated CP: a decrease by 8.9 times in the number of *Bifidobacterium bifidum*, by 10.7 times in *Lactobacillus*, by 10.7 % in *E. coli*, an increase in *E. coli* with altered enzymatic properties by 8.5 times, *Staphylococcus aureus* by 15.4 times, *Candida albicans* by 8.4 times, hemolytic *E. coli* by 2.4 times, and conditional pathogenic rods and cocci by 11.6 times ($p < 0.05$).

During the study, it was found that an increase in TSH and a decrease in T4 in comorbidity of Ht with CP led to exacerbation of excretory pancreatic insufficiency (based on significant correlation links ($p < 0.05$) between TSH and fecal α -elastase ($r = -0.619$), between T4 and fecal α -elastase ($r = 0.650$), as well as between TSH and total coprogram score ($r = 0.344$) and between T4 and total coprogram score ($r = -0.676$)), and to a negative impact on pancreatic endocrine function (based on significant correlations between TSH and glycosylated hemoglobin ($r = 0.657$), T4 and glycosylated hemoglobin ($r = -0.401$), as well as between TSH and immunoreactive insulin ($r = -0.407$), between T4 and immunoreactive insulin ($r = 0.594$), which proved a significant trend in Ht comorbidity with CP towards insulin resistance and type 2 DM. A significantly lower level of quality of life (QoL) was established in patients with comorbid Ht and CP compared to those with isolated CP, with a decrease in the overall mental component of SF-36 by 29.5 % and the physical component by 45.3 % ($p < 0.05$), as well as in the overall GSR score by 20.28 % ($p < 0.05$), with greater significance of differences in the scales of constipation and reflux syndromes.

Patients with Ht in combination with CP were divided into three groups depending on the treatment programs. The first group (38 individuals) received standard treatment (ST) for Ht and CP, including levothyroxine according to thyroid hormone deficiency, diet, pancreatic enzyme replacement therapy with pure pancreatin according to the level of exocrine pancreatic insufficiency, as needed – proton pump inhibitor, spasmolytics, and/or prokinetics. The second

group (42 individuals), in addition to comprehensive ST, received alpha-lipoic acid preparation (Dialipon) at a dose of 300 mg per capsule once daily for 14 days. The third group (44 patients) received a complex treatment similar to the second group, including a synbiotic agent (Lactimac Forte) at a dose of 1 capsule once daily for 14 days.

The feasibility of additional administration of alpha-lipoic acid to standard treatment was demonstrated as it significantly improved clinical symptoms (reduction in abdominal pain by 21.0 %, flatulence by 18.0 %, general weakness by 22.0 %, daytime sleepiness by 23.0 %), reduced exocrine pancreatic insufficiency by increasing fecal α -elastase by 6.3 %, decreased inflammation activity by the state of pancreatic enzymes (pancreatic α -amylase by 3.0 %, trypsin by 17.0 %), and cytokine markers (TNF α by 7.3 %, IL-1 β by 8.1 %, IL-6 by 3.0 %, $p < 0.01$), reduced endotoxemia (decreased middle molecules by 37.2 %), dyslipidemic disorders (decreased TC by 15.4 %, TG by 12.0 %), better correction of intestinal dysbiosis (increased *Bifidobacterium bifidum* by 20.4 times, *Lactobacillus* by 17.0 times, decreased total number of *E. coli* by 1.5 times, $p < 0.05$), resulting in more significant improvement in QoL parameters for patients with comorbid Ht and CP compared to the effectiveness of ST alone (physical and mental components of SF-36 by 7.85 % and 10.4 %, respectively, and overall GSRS score by 23.0 %, $p < 0.05$).

The scientific novelty of the obtained results lies in several key findings. Firstly, for the first time, the peculiarities of the clinical course of comorbidity between Ht and CP were identified. Secondly, data regarding the aggravating effect of concomitant Ht on the parameters of exocrine and endocrine pancreatic function, lipid metabolism, endotoxemia, and quality of life according to SF-36 and GSRS questionnaires were deepened and supplemented. Thirdly, the mutual aggravation of thyroid insufficiency (as indicated by TSH and T4 levels) with the enzymatic spectrum of pancreatic secretion (as indicated by levels of fecal α -elastase, pancreatic α -amylase, trypsin, phospholipase A, and lipase) and the disturbance of pancreatic endocrine function (as indicated by levels of

immunoreactive insulin and glycated hemoglobin) were demonstrated for the first time. Additionally, the complicating effect of comorbidity between Ht and CP on the intestinal microbiota with the formation and exacerbation of dysbiosis was established for the first time. Furthermore, the cytokine profile in this comorbid pathology, with ratios of pro- and anti-inflammatory cytokines, was analyzed for the first time, revealing a lower level of their activation during comorbidity associated with depletion of defensive reserves compared to isolated CP. It was also noted that cytokine imbalance, endotoxemia, and atherosclerotic lipid imbalance are mechanisms for the formation and exacerbation of functional insufficiency of both thyroid and pancreatic glands.

The practical significance of the obtained results lies in the recommendation for a more qualitative assessment of the condition and treatment dynamics in Ht and CP, including the determination of parameters of pancreatic functional state, intestinal microbiota, cytokine and lipid profiles, and testing using international QoL scales SF-36 and GSRS. It is recommended and substantiated for the first time to use alpha-lipoic acid (Dialipon) at a dose of 300 mg per capsule once daily for 14 days as an additional component to comprehensive standard treatment of patients with comorbid Ht and CP, aiming to improve the effectiveness of symptom correction, pancreatic functional insufficiency, inflammation reduction, lipid status, and quality of life. Moreover, for enhancing the effectiveness of the aforementioned comprehensive treatment in patients with comorbidity between Ht and CP, the inclusion of a synbiotic (Lactimac Forte) at a dose of 1 capsule once daily for 14 days is proposed and scientifically justified, aiming to normalize intestinal dysbiosis, reduce nutritional disorders, and improve quality of life.

Keywords: hypothyroidism, chronic pancreatitis, pancreas, thyroid gland, autoimmune thyroiditis, protocol treatment, alpha-lipoic acid, synbiotic, cytokines, lipid profile, coprogram, gastrointestinal tract, average molecules, SF-36 and GSRS questionnaires.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Саламадзе, О. О., & Бабінець, Л. С. (2022). Кореляційні взаємовпливи дисліпідних і дисгормональних порушень у хворих на гіпотиреоз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 159-162. doi:10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13510. (Саламадзе О. О. – обстеження і лікування пацієнтів, аналіз і узагальнення отриманих результатів, статистична обробка даних, написання статті; Бабінець Л. С. – консультування щодо формування мети і завдань дослідження, допомога у формулюванні висновків)

2. Саламадзе, О. О., & Бабінець, Л. С. (2023). Оцінка якості життя пацієнтів із коморбідністю гіпотиреозу і хронічного панкреатиту. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (1), 57-59. doi:10.30841/2786-720x.1.2023.277484. (**SCOPUS**) (Саламадзе О. О. – обстеження і лікування пацієнтів, аналіз і узагальнення отриманих результатів, статистична обробка даних, написання статті; Бабінець Л. С. – консультування щодо формування мети і завдань дослідження, допомога у формулюванні висновків)

3. Salamadze, O., Babinets, L., Havrish, O., Frolova, I., & Salamadze, T. (2023). Clinical signs and quality of life analysis in the patients with hypothyreosis and chronic pancreatitis. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 51(3), 255-259. doi:10.36740/Merkur202303112. (**SCOPUS**) (Саламадзе О. – обстеження і лікування пацієнтів, аналіз і узагальнення отриманих результатів, статистична обробка даних, написання статті; Бабінець Л. – консультування щодо формування мети і завдань дослідження, допомога у формулюванні висновків; Гавриш О. – консультування щодо концепції та дизайну роботи; Фролова І. – консультування щодо концепції та дизайну роботи. Саламадзе Т. – консультування щодо концепції роботи і рідатування тексту статті)

4. Саламадзе, О. О., & Бабінець, Л. С. (2023). Порівняльний аналіз ефективності програм комплексної корекції мікробіоценозу товстої кишки пацієнтів із гіпотиреозом на тлі хронічного панкреатиту. *Інфекційні хвороби*, (2), 26-31. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2023.277484>. (Саламадзе О. О. – обстеження і лікування пацієнтів, аналіз і узагальнення отриманих результатів, статистична обробка даних, написання статті; Бабінець Л. С. – консультування щодо формування мети і завдань дослідження, допомога у формулюванні висновків)

5. Саламадзе, О. О., & Бабінець, Л. С. (2023). Аналіз дієвості комбінації препарату α -ліпоєвої кислоти і синбіотика у протокольній терапії гіпотиреозу у поєднанні з хронічним панкреатитом. *Український терапевтичний журнал*, (3), 32-36. doi:0.30978/UTJ2023-3-32. (SCOPUS) (Саламадзе О. О. – обстеження і лікування пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, статистична обробка даних, написання статті; Бабінець Л. С. – консультування щодо формування мети і завдань дослідження, допомога у формулюванні висновків)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Salamadze, O., & Babinets, L. (2023). Lipid and hormonal disorders correlation at patients with hypothyroidism. Тези 84-го Всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю), присвяченого 93-й річниці Донецького національного медичного університету та 93-й річниці студентського наукового товариства імені професора М.Д. Довгялло, О. Salamadze & L. Babinets (с. 11–12). 13-14 квітня 2023, Лиман, Україна. (Саламадзе О. – обстеження і лікування пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, статистична обробка даних, написання тез; Бабінець Л. – консультування щодо формування мети і завдань дослідження)

7. Саламадзе, О. & Бабінець, Л. Ефективність комплексної терапії на функціональний стан підшлункової та щитоподібної залоз при гіпотиреозі у поєднанні з хронічним панкреатитом. Тези підсумкової LXVI науково-

практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». О. Саламадзе & Л. Бабінець (с. 29–30). 16-17 червня, 2023, Тернопіль, Україна. *(Саламадзе О. – обстеження і лікування пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, статистична обробка даних, написання тез; Бабінець Л. – консультування щодо формування мети і завдань дослідження)*

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів і термінів.....	19
Вступ	21
Розділ 1 Сучасні уявлення про гіпотиреоз та хронічний панкреатит, основні стратегії фармакологічної корекції (огляд літератури)	28
1.1 Сучасний стан проблеми гіпотиреозу	28
1.2 Хронічний панкреатит та коморбідні стани.....	33
1.3 Загальні підходи до лікування гіпотиреозу та хворих на хронічний панкреатит.....	39
1.4 Роль пробіотиків у сучасному лікуванні дисбіозу	50
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	57
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих	57
2.2 Методи дослідження, які використовувалися	65
Розділ 3 Особливості клініко-лабораторного перебігу гіпотиреозу у коморбідності із хронічним панкреатитом.....	73
3.1 Клінічна характеристика хворих	73
3.2 Результати дослідження функціонального стану підшлункової залози у обстежених хворих	83
3.3 Результати сонографії підшлункової залози пацієнтів із хронічним панкреатитом груп порівняння в залежності від наявного гіпотиреозу	86
3.4 Ліпідний профіль у хворих на хронічний панкреатит в залежності від наявності гіпотиреозу.....	89
3.5 Копрологічні та мікробіологічні показники у хворих на гіпотиреоз у коморбідності із хронічним панкреатитом.....	91
3.6 Цитокіновий профіль у пацієнтів із гіпотиреозом сполученим із хронічним панкреатитом	94

3.7 Параметри ендотоксикозу у хворих із гіпотиреозом та хронічним панкреатитом	101
3.8 Взаємозв'язки параметрів функціонального стану щитоподібної та підшлункової залоз при коморбідності гіпотиреозу і хронічного панкреатиту.....	102
Розділ 4 Показники якості життя у хворих на гіпотиреоз у коморбідності з хронічним панкреатитом та на ізольований хронічний панкреатит.....	116
4.1 Оцінка якості життя у хворих на гіпотиреоз у коморбідності з хронічним панкреатитом.....	116
4.2 Порівняльний аналіз параметрів якості життя у пацієнтів з ізольованим хронічним панкреатитом та на гіпотиреоз коморбідним із хронічним панкреатитом на основі опитувальника GSRs.....	120
Розділ 5 Ефективність різних схем лікування на гіпотиреоз у коморбідності із хронічним панкреатитом	128
Висновки	172
Практичні рекомендації	176
Список використаних джерел.....	177
Додатки	210

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І ТЕРМІНІВ

- ГТГ – гіпертригліцеридемія;
Гт – гіпотиреоз;
ДБК – дисбіоз кишечника;
ЗХ – загальний холестерин;
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності;
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності;
ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності;
Лт – левотироксин;
ПЗ – підшлункова залоза;
ПЛ – протокольне лікування;
СМ – середні молекули;
ССЗ – серцево-судинні захворювання;
Т3 – трийодтиронін;
Т4 – тетраіодтиронін або тироксин;
ТГ – тригліцериди;
ТТГ – тиреотропний гормон;
ТХ – тиреоїдит Хашимото;
ЦД – цукровий діабет;
F (free, вільний) – FT3 і FT4;
HbA1c – глікозильований гемоглобін;
ХП – хронічний панкреатит;
ЩЗ – щитоподібна залоза;
ЯЖ – якість життя;
AP (abdominal pain) – абдомінальний біль;
BP (bodily pain) – інтенсивність болю;
CS (constipation syndrome) – синдром закрепи;
DS (diarrheal syndrome) – діарейний синдром;

GSRS – опитувальник Gastrointestinal Symptom Rating Scale;
IS (irritable-bowel syndrome) – диспепсичний синдром;
GH (general health) – життєва активність;
MH (mental health) – психологічне здоров'я;
RE (role-emotional) – рольове емоційне функціонування;
PF (physical functioning) – фізичне функціонування;
RP (role physical) – рольове фізичне функціонування;
RS (reflux syndrome) – рефлюкс-синдром;
SF (social functioning) – соціальне функціонування;
SF-36 – опитувальник Short Form-36;
TgAb – антитіла до тиреоглобуліну;
ТРОАб – антитіла до мікросомальних/антитиреоїдних пероксидаз;
VT (vitality) – життєва активність.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними World Health Organization, серед ендокринних порушень захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) посідають друге місце після цукрового діабету (ЦД). На сьогодні патологією ЩЗ страждає понад 200 млн людей у світі [217]. Гіпотиреоз (Гт) або недостатня функція ЩЗ є одним із найпоширеніших ендокринних захворювань сьогодення [6, 14, 20, 37, 40]. Так, за сучасними статистичними даними, поширеність Гт в загальній популяції коливається біля 3-7 % [54, 131].

Серед супутніх захворювань, значною мірою пов'язаних з Гт, багато захворювань базується на спільних чинниках патогенезу або генетичної схильності. Клінічний досвід показує, що Гт часто сполучається з хворобами дигестивної системи, в тому числі з хронічним панкреатитом (ХП). ХП визначається як прогресуючий запальний процес підшлункової залози (ПЗ), ініційований множинними етіологічними факторами, що призводить до незворотних порушень її внутрішньої та зовнішньої секреторних функцій. Відповідно до статистичних даних, дана патологія займає від 5,1 до 9,0 % в структурі захворюваності на органи травлення та ранжирується на третьому місці серед гастроентерологічних захворювань. Підвищення частоти випадків ХП може бути пов'язано з вдосконаленням методів діагностики, а також з підвищенням впливу адверсних екологічних факторів, медикаментозного втручання, консумацією алкогольних напоїв, деградацією харчових звичок та соціально-економічними проблемами.

Сполучення хронічної ендокринної та дигестивної патологій призводить до серйозних соціально-економічних наслідків, обумовлених зростаючими витратами на медичну допомогу, соціальне підтримання, пов'язаними з втратою робочої здатності, інвалідністю та підвищеною смертністю. Більше того, спільне ураження шлунково-кишкового тракту та

ЩЗ часто має неблагоприємний прогноз для відновлення, завдяки ускладненому підходу до лікування.

Отже, розуміння взаємозв'язку між Гт та ХП має важливе значення для розробки ефективних методів лікування обох патологічних станів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом міжкафедральної 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», № державної реєстрації 0118U000361. Авторка є співвиконавицею цієї теми.

Мета дослідження: оптимізація програми комплексного лікування амбулаторних пацієнтів із коморбідністю гіпотиреозу і хронічним панкреатитом на підставі вивчення функціонального стану підшлункової залози і клініко-патогенетичних особливостей поєданого перебігу даних захворювань.

Завдання дослідження:

1. Оцінити вплив супутнього гіпотиреозу на клінічний перебіг ХП.
2. Дослідити вплив Гт на показники ендокринної та екзокринної функції ПЗ (фекальної α -еластази, панкреатична α -амілази, трипсину крові, фосфоліпази А, ліпази крові, параметрів копрограми) у хворих на Гт, сполучений з ХП.
3. Провести аналіз ліпідного профілю при поєданому перебігу Гт із ХП.
4. Вивчити параметри мікробіоценозу товстої кишки у хворих із коморбідністю Гт і ХП.
5. Проаналізувати стан показників цитокінового профілю в осіб з коморбідністю Гт і ХП
6. Оцінити вираженість синдрому ендотоксикозу (вміст середніх молекул) при коморбідному перебігу Гт та ХП.

7. Визначити вплив супутнього Гт у хворих з ХП на якість життя (ЯЖ) (за допомогою опитувальників SF-36 та GSRs).

8. Розробити та науково обґрунтувати комплексні програми лікування пацієнтів із поєднаним перебігом Гт і ХП із включенням препарату α -ліпоєвої кислоти та синбіотика на підставі динаміки досліджуваних параметрів.

Об'єкт дослідження: 20 практично здорових осіб, 124 хворих на Гт, сполучений з ХП, 48 пацієнтів з ізольованим ХП.

Предмет дослідження: клінічні показники, сонографічні дані особливості екзокринної функції ПЗ (рівень α -еластази, панкреатичної α -амілази, трипсину, фосфоліпази А, ліпази, показники копрограми) та ендокринної функції ПЗ (вміст імунореактивного інсуліну та глікозильованого гемоглобіну), особливості сонографічних змін (сонографічне дослідження стану ПЗ), показники ліпідного метаболізму (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), мікробіоценоз товстої кишки, цитокіни (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6), індекси, що характеризують співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів (TNF α /IL-4, IL-1 β /IL-4, IL-2/IL-4, IL-6/IL-4), рівень “середніх молекул” (СМ), показники ЯЖ у хворих на Гт у коморбідності із ХП.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, біохімічні (ЗХ, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, рівень СМ), копрограма, мікробіологічні (показники мікробіоценозу), імунологічні (фекальна α -еластаза, трийодтиронін, вільний тироксин, вільний трийодтиронін, панкреатична α -амілаза, трипсин, фосфоліпаза А, ліпаза, цитокіни), інструментальні (сонографія ПЗ та ЩЗ), опитувальник SF-36, опитувальник GSRs, результати лікування з використанням α -ліпоєвої кислоти та синбіотика, статистичні (для обробки одержаних даних).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше було встановлено клінічні особливості коморбідної патології ЩЗ та ПЗ у вигляді Гт, сполученого з ХП. Доповнено наукові дані щодо патофізіологічного впливу коморбідного Гт у хворих з ХП на показники екзокринної та ендокринної функції ПЗ, ліпідного метаболізму, мікробіоценозу товстої кишки, показників цитокінового профілю, показників ендотоксикозу, ЯЖ тощо. Вперше було виявлено, що коморбідність гіпотиреозу та хронічного панкреатиту має ускладнювальний вплив на мікробіоценоз товстої кишки, що призводить до формування та заглиблення дисбіотичного стану. Також вперше був проаналізований цитокіновий профіль при даній коморбідній патології, включаючи відношення про- та протизапальних цитокінів, і встановлено знижений рівень їх активації при коморбідності, що супроводжується виснаженням захисних резервів в порівнянні з випадками ізольованого хронічного панкреатиту. Було визначено, що цитокіновий дисбаланс, ендотоксикоз та атеросклеротичний ліпідний дисбаланс виступають як механізми, що сприяють формуванню та заглибленню функціональної недостатності щитоподібної і підшлункової залоз. Вперше запропоновано, оцінено й доведено доцільність додаткового включення до протокового лікування (ПЛ) хворих із коморбідністю ХП і Гт засобу симбіотичного складу та α -ліпоєвої кислоти.

Практичне значення одержаних результатів. Поглиблено знання щодо змін параметрів екзокринної та ендокринної діяльності ПЗ, які відіграють критичну роль у метаболічних процесах організму. Аналіз ліпідного обміну показав наявність порушень, які можуть сприяти розвитку метаболічних захворювань у даних пацієнтів у майбутньому. Мікробіоценоз кишечника є ще одним значущим показником, який може впливати на стан загального здоров'я пацієнта та розвиток запальних процесів. Вивчення профілю цитокінів дозволило оцінити стан імунної відповіді організму та рівень запальних процесів. Показники ендотоксикозу показали ступінь інтоксикації організму, що може бути пов'язана з різноманітними

патологічними станами. ЯЖ пацієнтів, як інтегративний показник, що відображає загальне фізичне, психічне та соціальне самопочуття індивідів, доповнив пул наукових знань про сполучену патологію у вигляді Гт та ХП.

Запропоновано підсилення ПЛ пацієнтів із Гт, сполученим з ХП. Вперше показано, що у пацієнтів із коморбідністю Гт і ХП одержані результати динаміки показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ, ліпідного метаболізму, мікробіоценозу товстої кишки, показників цитокінового профілю, показників ендотоксикозу, ЯЖ підтверджують ефективність комплексного лікування пацієнтів із коморбідністю Гт і ХП із застосуванням препарату α -ліпоєвої кислоти та синбіотику.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес кафедри, кафедри сімейної медицини Буковинського державного університету, кафедри поліклінічної терапії, сімейної, військової медицини та фармакології, клінічної фармакології медичного факультету та кафедри внутрішніх хвороб №2 медичного факультету Державного закладу «Луганський державний медичний університет». Отримані в дисертаційній роботі результати вже впроваджені у лікувальну практику гастроентерологічного центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім.М В. Скліфосовського ПОР», та гастроентерологічного центру КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семеняка».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистим науковим дослідженням та має практичне значення. Здобувачка самостійно провела клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих, здійснила статистичну обробку наукової праці, оцінку та її інтерпретацію. Дисертанткою було вперше розроблено спосіб лікування пацієнтів у коморбідності Гт на тлі ХП, що було впроваджено в амбулаторно-поліклінічних умовах. Опубліковані статті та тези є авторськими, містять основні результати дисертаційної роботи. Ідеї співавторів публікацій не використовувались, в дослідженні наведено лише індивідуальні наукові

здобутки. Особисто здобувачкою написано усі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки і запропоновано практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднені на: науковому симпозиумі з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 15-16 грудня 2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики – сімейного лікаря», у рамках якої відбулась науково-практична конференція «Основні сучасні концепції діагностики та лікування захворювань і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози» (м. Лиман, 23-24 лютого 2023 р.); Всеукраїнському науковому медичному конгресі студентів та молодих вчених (з міжнародною участю) «Медицина XXI сторіччя» (м. Тернопіль, 13-14 квітня 2023 р.); підсумковій LXVI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 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.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медикаментозні і немедикаментозні можливості ведення пацієнтів у загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 26-27 жовтня 2023 р.); науковому симпозиумі з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 14-15 грудня 2023 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 22-23 лютого 2024 р.).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковані у 7 наукових працях, з них 2 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 – у

виданнях, що включені до наукометричних баз Web of Science та Scopus; 2 публікації у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 218 сторінках комп'ютерного тексту і складається із вступу, 5 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 235 бібліографічних описів (35 – кирилицею, 200 – латиницею), та додатків. Робота ілюстрована 45 таблицями і 13 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 41 сторінці.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ГІПОТИРЕОЗ
ТА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ,
ОСНОВНІ СТРАТЕГІЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ
(огляд літератури)

1.1 Сучасний стан проблеми гіпотиреозу

Виявлення та лікування захворювань ЩЗ є важливою складовою у роботі лікарів ланки первинної медичної допомоги. Гт – це недостатнє вироблення тиреоїдних гормонів ЩЗ, що може бути первинним (аномалія в самій ЩЗ) або вторинним/центральним (в результаті захворювання гіпоталамуса або гіпофіза) [61, 62, 65].

За сучасними статистичними даними, поширеність Гт в загальній популяції коливається від 0–3 % до 3–7 % у США та від 0–2 % до 5–3 % у Європі [72]. У Японії «Комітет з клінічних рекомендацій японської асоціації захворювань ЩЗ» повідомив, що Гт зустрічається у 3,3–10,2 % загального населення [68]. Вважають, що відмінності в йодному статусі обумовлює різну поширеність Гт у географічному плані, що обумовлює зустрічаємість, як у популяціях із відносно високим споживанням йоду, так і в популяціях із серйозним йододефіцитом [6, 36, 84]. Дане захворювання частіше зустрічається у жінок, літніх людей (>65 років) та у осіб європеїдної раси [112, 211, 219].

Дефіцит йоду в навколишньому середовищі є найпоширенішою причиною Гт в усьому світі [6, 36, 112]. У всьому світі два мільярди людей споживають недостатню кількість йоду, і приблизно 50 % континентальної Європи, як і раніше, відчувають помірний дефіцит йоду [211, 219]. У регіонах з достатньою кількістю йоду, таких як Сполучені Штати, найпоширенішою причиною Гт є хронічний аутоімунний тиреоїдит [55, 71, 77, 90, 143, 226].

За оцінками, аутоімунні захворювання щитоподібної залози зустрічаються у жінок у 5-10 разів частіше, ніж у чоловіків [55]. За даними інших досліджень, співвідношення у гендерному відношенні залежить від визначення захворювання, чи є воно клінічно очевидним чи ні [164]. Так, в опитуванні Whickham, наприклад, 5 % жінок і 1 % чоловіків мали як позитивні тести на антитіла, так і значення ТТГ у сироватці >6 [77]. Ця форма аутоімунних захворювань щитоподібної залози збільшується з віком, і частіше зустрічається у людей з іншими аутоімунними захворюваннями та їхніх сімей. При цьому клінічно зоб може бути або не бути [90].

Патологічно аутоімунні захворювання щитоподібної залози характеризується інфільтрацією ЩЗ сенсibiliзованими Т-лімфоцитами та серологічно циркулюючими тиреоїдними аутоантитілами [142]. Аутоімунність до ЩЗ є спадковим дефектом імунного контролю, що призводить до аномальної регуляції імунної відповіді або зміни представлення антигену в ЩЗ [77].

Генетичні чинники грають вирішальну роль етіології цих захворювань, й у останні роки було ідентифіковано кілька генів ризику. Це, з одного боку, гени імунорегуляторів, такі як гени HLA класу II, ген CTLA-4 і ген RPTN22, а з іншого боку, специфічні для ЩЗ гени рецептора ТТГ і тиреоглобуліну [165, 129, 189].

Важливе значення в механізмі аутоімунного тиреоїдиту має молекулярний аналіз поліморфізму гена тиреоглобуліну. Презентація аутоантигену основними молекулами комплексу гістосумісності є ключовим моментом аутоімунного механізму [190]. Було показано, що варіант HLA-DR, що містить аргінін у положенні 74 ланцюга DR β 1, надає сильну генетичну сприйнятливність до аутоімунних захворювань ЩЗ, тоді як глютамін у положенні DR β 1-74 є захисним. Пептид людського тиреоглобуліну 2098 є сильним і специфічним зв'язувачем DR β 1-Arg74, тоді як незв'язуючий контрольний пептид тиреоглобулін 2766 не може індукувати цю відповідь. Крім того, тиреоглобулін 2098 стимулював Т-клітини в осіб, у яких були

позитивні антитіла до тиреоглобуліну, демонструючи, що тиреоглобулін 2098 є імуногенним пептидом, здатним бути представленим *in vivo* та активувати Т-клітини при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози. У сукупності ці результати свідчать про те, що тиреоглобулін 2098, сильний і специфічний зв'язувач HLA-DRβ1-Arg74, пов'язаного із захворюванням, є основним людським Т-клітинним епітопом і бере участь у патомеханізмі аутоімунного захворювання ЩЗ [55, 129, 142].

Одним із ключів до діагностики аутоімунних захворювань щитоподібної залози є визначення наявності підвищених титрів антитиреоїдних антитіл, які включають антитіла до тиреоглобуліну (TgAb), антитіла до мікросомальних/антитиреоїдних пероксидаз (ТРОАб) і антитіла до рецептора ТТГ (АТ-р-ТТГ) [142].

Багато пацієнтів з хронічним аутоімунним тиреоїдитом є біохімічно еутиреоїдними [143, 152]. Однак приблизно 75 % мають підвищений титр антитиреоїдних антитіл. Після появи ці антитіла зазвичай зберігаються, але спонтанне зникнення відбувається нечасто [164, 174]. Серед вільних від захворювання популяції в опитуванні NHANES тести на TgAb були позитивними у 10,4 % і ТРОАб у 11,3 %. Ці антитіла були більш поширеними у жінок, ніж у чоловіків, і збільшувалися з віком. Лише позитивні тести ТРОАб були значно пов'язані з Гт [55]. Наявність підвищених титрів ТРОАб у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом допомагає передбачити прогресування до явного Гт – 4,3 % на рік з ТРОАб проти 2,6 % на рік без підвищених титрів ТРОАб [113, 129, 142, 227].

Високий ризик розвитку явного Гт у ТРОАб-позитивних пацієнтів є причиною того, що кілька професійних товариств і багато клінічних ендокринологів схвалюють вимірювання ТРОАб у пацієнтів із субклінічним Гт [55, 101, 111, 129]. Водночас у пацієнтів із дифузним зобом слід виміряти ТРОАб для виявлення аутоімунного тиреоїдиту. Оскільки неімунологічно опосередкований багатовузловий зоб рідко асоціюється з руйнуванням функціонуючої тканини та прогресуванням до Гт, важливо ідентифікувати тих пацієнтів з

вузловим варіантом аутоімунного тиреоїдиту, у яких ці ризики є значними [150, 178, 216, 224]. У деяких випадках, особливо у пацієнтів із вузлами ЩЗ, тонкоголкова аспіраційна біопсія допомагає підтвердити діагноз і виключити злоякісне новоутворення. Крім того, у пацієнтів із підтвердженим Гт визначення ТРОАб визначає причину [33, 34, 53, 216].

При наявності інших аутоімунних захворювань, таких як діабет або хвороба Аддісона, хромосомні порушення, а також лікування такими препаратами, як літій [10, 142, 229] або надмірне споживання йоду (наприклад, ламінарія), вимірювання ТРОАб може надати прогностичну інформацію щодо ризику розвитку Гт [214] TSHRAb може діяти як агоніст або антагоніст ТТГ. Рівні тиреоїдстимулюючого імуноглобуліну (TSI) та/або тиреотропін-зв'язуючого інгібіторного імуноглобуліну (ТВІІ) слід вимірювати за допомогою чутливих аналізів у вагітних жінок з Гт, які лікуються еутиреоїдом або L-тироксином, із хворобою Грейвса в анамнезі, оскільки вони є провісниками тиреотоксикоз плода та новонародженого [57, 108, 217]. Оскільки ризик розвитку тиреотоксикозу корелює з величиною підвищення TSI, і оскільки рівні TSI мають тенденцію до зниження протягом другого триместру, вимірювання TSI є найбільш інформативними, якщо вони проводяться на початку третього триместру [108]. Аргумент для вимірювання на ранніх термінах вагітності також базується, зокрема, на визначенні необхідності створення програми спостереження за триваючою дисфункцією ЩЗ у плода та подальшої неонатальної дисфункції.

Гт може виникнути в результаті застосування радіоактивного йоду або хірургічного лікування гіпертиреозу, раку ЩЗ або доброякісного вузлового захворювання ЩЗ, а також після зовнішнього променевого опромінення злоякісних захворювань голови та шиї, не пов'язаних із ЩЗ, включаючи лімфому [19, 20, 60, 64, 80]. Відносно новою фармакологічною причиною ятрогенного ураження ЩЗ є інгібітори тирозинкінази, особливо сунітініб, що може спричинити Гт через зниження васкуляризації залоз і індукцію активності дейодинази 3 типу [81, 145].

Центральний Гт виникає при недостатньому виробленні біоактивного ТТГ, при запальних (лімфоцитарний або гранулематозний гіпофізит) або інфільтративних захворюваннях, при наявності геморагічного некрозу (синдром Шихана) або хірургічне та променеве лікування захворювань гіпофіза або гіпоталамуса [6, 147, 152, 154, 234].

В останні роки було виявлено кілька нових генетичних причин центрального Гт (IGSF1, TBL1X, IRS4), і до 90 % ізольованих випадків можуть бути пояснені генетично [160, 165]. Етіологія зазвичай залишається невідомою, хоча синдром переривання ніжки гіпофіза, мабуть, є найпоширенішою анатомічною мальформацією гіпофіза, пов'язаною з центральним Гт [163].

При центральному Гт рівень ТТГ у сироватці крові може бути помірно підвищеним, але оцінка вільного Т4 у сироватці зазвичай низька, що диференціює його з субклінічним первинним Гт [50, 165, 172, 176].

Асоційований Гт є відносно рідкісним станом, який може виникнути у пацієнтів з гемангіомою та іншими пухлинами, в яких експресується йодтироніндейодиназа типу 3, що призводить до прискореного розпаду Т4 і трийодтироніну (Т3) [165, 179, 189].

У теперішній час виникнення Гт також пов'язують з мутаціями в генах, що кодують TR α або TR β . Враховуючи концентрацію вільного Т3 у плазмі (приблизно 5×10^{-12} М) і спорідненість TRs до Т3 (приблизно 1×10^9 л/моль), співвідношення зайнятих до незайнятих TR становить 1:1 у більшість тканин. Навіть коли вони незайняті, TR переважно зв'язуються зі специфічними діючими елементами в Т3-чутливих генах, таких як ектонуклеотидпірофосфатаза/фосфодіестераза 2 – ENPP2 і основний білок мієліну – MBP. Незайняті TR мають високу спорідненість до негативних корегуляторів транскрипції (також відомих як корепресори), які активно пригнічують експресію генів. Після зв'язування з Т3 TR втрачають свою спорідненість до корепресорів і набувають спорідненості з коактиваторами, що запускає транскрипційну активацію Т3-залежних генів. Отже, клінічний

синдром індивіда з Гт є в основному результатом транскрипційної репресії ТЗ -чутливих генів, опосередкованої незайнятими TR [141, 165, 201].

Мутація гена рецептора гормону ЩЗ альфа — це синдром резистентності до гормонів ЩЗ, що характеризується майже нормальними показниками функції ЩЗ та тканиноспецифічним Гт [141, 204].

Поглинання гормонів ЩЗ через гематоенцефалічний бар'єр і в клітині всередині паренхіми головного мозку опосередковується транспортерами, включаючи монокарбоксилатний транспортер 8 і член сімейства переносників органічних аніонів 1С1 (SLCO1С1, також відомий як OATP1С1). Ці транспортери є білками плазматичної мембрани з кількома мембранними доменами, період напіврозпаду яких становить кілька днів йодтироніндейодиназ і тканиноспецифічної сигналізації тиреоїдних гормонів [207, 208].

В цілому наявність спільних етіопатогенетичних чинників обумовлює сполучення Гт з іншою соматичною патологією – ожирінням, серцево-судинними захворюваннями, нетоксичним зобом, анемією тощо. Але поєднання Гт та ХП ще не було досліджено.

1.2 Хронічний панкреатит та коморбідні стани

ХП характеризується хронічним, прогресуючим запаленням ПЗ та її рубцюванням, незворотним пошкодженням ПЗ та втратою екзокринної та ендокринної функцій. Дане захворювання було вперше описано в медичній літературі в 1788 р. Томасом Коулі, проте в огляді журналу *New England Journal of Medicine* зазначено, що незважаючи на «тисячі повідомлень про це захворювання; це залишається загадковим процесом невизначеного патогенезу, непередбачуваного клінічного перебігу та невизначеного лікування». Після цієї публікації відбувся великий прогрес у нашому розумінні патогенезу та патофізіології ХП, включаючи етіологічні фактори ризику, а також пов'язані генетичні та епігенетичні зміни [221, 227, 228].

Клінічні діагностичні інструменти також зазнали значного вдосконалення завдяки прогресу в ендоскопічних і радіологічних методах візуалізації, а розробка ендоскопічного тестування функції підшлункової залози розширила його клінічне використання [38, 44].

Згідно із сучасним визначенням, ХП – це патологічний фіброзно-запальний синдром ПЗ в осіб із генетичними, екологічними та/або іншими факторами ризику, у яких розвиваються стійкі патологічні реакції на пошкодження паренхіми або стрес. Ключовими особливостями цього визначення є визнання того, що термінальна стадія захворювання є результатом прогресування через попередні стадії, які, хоча і не є обов'язковими, часто клінічно спостерігаються під час еволюції ХП. Стадії захворювання починаються з відсутності захворювання ПЗ та переходу через гострий панкреатит, ранній ХП, встановлений ХП і кінцеву стадію ХП. Останні дві стадії подібні до визначень, згаданих раніше, і характеризуються незворотними ознаками, такими як атрофія ПЗ, фіброз, викривлення протоки та стриктура, кальцифікація, екзокринна дисфункція ПЗ, ендокринна дисфункція підшлункової залози та дисплазія з або без больового синдрому [1, 45, 48, 49].

Відомо, що ХП належить до поліетіологічних і поліморбідних захворювань [58]. З супутніх захворювань, значною мірою пов'язаних з ХП, багато хвороб базується на спільних чинниках патогенезу або генетичної схильності [63]. Відомі супутні захворювання включають гострий коронарний синдром, ожиріння, неалкогольний стеатогепатит, хвороби жовчного міхура, целиакія, синдром подразненого кишечника, хвороба Крона, остеопороз, розлади настрою, включаючи депресію та тривогу [67, 69, 73, 88, 93].

В сучасній науковій літературі є дані про те, що ХП пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, що може бути принаймні частково пояснено наявністю у цих пацієнтів загальних факторів ризику [73].

З'являється дедалі більше доказів участі шлунково-кишкової системи, включаючи ХП, у розвитку застійної серцевої недостатності [88, 95].

Hsu та колеги [117] провели загальнонаціональне ретроспективне когортне дослідження на Тайвані, щоб визначити ризик гострого коронарного синдрому у пацієнтів з ХП. Загалом 17 405 пацієнтів з ХП та 69 620 осіб без ХП спостерігалися протягом 84 430 та 417 426 пацієнтів, показуючи, що загальна захворюваність на гострий коронарний синдром була в 2,15 раза вищою в когорті з ХП, ніж у когорті без ХП. Цікаво, що найвищий ризик гострого коронарного синдрому спостерігався у пацієнтів віком до 39 років. Вважалося, що підвищений ризик був викликаний запаленням, що веде до дисфункції ендотелію та прогресування нестабільної бляшки [117]. У іншому дослідженні, що аналізувало серцево-судинні події у пацієнтів з ХП, було встановлено, що в когорті ХП частота гострого коронарного синдрому була в 2,5 раза вищою [212, 117]. У дослідженні Khan D та співавт показано, що серед хворих пацієнтів на ХП поширеність інфаркту міокарду склала 14,22 % проти 3,23 % осіб з групи без ХП ($p < 0,0001$) [121, 132].

Виявлені структурні зміни ПЗ у хворих на гострий інфаркт міокарда можуть бути пов'язані із багатьма факторами, зокрема, порушенням кровопостачання ПЗ, як через ураження судин, так і через гемодинамічні зміни, дисліпідемією як спільним механізмом формування жирової інфільтрації ПЗ та розвитку атеросклерозу судин [134, 136, 153, 232].

Ожиріння також пов'язане з наявністю ХП. Було запропоновано кілька гіпотез механізму розвитку панкреатиту у пацієнтів з ожирінням, переважно це місцеві та системні фактори. До місцевих факторів відносяться збільшення ненасиченого жиру навколо ПЗ, некроз і ліпотоксичність жиру навколо ПЗ, гіпоксемія внаслідок обмеження рухів грудної клітки та діафрагми, до системних факторів відносяться збільшення секреції медіаторів запалення, зниження антизапальних цитокінів, зазвичай легкий запальна відповідь. У пацієнтів з ожирінням обмеження рухів грудної клітки та діафрагми обмежує обсяг вдиху, що, у свою чергу, викликає зниження кровотоку та гіпоксемію у ПЗ, що призводить до зниження доставки кисню

до тканин ПЗ. Крім того, ожиріння саме по собі відоме як помірно стійкий прозапальний стан, при якому спостегігається високий рівень прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін (IL)-10, IL-6, IL-1 β та інгібітор активатора плазміногену-1 [75, 100, 216, 225].

Генетичні мутації є важливими, оскільки вони також збільшують ризик не тільки виникнення ХП, але й раку ПЗ [162]. Найважливішими генетичними факторами ризику є варіанти катіонного трипсिनогену, інгібітору серинової протеази Kazal-типу 1 та карбоксипептидази A1 [186]. Іншими генами генетичної схильності є регулятор трансмембранної провідності кістозного фіброзу, хімотрипсिनоген С та карбоксиестерліпаза. Оксидативний стрес і фіброзапальні сигнали сприяють розвитку панкреатиту і кооперуються з онкогенними мутаціями KRAS і втратою пухлинних супресорних бар'єрів p16/INK4A/CDKN2A, TP53 і SMAD4/DPC4 і подальшим прогресуванням [89]. Патологічне прогресування збільшується від уражень PanIN-1A, PanIN-1B та PanIN 2/3 і, зрештою, до аденокарциноми [162].

Серед іншої сполученої патології ШКТ при ХП слід відмітити жовчокам'яну хворобу. Так, хоча камені в жовчному міхурі вважаються рідкісною знахідкою при ХП, повідомляється, що у 32,4 % пацієнтів з ХП в анамнезі були виявлені камені в жовчному міхурі [107]. У статті Христич Т.М. обговорюється роль хронічного некалькульозного холециститу у розвитку та прогресуванні ХП [110]. Аналіз результатів показав, що при біліарнозалежному ХП ступінь і характер ураження ПЗ залежать від стану жовчного міхура, запальних процесів у ньому, його дискінезій та дискінезій сфінктера Одді і корегують зі станом слизової оболонки дуоденопанкреатичної зони та давності хронічного холециститу [142].

Вивчено поєднання гастроезофальної хвороби (ГЕРХ) та ХП [120, 122]. Вважається, що ГЕРХ у поєднанні з ХП має декілька механізмів розвитку: гіпотонія або атонія сфінктера, зниження тиску в НСС до 10 мм рт. ст. (замість 30 мм рт. ст. у нормі); велика кількість транзиторних розслаблень НСС із значною тривалістю (причинами можуть бути незавершене

заковтування – в 5-10 % епізодів ГЕР, метеоризм), частіше після їжі; порушення перистальтики стравоходу; рефлюкс вмісту шлунка і пошкодження слизової стравоходу внаслідок довготривалого впливу хлористоводневої кислоти, пепсину та жовчних кислот і лізолецитину, що призводить до зриву механізмів захисту стравоходу [130, 132]. Встановлено, що у пацієнтів кислотність, як правило, знижена і має місце змішаний рефлюкс, при якому жовчні кислоти і панкреатичні ферменти відіграють патогенетичну роль у розвитку ГЕРХ тяжкого перебігу, що потрібно враховувати при тривалості ХП більше 10 років, особливо у людей літнього і старшого віку з дискінезією жовчного міхура за біліарним або панкреатичним типом [17, 124, 138]. Змішаний характер рефлюксу сприяє розвитку дисплазії епітелію стравоходу, метаплазії шлункового і рідше – кишкового епітелію у його слизову оболонку. Але ролі агресивних факторів формування рефлюксів, при ХП також надається відповідна увага: підвищення кислотної продукції, наявність кислого або біліарного і панкреатичного рефлюкса (панкреатичних ферментів – трипсину, фосфоліпази А2 при зниженні резистентності епітелію стравоходу), з асоціацією із хелікобактерною та іншою інфекцією, також вважаються пусковими механізмами виникнення ГЕРХ [32].

Встановлено, що у пацієнтів з целиакією ризик розвитку панкреатиту у 2–3 разів вищий у порівнянні із загальною популяцією; найвищий ризик такого діагнозу протягом першого року після виявлення [38]. При целиакії ПЗ сенсibilізується через змінені рівні ауторегуляторних ентеральних гормонів та папілярного запалення [38, 44].

Спектр уражень ПЗ у пацієнтів з захворюваннями кишечника охоплює широке коло патологічних станів: підвищення рівня сироваткових панкреатичних ферментів, доброякісні аномалії протоки ПЗ, формування панкреатичних аутоантитіл, ХП (найчастіше), аутоімунний панкреатит, гострий панкреатит тощо. Ці стани зазвичай протікають безсимптомно або з мінімальними клінічними проявами, тому визначити їх досить складно. За

різними даними, зовнішньосекреторні розлади ПЗ зустрічаються у 4-47 % пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника. Так, при дослідженні ПЗ у хворих на виразковий коліт макроскопічні зміни органу виявляють у 14 % випадків, мікроскопічні – у 53 %, в той час як при аутопсії патологічні зміни ПЗ виявляються у 38-53 % випадків [98, 227, 228].

Також в якості супутнього захворювання відмічається наявність при ХП дисбіозу кишечника. Так, у кількох дослідженнях оцінювали мікробіом кишечника у пацієнтів із ХП. Докази мікробного дисбіозу кишечника передбачаються частим спостереженням наявності синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці у пацієнтів із ХП. Вважається, що цей синдром частіше виникає у пацієнтів з ХП внаслідок зниженого синтезу ПЗ протимікробних пептидів, порушення моторики, аномального утворення хімусу в просвіті тонкої кишки та зниження олужування через зниження секреторної здатності ПЗ, багатої бікарбонатом [1, 3, 16, 137, 141].

Інсулінозалежний діабет є частою похідною при ХП. Порівняно з недіабетичними аналогами пацієнти з діабетом характеризуються малим об'ємом ПЗ (20 проти 36 мл; $p = 0,02$) і порушенням зовнішньосекреторної функції ПЗ (фекальна еластаза 19 проти 48 мкг/г; $p = 0,008$), тоді як не було виявлено жодної різниці між пацієнтами з діабетом і без нього щодо отриманих МРТ проксі для фіброзу та накопичення жиру ПЗ та параметрів протоки ПЗ. Велика частина пацієнтів без цукрового діабету (49 %) мала схожі морфологічні та функціональні характеристики з хворими на діабет. Атрофія ПЗ та екзокринна недостатність присутні у більшості хворих на ХП із діабетом, але додаткові медіатори, здається, діють при ЦД після панкреатиту [9, 52, 170, 177, 197].

Пацієнти з ХП мають більшу поширеність остеопорозу, ніж загальна популяція, що підвищує ризик переломів кісток. Очевидний зв'язок захворювання кісток з ХП пов'язаний з порушенням травлення жиророзчинних вітамінів, у тому числі вітаміну D, що грає значну роль у процесі формування кісток. Дефіцит вітаміну D може бути вищим у пацієнтів

з ХП порівняно з контрольною групою. Так, систематичний огляд і метааналіз недостатності вітаміну D (<75 нмоль/л) і дефіциту (<50 нмоль/л) у пацієнтів з ХП, середній вік яких становить 40 років виявив загальну недостатність вітаміну D у 83 % і дефіцит вітаміну D у 65 % [198, 187].

Вказується на поєднання ХП та порушень психіатричного профілю. Так, за даними [157] поширеність ХП та тривожного розладу збільшилася з 7,33 % до 20,02 %, а ХП коморбідний з депресивними розладами – з 18,49 % до 23,89 % у 2014 р. Незалежними предикторами ХП були зменшення віку, жіноча стать та множинні супутні захворювання [134].

Панкреатит, пов'язаний з гіпертригліцеридемією (ГТГ), як правило, виникає в осіб із загальною генетичною аномалією ліпідного обміну та одним або декількома вторинними факторами ризику, такими як погано контрольований діабет, надмірне вживання алкоголю, ожиріння, прийом ліків та/або вагітність. Традиційно рівень, що перевищує 1000 мг/дл, асоціюється з панкреатитом, але останні дослідження показують, що ризик зростає при рівні 177 мг/дл. Гіперкальціємія є рідкісною причиною панкреатиту, і справжній зв'язок є дискутованим [44, 213].

Незважаючи на численні дослідження, що стосуються дослідження Гт, у сучасній науковій літературі відсутні дані, що стосуються поєднання ХП та Гт, а також вивченню функціонального стану ПЗ при даній патології.

1.3 Загальні підходи до лікування гіпотиреозу та хворих на хронічний панкреатит

Левотироксин (Лт) протягом багатьох років вважається стандартом лікування Гт. Це лікування є ефективним при пероральному застосуванні, має тривалий період напіввиведення із сироватки, що дозволяє щоденне застосування, і призводить до зникнення ознак і симптомів Гт у більшості пацієнтів [47, 72, 781, 181]. До 1970-х років основною замісною терапією гормонами ЩЗ були висушені екстракти ЩЗ. Ці препарати були основною

терапією Гт до появи синтетичних препаратів левотироксину у 1960-х роках [64, 76, 77, 122]. Усі комерційно доступні сушені препарати, що відпускаються за рецептом, отримують зі свиней. Але існують дві основні клінічні проблеми, пов'язані з використанням висушених препаратів ЩЗ, обидва зосереджені на їх Т3 компоненті – а саме співвідношення Т4 до Т3 у висушених препаратах ЩЗ становить 4,2:1, що значно нижче, ніж співвідношення секретії ЩЗ людини 14:1. Цей відносний надлишок Т3 призводить до надфізіологічних рівнів Т3 [80, 165, 201]. Крім того, через коротший період напіврозпаду Т3, коливання Т3 відбуваються протягом дня з піковими рівнями незабаром після прийому дози. Таким чином, існує занепокоєння щодо тиреотоксикозу, якщо терапія екстрактом ЩЗ не скоригована відповідно до сироваткового ТТГ [189]. Так, у дослідженні задокументовано більша кількість симптомів гіпертиреозу, коли люди приймали висушені препарати ЩЗ порівняно з препаратами Лт, що було пов'язано з ефектом Т3 [23, 201].

У теперішній час немає консенсусу щодо оптимальної дози Лт. Існують переконливі докази того, що фактична маса тіла, цільовий рівень ТТГ, ідеальна маса тіла, етіологія Гт, ступінь підвищення рівня ТТГ у сироватці крові, вагітність і вік можуть впливати на необхідну дозу. Так, виходячи з маси тіла, пацієнти з Гт і мінімальною ендогенною функцією ЩЗ потребують доз Лт 1,6–1,8 мкг/кг фактичної маси тіла [64, 76], хоча деякі дослідження оцінюють вищі дози [161, 196]. Два дослідження показали, що ідеальна маса тіла більш кращим показником дози Лт, ніж фактична маса тіла [77], таким чином припускаючи, що потреба в дозі Лт може залежати від нежирової маси тіла. Дози Лт у пацієнтів з раком ЩЗ, які потребують пригнічення ТТГ, як правило, вищі і становлять близько 2,1–2,7 мкг/кг [80].

Етіологія Гт пацієнта також впливає на його дозу Лт [85], ймовірно, відображаючи кількість залишкової функціональної тканини ЩЗ. Пацієнти з атиреозом внаслідок тиреоїдектомії зазвичай потребують вищої дози Лт, ніж пацієнти з тиреоїдитом Хашимото. Пацієнти, які отримували терапію

радіоактивним йодом для гіпертиреозу Грейвса, можуть мати різну потребу в Лт, залежно від того, чи залишилася у них функціональна автономна тканина ЩЗ [96, 230, 231].

Жінки, які лікуються від Гт, зазвичай потребують збільшення дози Лт на початку першого триместру вагітності [57, 187]. Величина збільшення більша у пацієнтів із незначною залишковою функцією ЩЗ [108]. Замісні дози Лт мають тенденцію до зменшення з віком, коли їх титрують на основі сироваткового ТТГ [57]. Однак, незважаючи на те, що всі дослідження виявили меншу дозу, необхідну для жінок у постменопаузі, були зроблені різні висновки щодо дози, необхідної для чоловіків [57].

Насьогодні рекомендується призначення Лт під торговою маркою або, альтернативно, збереження того самого генеричного препарату (тобто збереження ідентифікованої форми Лт). Blakesley та ін. [64, 72], у дослідженні вивчали рекомендований FDA фармакокінетичний процес порівняння продуктів Лт. Навіть коли була зроблена корекція ендогенних сироваткових рівнів Т4 у здорових людей, що дозволило виявити відмінності у введених дозі на 25 % і 33 %, вони не змогли розрізнити гострі дози Лт, які відрізнялися на 12,5 %, залишаючи відкритою точну чутливість цього методу, щоб виключити клінічно значущі відмінності в біодоступності між продуктами, які вважаються еквівалентними.

Ескаланте та ін. [78] досліджували дві добре відомі, популярні марки Лт (одна з яких була двічі змінена після цієї оцінки) і виявили, що вони є як біоеквівалентними, так і терапевтично еквівалентними. Dong та ін. [80] вивчали фармакокінетичні профілі двох запатентованих продуктів Лт (один з яких був змінений після цієї оцінки) і двох генеричних продуктів Лт і також дійшли висновку що вони були біоеквівалентними та терапевтично еквівалентними. Жодне проспективне дослідження з оцінки цього питання не було зосереджено на біоеквівалентності, а також на клінічній терапевтичній ефективності наявних на даний момент продуктів.

З 2007 року вимагається, щоб препарати Лт зберігали 95–105 % від їхньої заявленої ефективності, переглянутої з попередньої вимоги 90–110 %, протягом усього терміну придатності [64, 74]. Крім того, необхідно, щоб усі продукти Лт були переоцінені як нові ліки [77]. Якщо генеричний або фірмовий препарат Лт відповідає критеріям, зазначеним вище щодо біоеквівалентності та ефективності, препарати Лт можна замінювати один одним в аптеці, якщо спеціально не призначено для відпуску згідно з рецептом лікаря.

Хоча існують попередні невеликі дослідження, які свідчать про те, що Лт, розчинений у гліцерині та доставлений у желатинових капсулах, може краще засвоюватися, ніж стандартний Лт, за певних обставин, таких як одночасне застосування інгібіторів протонної помпи або одночасне споживання кави, поточна відсутність контрольованих довгострокових досліджень результатів не підтримує рекомендації щодо використання таких препаратів за цих обставин [80, 120]. У рідкісних випадках передбачуваної алергії на допоміжні речовини можна розглянути можливість переходу на гелеві капсули. Розроблено пероральний гель, який містить лише Лт, гліцерин, желатин і воду. Желатинова капсула містить Лт у вигляді рідини. Ця формула відрізняється від стандартних твердих таблеток Лт, які містять допоміжні речовини та барвники. Пабла та ін. [128] вивчали *in vitro* розчинення гелевих капсул і відзначили швидке та ефективне розчинення при низьких концентраціях рН. Колуччі та ін. [159] помітили, що гелеві капсули відповідають переглянутим рекомендаціям щодо ефективності 95 % – 105 % [80].

Існують деякі докази того, що гелеві капсули засвоюються переважно за певних обставин, наприклад під час споживання з кавою та під час застосування інгібіторів протонної помпи [172]. Використання гелевих капсул замість стандартного Лт дозволило пригнічувати сироватковий ТТГ під час тривалої терапії у пацієнтів із захворюваннями ЩЗ, чого не можна було досягти шляхом прийому стандартного Лт з італійською кавою [128]. Неконтрольоване ретроспективне дослідження відзначило нижчу

концентрацію ТТГ у сироватці крові у пацієнтів, які перейшли з таблеток Лт на ту саму дозу Лт, що й м'які гелеподібні капсули [80]. Дослідження абсорбції показало краще поглинання Лт з гелевої капсули [80]. Незважаючи на те, що немає конкретних остаточних рекомендацій щодо застосування гелевих капсул у пацієнтів з Гт через відсутність рецензованих публікацій, попередні дані ретроспективних досліджень свідчать про те, що вони можуть мати більш сприятливий профіль всмоктування порівняно зі стандартним Лт таблетованим. Існує припущення того, що гелеві капсули або рідкий Лт будуть корисні пацієнтам з алергією на будь-яку з допоміжних речовин твердих таблеток Лт [64, 76].

Поглинання Лт відбувається в порожній і клубовій кишці. Кислий рН у шлунку, як це відбувається під час голодування, видається важливим для подальшого кишкового всмоктування. Поглинання перорально введеної дози Лт становить приблизно 70–80 % за оптимальних умов голодування [69, 73]. Тому, якщо пацієнт не може приймати пероральні препарати, відповідна внутрішньовенна доза становить приблизно 75 % пероральної дози.

На основі огляду літератури було визначено дослідження щодо одночасного прийому з їжею та напоями у дорослих. Так, клітковина [64] і соєві продукти [76], пов'язані з порушенням засвоєння Лт. Дослідження абсорбції підтверджують роль кави в зниженні абсорбції Лт. У рандомізованому перехресному дослідженні не суттєво впливає на всмоктування Лт [64, 77].

Показано, що час введення Лт впливає на значення ТТГ у сироватці пацієнтів з Гт, які отримують лікування.

Перехресні дослідження показали різні результати: найнижчі значення ТТГ у сироватці спостерігалися або за 1 годину до сніданку, або перед сном [76, 78]. В одному з цих досліджень пацієнти приймали Лт принаймні за 1 годину до сніданку, під час сніданку або перед сном протягом 8 тижнів. Середні значення ТТГ, які спостерігалися при цих різних станах, становили 1,06, 2,93 і 2,19 мМО/л відповідно [129, 146]. В іншому дослідженні, яке

включало подвійний сліпий дизайн, пацієнти приймали капсули Лт або плацебо за 30 хвилин до сніданку та перед сном протягом 12 тижнів кожного режиму. Значення ТТГ були на 0,9–1,6 мМО/л вищими вранці порівняно з прийомом Лт перед сном [165]. Інше перехресне дослідження виявило вищі, більш варіабельні значення ТТГ, коли Лт споживали під час сніданку, порівняно з тим, коли його приймали за 60 хвилин до сніданку, хоча значення ТТГ залишалися в межах референсного діапазону навіть при режимі не натщесерце [127, 144, 187]. Якщо результати цих досліджень консолідувати, прирівнюючи нижчі значення ТТГ до кращого засвоєння, стани, пов'язані з кращим засвоєнням (упорядковані від найкращого до найгіршого), будуть за 60 хвилин до сніданку, перед сном, за 30 хвилин до сніданку та під час сніданку. Режим голодування має додаткову перевагу у тому, що він забезпечує стабільніші значення ТТГ порівняно з режимом перед сном.

Щоб помістити узагальнені дані в контекст, важливо враховувати не лише те, коли поглинання Лт є оптимальним, але також знати, який час сприяє дотриманню. Наприклад, хоча режим голодування може сприяти всмоктуванню, він може мати той недолік, що є максимально незручним для пацієнтів. Таким чином, слід брати до уваги розклад і переваги пацієнта, і якщо прийом Лт за 1 годину до сніданку неможливий, наступним найкращим вибором може бути режим перед сном. Інший режим, який постійно підтримується, наприклад, 30 хвилин до сніданку, також може бути розумним. Для цього останнього режиму для підтримки стабільного рівня ТТГ у сироватці крові, ймовірно, також буде важливо споживати сніданок із аналогічним щоденним вибором їжі та уникати продуктів, які найбільше впливають на засвоєння Лт. Важливо пам'ятати, що жодні довгострокові дослідження не вивчали дотримання різних схем за часом прийому, наслідки варіабельності значень ТТГ у сироватці крові або результати з різним часом прийому Лт [146, 165].

Дискутабельним залишається питання використання харчових добавок у лікуванні Гт. Йодовмісні речовини (наприклад, ламінарія) справді можуть

мати багаторазову дію на ЩЗ, як показано в нещодавній серії випадків [51]. Ці ефекти на ЩЗ можуть мати значні клінічні наслідки. Надлишок йоду може спровокувати дисфункцію ЩЗ, особливо у пацієнтів із основною автономією ЩЗ, тиреоїдитом Хашимото або багатовузловою ЩЗ. Великі кількості йоду (наприклад, SSKI або розчин Люголя) можуть бути використані для зниження секреції Т4 і Т3 ЩЗ і використовуються для лікування пацієнтів з гіпертиреозом [163, 187]. Однак можна уникнути тиреоїдного інгібування організації (тобто уникнути ефекту Вольфа-Чайкова), оскільки може виникнути загострення гіпертиреозу [108, 145, 209]. Йодні добавки мають різні та численні ефекти на функцію ЩЗ, включаючи індукцію гіпертиреозу, гіпотиреозу та тиреоїдиту [118, 147]. Звичайно, немає сумніву, що мінімальна кількість йоду (близько 150 мкг на добу) необхідна для нормальної функції ЩЗ в еутиреоїдних невагітних осіб, але коли добавки йоду використовуються нормальними особами для посилення функції ЩЗ зазвичай використовується для набагато більших доз, що може спричинити побічні ефекти [211]. Існує мало доказів того, що додавання йоду у фармакологічних кількостях може сприятливо покращити функцію ЩЗ в гіпотиреоїдних осіб [139, 213]. Харчові добавки, що містять тирозин – амінокислоту, яка є основою для синтезу Т4, Т3 на сьогодні не мають опублікованих даних, які б підтверджували твердження, що прийом тирозину збільшує вироблення ТГ [37]. Інші дієтичні добавки для захворювань ЩЗ такі як карнозна кислота, *Commiphora molmol* (мирра), висушений екстракт ЩЗ тварин, ліолева кислота, омега-3 жирні кислоти, органічний йодид, селен, метіонін, 3, 5,3'-трийодтироїнова кислота або тіратрикол (TRIAC), вітамін А, вітамін D, вітамін Е, *Withania somnifera* та гліцинат цинку також не продемонстрували ефективності [214]. Дослідження також відзначають відсутність можливої взаємодії між поглинанням або дією ТГ з декількома сполуками, включно з червоними дріжджами, ламінарією, кальцієм, залізом і кістковим борошном [202]. Соевий білок показав навіть перешкоджання засвоєння Lt [64, 76, 77]. Враховуючи відсутність суттєвих доступних доказів, використання харчових

добавок для посилення активності ЩЗ не рекомендується, оскільки існує потенційний ризик, але мало доведених переваг.

Зрозуміло, що відбувся великий прогрес у розумінні та лікуванні заміни ТГ, але, незважаючи на це, необхідні додаткові дослідження. Сфери, у яких слід заохочувати майбутні дослідження, включають, але не обмежуються: стратегії уникнення ятрогенного захворювання щитоподібної залози в осіб, які лікуються від гіпотиреозу; дослідження стратегій сприяння дотриманню терапії Лт; краще розуміння фізіології матері та плоду під час вагітності з розробкою покращеного титрування терапії Лт у вагітних пацієнток з Гт; подальші дослідження м'яких гелевих капсул Лт для визначення їх належного місця в терапевтичному арсеналі; подальше вивчення та покращення стандартизації композицій Лт; розробка додаткових біомаркерів еутиреозу, які можуть доповнювати використання сироваткового ТТГ як біомаркера; розвиток кращого розуміння того, як на рівні ТЗ впливають вік і стан захворювання, з урахуванням референтних діапазонів, індексованих за віком і станом здоров'я; уточнення відносної важливості підтримки специфічних концентрацій ТЗ у сироватці крові; розробка препарату з уповільненим вивільненням ТЗ, який потім може бути проспективно випробуваний у клінічних випробуваннях (наприклад, у комбінації з Лт у фізіологічному співвідношенні приблизно 14:1); дослідження довгострокових результатів із застосуванням екстрактів ЩЗ, що включає документування наслідків екскурсій концентрації ТЗ у сироватці крові; дослідження щодо розробки стовбурових клітин ЩЗ як потенційного шляху для розуміння фізіології тироцитів і можливого майбутнього лікування Гт [14, 80, 87, 90, 99].

Лікування ХП в теперішній час має більше визначеності у деяких питаннях. Так, у компенсованій стадії першочергове значення має профілактика повторних рецидивів і болю [109, 110, 114, 161]. Пацієнтам із ХП корисна дієтична терапія, яка відповідає стадії захворювання [114, 120]. Нестероїдні протизапальні препарати є першим вибором для знеболювання, і

якщо вони неадекватні, слабкі опіоїди корисні як для болю в животі, так і для болю в спині. Якщо аналгезія все ще недостатня, можна використовувати сильні опіоїди. Ендоскопічне лікування використовується у пацієнтів з абдомінальним болем, спричиненим обструкцією панкреатичної протоки [127, 128, 134, 136, 162].

У стадії декомпенсації необхідне лікування мальабсорбції травної системи, розладів харчування, цукрового діабету, зумовлених зниженням ендокринної та екзокринної функції ПЗ [168, 170, 177]. Пацієнти з зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози повинні отримувати замісну терапію панкреатичними ферментами та адекватне харчування без обмеження жирів [186, 189, 192]. Жиророзчинні вітаміни (А, D, Е і К) можна застосовувати після замісної терапії панкреатичними ферментами залежно від ступеня зовнішньосекреторної недостатності ПЗ та статусу харчування [193, 208].

Для лікування ХП рекомендовано припинення куріння. У мета-аналізі 10 обсерваційних досліджень ($n = 22\ 850$) паління значно підвищувало ризик розвитку ХП [відносний ризик (ВР) 2,29, 95 % ДІ 2,08–2,51; $p < 0,00001$] [219]. Крім того, було виявлено, що куріння сприяє кальцифікації ПЗ (ОР 1,44, 95 % ДІ 1,25–1,67; $p < 0,00001$) і збільшує ризик розвитку екзокринної дисфункції ПЗ (ОР 1,62, 95 % ДІ 1,29–2,04, $p < 0,00001$) і діабету (ОР 1,28, 95 % ДІ 1,10–1,48; $p = 0,001$) [215].

Нестероїдні протизапальні препарати та антихолінергічні препарати, які пригнічують екзокринну стимуляцію ПЗ через блукаючий нерв, широко використовуються при ХП [8, 221, 227]. Однак слабкий опіоїд рекомендується, якщо нестероїдні протизапальні препарати недостатньо ефективні. Трамадол є слабким опіоїдом, який продемонстрував анальгетичну дію, еквівалентну морфіну в рандомізованому контрольованому дослідженні, яке включало пацієнтів, у яких біль не зменшився після 2 тижнів прийому нестероїдних протизапальних препаратів [38, 228]. Крім того, порівняно з морфіном, трамадол має менше психологічних і шлунково-кишкових

побічних ефектів [2, 4]. Дослідження фармакокінетики перорального та внутрішньовенного введення ацетамінофену у пацієнтів з ХП виявило низьку концентрацію ацетамінофену в крові та запропонувало розглянути можливість призначення додаткових анальгетиків у цих пацієнтів [21]. Останні звіти показують, що знеболювальний ефект оксикодону може бути кращим, ніж у морфіну, через його капта-агоністичну дію [22]. Кілька років тому було виявлено, що біль, пов'язаний з ХП, полегшується комбінацією антиоксидантів і прегабаліну [24].

Замісну терапію ферментами ПЗ не слід застосовувати для лікування саме болю у пацієнтів із ХП [38, 44, 45]. Однак це може бути корисним для абдомінальних симптомів, таких як здуття живота та метеоризм, пов'язані з екзокринною дисфункцією ПЗ [48, 49, 56].

Інгібітори протеолітичних ферментів мають пригнічувальну дію на активність трипсину та, як вважають, пригнічують прогресування панкреатиту шляхом пригнічення активації ферментів ПЗ [63]. Повідомлялося, що абдомінальні симптоми покращувалися у пацієнтів з неалкогольним ХП, які отримували інгібітори протеолітичних ферментів, якщо вони мали більшу кількість позитивних результатів [67]. Відомо, що комбінація камостата мезилату, панкреліпази та рабепразолу досягає значного полегшення болю в епігастрії у пацієнтів із ранньою стадією ХП [69, 73].

У випадках зовнішньосекреторної недостатності ПЗ рН у верхньому відділі тонкої кишки нижчий через зниження концентрації бікарбонату в панкреатичному соку. РН <4 у тонкій кишці інактивує панкреатичну ліпазу, а преципітація жовчної кислоти призводить до поганого утворення міцел. Крім того, препарати травних ферментів, вкриті кишковорозчинною оболонкою, не вивільняються при рН <5. Отже, показано, що лікування інгібітором протонної помпи або антагоністом H₂-рецепторів є ефективним у поєднанні з панкреатичним травним ферментним агентом, незалежно від того, вкриті кишковорозчинною оболонкою чи ні, у пацієнтів зі стеатореєю [73, 81]. Повідомлялося, що комбіноване використання агента, що пригнічує

шлункову кислоту, є ефективним, коли здатність виділяти шлункову кислоту є нормальною або високою [88, 95]. Однак аддитивний ефект агента, що пригнічує шлункову кислоту, не був підтверджений у деяких дослідженнях [89, 93]. Таким чином, немає необхідності розглядати рутинне застосування комбінації терапії травними ферментами ПЗ, вкритої кишковорозчинною оболонкою, і препарату, що пригнічує шлункову кислоту. Однак варто додати засіб, що пригнічує секрецію шлункової кислоти, коли замісна терапія травними ферментами ПЗ недостатньо ефективна.

При розробці схеми лікування ГТ, сполученого з ХП, нашу увагу привернула можливість використання препарату α -ліпоевої кислоти та синбіотику. Альфа-ліпоева кислота репрезентує органічну сірковмісну сполуку, що функціонує як прекурсор глутатіону та виявляє інсуліноподібну активність. Визнана дієтологами та фахівцями у сфері нутрицевтики, α -ліпоеву кислоту часто класифікують як надзвичайно ефективний природний антиоксидант. Перша ідентифікація α -ліпоевої кислоти пов'язана з екстракцією із печінкової тканини під час розробки гепатопротекторів. У людському організмі α -ліпоева кислота виконує наступні функції: каталізує біохімічні реакції, діючи як коензим у ферментних комплексах; фасилітує транспортування жирних кислот, координуючи метаболічні процеси між вуглеводами та ліпідами; стимулює синтез аденозинтрифосфату та активізує процес гліколізу, тим самим підтримуючи мітохондріальну функцію та енергетичний метаболізм; забезпечує захист клітин від оксидативного стресу, нейтралізуючи вільні радикали; сприяє загальній детоксикації клітин організму, включно з гепатоцитами та нейронами; впливає на зниження системних маркерів запалення; підтримує імунну відповідь, взаємодіючи з кишковою мікробіотою для регуляції імунних процесів [183, 193, 200, 203].

Синбіотики – це фізіологічно функціональні харчові інгредієнти, що включають комбінацію пребіотиків і пробіотиків (пробіотичних культур разом зі стимулюючим їх розмноження субстратом), що володіють властивістю взаємного посилюючого (позитивного) впливу на фізіологічні

функції і процеси обміну речовин в організмі людини [205]. Препарат "Лактімак Форте" характеризується підвищеною здатністю до захисту та відновлення нормальної кишкової флори, що обумовлено присутністю *Saccharomyces boulardii*. Цей пробіотичний штам показує виражену антагоністичну активність проти широкого спектру патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, включаючи різноманітні бактерії та грибки, які порушують баланс кишкового мікробіому. Антимікробна дія *Saccharomyces boulardii* заснована на її спроможності інгібувати ріст та розмноження цих мікробів [97, 103, 125, 126, 171, 207].

Бактеріальні культури у складі даного препарату відіграють важливу роль у метаболізмі основних класів органічних речовин, включно з білками, жирами, вуглеводами, нуклеїновими та жовчними кислотами. Вони також активізують імунну систему, сприяючи синтезу імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів, що призводить до підсилення локального імунітету, а також сприяють репарації слизових оболонок та знижують вразливість кишкового епітелію до патогенних бактерій. Додатково, ці бактерії виступають у якості природних біосорбентів, здатних нейтралізувати та виводити з організму токсини, що сприяє зменшенню токсичного навантаження та алергічних реакцій. Олігосахариди, що також містяться у препараті, класифікуються як пребіотики і функціонують як селективний субстрат для бактеріального росту, сприяючи колонізації кишечника корисними мікроорганізмами та покращуючи кишковий мікробіом.

1.4 Роль пробіотиків у сучасному лікуванні дисбіозу

Лікування дисбіозу кишечника (ДБК) є завданням водночас інтригуюче складним та раціональним, кінцевим результатом якого є відновлення фізіологічного стану мікрофлори. Цей процес вимагає впровадження комплексних заходів, які відповідають кільком основним принципам [194, 205]:

- ефективного припинення надлишкового бактеріального росту у кишечнику;
- відновлення нормального складу мікробіотичної флори тонкої та товстої кишки;
- покращення процесів кишкового травлення та всмоктування;
- відновлення функцій моторики кишок;
- стимулювання загальної реактивності організму.

Вперше визначення таких лікарських засобів, що чинить позитивний вплив на сукупність мікробів у певному середовищі (так звані пробіотики) було сформульовано ще Ліллі та Стівеллом у 1965 році, вказуючи на речовини, що вироблені мікроорганізмами, сприяючих зростанню інших бактерій [92, 151].

У 1989 році виникло поняття так званого «живого мікробного доповнення», але це визначення було пов'язане виключно зі здоров'ям харчування (Fuller, 1989; Huis in't Veld et al., 1994) [94, 119]. Інше поточне визначення цього терміну розглядає пробіотики як живі мікроорганізми, які мають бути спожиті в достатній кількості для позитивного впливу на здоров'я і не обмежуються суто харчовим ефектом (Guarner and Schaafsma, 1998; Hill et al., 2014) [105, 116]. Спільним є те, що усі три визначення передбачають вплив пробіотиків на резидентну мікробіоту, клітини епітелію кишечника та загальну імунну систему організму людини [91].

На сьогоднішній день відомі терапевтичні засоби для лікування ДБК класифікуються як пробіотики, пребіотики, симбіотики та постбіотики [116, 140, 149, 205, 207].

Оригінальні пробіотики першопочатково містили лише один вид мікроорганізмів, переважно сахароміцети або лактобацили. Метааналізи подальших клінічних наукових досліджень підтвердили переваги використання таких пробіотиків для профілактики інфекційної діареї та постантибактеріальної діареї, зокрема, коліту, викликаного *Clostridium difficile* (Goldenberg et al., 2017) [102].

Більш сучасні форми пробіотиків включають значно різноманітні комбінації та кількості мікроорганізмів, зазвичай в діапазоні від 10^8 до більше 10^{10} організмів. Багато штамів пробіотиків були створені з метою подолання відносно низького рівня кислотності шлунка, що призвело до великої різноманітності штамів з різноспектральними фізіологічними властивостями. Це ускладнює порівняння та може вести до некоректного підбору пробіотиків, оскільки відсутність незалежних досліджень може приховати певні фізіологічні ефекти, пов'язані з кожним конкретним штамом (West et al., 2014; de Simone, 2019; Ohkusa et al., 2019) [74, 169, 218]. Роль клітинних компонентів мертвих пробіотичних бактерій як пребіотика також залишається площею недостатньо вивчених аспектів (Сатокарі, 2019) [188]. Важливим ракурсом є також взаємодія людей із специфічними бактеріями, що призводить до сприятливого впливу. Один з прикладів – це взаємодія людей із *Bacteroides plebeius* у японській популяції. Бактерія сприяє переробці полісахариду водоростей іншою бактерією, *Zobellia galactanivorans*, демонструючи важливість коєволюції (Hehemann et al., 2010; Sonnenburg, 2010) [115, 199].

Пробіотики представляють з себе низку корисних мікроорганізмів, у той час як пребіотики є незасвоєваними харчовими традиційними компонентами, що вибірково стимулюють ріст і активність певної обмеженої кількості бактерій [205, 218]. Останнім часом спостерігається тенденція до дослідження можливості так званих синбіотиків (комбінації пребіотиків та пробіотиків) та постбіотиків (неживих мікроорганізмів та/або їх компонентів, корисних для здоров'я організму), які виявляють високу біологічну активність у профілактиці різноманітних захворювань [205, 207].

З метою максимізації ефективності комплексної терапії ДБК використовують немікробні засоби, які спрямовано стимулюють ріст та метаболічну активність нормальної мікрофлори тобто пребіотики. За хімічним складом серед них можна виділити лактулозу, інουλін, лізоцим та інш. Пробіотичні властивості також притаманні окремим харчовим

продуктам, таким як крупи, пластівці з кукурудди або вівса посівного, хлібобулкові вироби, цибуля, сочевиця, банани, артишоки та інші [54, 74, 86, 182].

Симбіотики (від слова "симбіоз" – взаємодія, співіснування) – це комбіновані пробіотичні та пребіотичні препарати, причому останні є нетравним матеріалом, який або активує, або потенціює дію пробіотичних бактерій. Класичними пребіотиками є інулін (наприклад, з топінамбуру або артишоку) та фруктоолігосахариди [207].

Синбіотики (від слова "синергізм" – взаємне підсилення ефекту дії) – це засоби, які виникають в результаті раціонального поєднання пробіотиків та пребіотиків (Бондаренко В.М., Воробйов А.А., 2004) [8]. Синбіотики вважаються найбільш ефективним видом пробіотичних препаратів, оскільки цей симбіоз дозволяє швидко колонізувати корисні бактерії та досягти очікуваного результату [158, 205].

Пробіотики мікробного походження є препаратами, створеними на основі компонентів нормальної мікрофлори кишок або мікроорганізмів з вираженим антагонізмом щодо умовно-патогенної мікрофлори. Ці препарати класифікуються на чотири покоління [54, 82, 155, 218, 222]:

- I покоління включає у себе класичні монокомпонентні препарати, які вміщують нормальну мікрофлору (колібактерин, біфідумбактерин, лактобактерин);

- II покоління представлене препаратами конкурентної дії, які витісняють умовно-патогенні мікроорганізми, не колонізуючи кишечник (бактисубтил/флонівін, біоспорин, споробактерин, ентерол);

- III покоління охоплює полікомпонентні препарати нормофлори або симбіотики (біфілонг, ацилакт, аципол, лінекс);

- IV покоління включає комбіновані препарати (синбіотики), такі як біфідум-бактерин форте, який складається з біфідобактерій, сорбованих на частках активованого подрібненого вугілля; біфіліз – поєднання *B.bifidum* і лізоциму, лактіале містить 7 штамів мікроорганізмів, включаючи два види

біфідобактерій, чотири види лактобактерій, молочнокислий стрептокок *Streptococcus thermophilus* та поживне середовище, яке сприяє виживанню молочнокислих бактерій під час просування їх від тонкої до товстої кишки, і інші.

Один із передових препаратів четвертого покоління — Лактімак Форте — включає в себе: *Lactobacillus acidophilus* 500 млн, *Lactobacillus rhamnosus* 1 млрд, *Saccharomyces boulardii* 30 млн, *Bifidobacterium lactis* 275 млн, *Bifidobacterium longum* 1 млрд, *Clostridium butyricum* 2 млн, *Bacillus clausii* spores 2 млрд, *Fructo oligosaccharides* 100 мг.

Лактімак Форте включає в себе збалансовану комбінацію пробіотика та пребіотика, основний ефект яких спрямований на оптимізацію функцій організму, регулювання рівноваги та нормалізацію складу кишкової мікрофлори.

У результаті наявності такого мікроорганізму як *Saccharomyces boulardii* у складі засобу, препарат виявляє підвищену захисну та відновлювальну ефективність у порівнянні з нормальною кишковою мікрофлорою. Основний механізм дії пов'язаний із прямим антагонізмом (антимікробна активність), який обумовлений здатністю *Saccharomyces boulardii* пригнічувати ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів, що порушують біоценоз кишечника, таких як клостридії, стафілококи, псевдомонади, сальмонели, клебсієли, кандіди, шигели, ешеріхії, вібріони, амеби та лямблії, ентеро- та ротавіруси тощо.

Олігосахариди можна також віднести до класу пребіотиків, які виступають селективним субстратом для росту та розвитку бактерій. Таким чином, вони сприяють покращенню контамінації як тонкого, так і товстого кишечника корисними натуральними пробіотичними мікроорганізмами.

У комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет використовується альфа-ліпоева кислота, що проявляє ефективність у корекції полінейропатій [9, 197]. Тіоктова або альфа-ліпоева кислота бере участь у різноманітних фізіологічних процесах, пов'язаних з обміном речовин.

Альфа-ліпоева кислота, також відома як 1,2-дитіолан-3-пентанова кислота або тіоктова кислота, є сполукою, яка зазвичай присутня в мітохондріях і є необхідною для різних ферментативних функцій. Альфа-ліпоева кислота була визначена Рідом у 1951 році як ацетатний замінний фактор, і її перше клінічне використання належить 1959 року, коли вона використовувалася для лікування гострого отруєння грибом *Amanita phalloides*, відомим також як смертельна шапка [9, 133, 185, 197].

Альфа-ліпоева кислота є кофактором піруват-дегідрогеназного комплексу, який каталізує конверсію пірувату, утвореного в результаті гліколізу, в ацетил-СоА. Ліпоева кислота у своєму окисленому стані (ліпоат) спочатку піддається редукції дигідроліпоевої кислоти, а потім повторно окислюється. Ця біохімічна реакція дозволяє пірувату, виробленому в результаті гліколізу, ініціювати цикл Кребса, сприяючи синтезу ацетил-КоА та виробленню АТФ. Таким чином, цей процес забезпечує клітині енергією, необхідною для виконання її функцій.

У медичній практиці використовуються кілька препаратів альфа-ліпоевої кислоти, представлені трьома основними солями: етилендіаміною, трометамоловою, меглюміною [197]. Раціональне застосування препарату альфа-ліпоевої кислоти базується на результаті численних досліджень (ALADIN I, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, NATHAN, DECAN, SYDNEY), в яких визначалася доза, кратність вживання та тривалість курсу [9]. Для досягнення клінічного ефекту важливим є тривалий курс застосування протягом 6 тижнів (і більше), та прийом терапевтичної дози 600 мг один раз [59, 197]. Ефективність альфа-ліпоевої кислоти підтверджена при лікуванні діабетичних уражень нервової системи, таких як діабетична дистальна полінейропатія, енцефалопатія, синдром діабетичної стопи, діабетична автономна нейропатія серця, травного тракту та еректильна дисфункція.

Згідно з висновками Л. В. Журавльової [9], використання препарату α -ліпоевої кислоти (Діаліпон®) у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні із супутнім цукровим діабетом (ЦД) сприяло

поліпшенню загального стану, зменшенню клінічних проявів захворювання, регресу вуглеводневих порушень та оптимізації ліпідного дистресу. Літературні дані також фіксують застосування препарату α -ліпоєвої кислоти у пацієнтів із ЦД та хронічною печінковою патологією (ХП), що розвивається на тлі ЦД, проте дослідження акцентується на корекції клінічних проявів ЦД, порушень пероксидації ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнтів [9, 59, 197].

За даними літературного аналізу, наукових даних щодо використання препаратів α -ліпоєвої кислоти і синбіотиків при коморбідності Гт і ХП знайдено недостатньо, що мотивувало до проведення такого дослідження з метою оптимізації лікування пацієнтів із таким поєднанням захворювань із врахуванням встановлених патогенетичних і трофологічних особливостей і згідно із даними динамічного аналізу застосованих медико-соціальних параметрів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Обстежено 124 хворих на Гт, сполучений з ХП, які перебували на диспансерному обліку в амбулаторно-поліклінічному відділенні після лікування в КП «Рівненська обласна клінічна лікарня» РОР імені Юрія Семенюка. Основними джерелами інформації стали «Медичні карти амбулаторного хворого» (форма 025/о) та «Медичні карти стаціонарного хворого» (форма 003/о), що належать об'єкту дослідження – пацієнтам з Гт.

Додатково було обстежено ще 48 осіб, які мали ізольований ХП, та відповідали за віком і статтю об'єкту дослідження. Для проведення порівняльного аналізу досліджуваних показників з нормальними значеннями було включено 20 практично здорових осіб, які також були подібні за віком, статтю та соціальним статусом. Відбір цих осіб здійснювався з урахуванням анамнезу та відсутності клінічних проявів Гт та ХП.

При виконанні роботи використовували загальноприйняті світові нормативно-правові директивні документи: стандарти Good Clinical Practice [106]; Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину [12, 79]; Гельсінська декларація світової медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини [41]. Верифікацію діагнозу Гт проводили за протоколом Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association [96] із кодуванням діагнозу за МКХ-10. Діагноз ХП встановили згідно із Наказом від 10.09.2014 № 638 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хронічний панкреатит МОЗ України» та із Наказом від 12.07.2023 № 1266 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої)

медичної допомоги та медичної реабілітації хронічний панкреатит МОЗ України» [17, 18].

Згідно із Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) Гт відповідає шифрам E03.80 (Інший уточнений Гт), E02.00 (Субклінічний Гт внаслідок йодної недостатності). ХП за МКХ-10 відповідає шифрам K86.0 (алкогольний ХП) та K86.1 (інші ХП).

Критеріями включення були наявність субклінічного гіпотиреозу і Гт легкого та середнього ступеня тяжкості. Критерії виключення включали наступні умови: наявність важкого ступеня Гт, гострі прояви ішемічної хвороби серця в анамнезі, неконтрольований цукровий діабет, активні захворювання печінки або збільшення рівня трансаміназ в сироватці крові більше ніж втричі, хронічний алкоголізм, інфекційні захворювання, порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 60 мл/хв), перебіг вагітності, період годування грудьми, наявність нейропсихічної патології у пацієнтів, непереносимість препаратів, що планувалися для застосування в рамках дослідження, а також відмова пацієнтів від участі у дослідженні.

Хворі на Гт, сполучений з ХП, що були під наглядом, в залежності від схеми лікування були розподілені на три групи, з них перша група включала 38 осіб (отримували протокольне лікування (ПЛ) Гт та ХП), друга – 42 хворих (ПЛ + препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон), третя група містила 44 пацієнта (ПЛ + препарат α -ліпоєвої кислоти + синбіотик (Лактімак Форте).

При аналізі вікового складу було встановлено, що тривалість захворювання на Гт у хворих на Гт, сполучений з ХП, складала в середньому ($15,3 \pm 1,1$) років (табл. 2.1).

Представлена таблиця 2.1 надає інформацію про розподіл хворих за тривалістю хронічного ураження ЩЗ, включаючи абсолютні та відсоткові показники в кожній з трьох груп. Аналізуючи надані дані, можна зазначити, що наявність Гт протягом 1-5 років у 1-шій групі відмічали 2 хворих, що становить 5,2 % від усіх осіб у цій групі, у 2-гій групі – 3 пацієнта, що становить 7,2 % від усіх хворих у цій групі, у 3-тій групі – 4 осіб, що

становить 9,1 % від усіх хворих у цій групі. Тривалість захворювання на Гт протягом 6-10 років мало місце у 5 хворих, тобто 13,2 % від усіх хворих у 1-шій групі, у 6 захворілих, що увійшли до 2-гої групи і при цьому становили 14,3 % від усіх хворих цієї групи та також у 5 хворих 3-ої групи, що складало 11,4 % відповідно. Довгість Гт протягом 11-15 років спостерігалася у 1-шій групі у 12 хворих (31,6 %), у 2-гій групі – у 10 хворих (23,8 %), у 3-тій групі в 11 хворих (25,0 %). У 14 хворих (36,8 % від усіх осіб цієї групи) 1-шої групи, у 18 пацієнтів (42,8 %) 2-гої групи та у 17 обстежених (38,6 %) 3-ої групи було зафіксовано наявність хронічного ураження ЦЗ протягом від 16 до 20 років. Наявність захворювання на Гт більше 20 років: 1-ша група (n=38) – 5 хворих (13,2 % від усіх пацієнтів), 2-га група (n=42): 5 обстежених (11,9 % від усіх хворих) та 3-тя група (n=44): 7 осіб (15,9 % від усіх хворих).

Таблиця 2.1 – Тривалість захворювання на Гт (абс./ %)

Тривалість захворювання на Гт	1-ша група n=38	2-га група n=42	3-тя група n=44
1-5 роки	2 (5,2 %)	3 (7,2 %)	4 (9,1 %)
6-10 років	5 (13,2 %)	6 (14,3 %)	5 (11,4 %)
11-15 років	12 (31,6 %)	10 (23,8 %)	11 (25,0 %)
16-20 років	14 (36,8 %)	18 (42,8 %)	17 (38,6 %)
Більше 20 років	5 (13,2 %)	5 (11,9 %)	7 (15,9 %)

У пацієнтів, що перебували під наглядом, за даними анамнезу, середня тривалість захворювання на ХП у хворих на Гт, сполучений з ХП, становило $(9,13 \pm 1,5)$ років (табл. 2.2).

У таблиці 2.2 наведено детальну інформацію щодо розподілу хворих у трьох групах пацієнтів за тривалістю захворювання на ХП. Ці дані ілюструють розподіл пацієнтів у трьох групах за тривалістю захворювання на ХП, розкриваючи відсотковий внесок кожної групи до загальної картини захворювання.

Таблиця 2.2 – Тривалість захворювання на ХП (абс./ %)

Тривалість захворювання на ХП	1-ша група n=38	2-га група n=42	3-тя група n=44
1-2 роки	1 (2,6 %)	3 (7,1 %)	2 (4,5 %)
3-5 років	5 (13,2 %)	4 (9,5 %)	6 (13,6 %)
6-10 років	18 (47,4 %)	24 (57,2 %)	23(52,3 %)
11-15 років	11 (28,9 %)	9 (21,4 %)	12 (27,3 %)
Більше 15 років	3 (7,9 %)	2 (4,8 %)	1 (2,3 %)

Відповідно до наданих результатів, розподіл хворих на тривалість захворювання на ХП у кожній з трьох груп пацієнтів виглядає наступним чином. Так, тривалість ХП від 1 до 2 років мало місце у наступному розподіленні: в 1-шій групі спостерігається лише один хворий (2,6 %), що становить 7,1 % від усієї кількості пацієнтів в цій групі. У 2-гій групі виявлено три хворих (7,1 %), що становить 7,1 % від загальної кількості пацієнтів у цій групі, в яких відмічалось наявність ХП від 1 до 2 років. Третя група має два хворих (4,5 %), що становить 4,5 % від загального числа пацієнтів у цій групі.

Наявність хронічного ураження ПЗ від 3 до 5 років за даними анамнезу: в 1-шій групі відзначено п'ять хворих (13,2 %), що складало 13,2 % від загальної кількості пацієнтів. У 2-гій групі зареєстровано чотири хворих (9,5 %), що становило 9,5 % від загальної кількості пацієнтів у цій групі та 3-тя група містила шість хворих (13,6 %), що складало 13,6 % від усіх пацієнтів цієї групи.

У розглянутій когорті хворих, де тривалість захворювання на ХП становила від 6 до 10 років, можна виділити такі результати: у 1-шій групі, що включала 38 пацієнтів, було зафіксовано 18 хворих, що представляє 47,4 % від загальної кількості пацієнтів в цій групі. У 2-гій групі, де було налічено 42 пацієнти, було відзначено 24 хворих, що становить 57,2 % від загальної кількості пацієнтів у цій групі. Третя група, складаючи 44 пацієнти, мала 23

хворих, що складало 52,3 % від загальної кількості пацієнтів у цій групі. Ці дані вказують на те, що в групі з тривалістю захворювання на ХП від 6 до 10 років спостерігається значний відсотковий внесок хворих у загальну картину захворювання.

У вивченій когорті пацієнтів з тривалістю захворювання на хронічне ураження ПЗ від 11 до 15 років, спостерігаються наступні результати – у 1-шій групі зафіксовано 11 хворих, що становить 28,9 % від усього складу групи хворих. У 2-гій групі відзначено 9 осіб, що представляє 21,4 % від загальної кількості пацієнтів у цій групі. Третя група мала 12 хворих, що складає 27,3 % від усього числа пацієнтів цієї групи. Захворювання на ХП більше 15 років відзначали лише 3 хворих (7,9 %), 1-шої групи, 2 пацієнта (4,8 %), 2-гої групи та 1 хворого (2,3 %), 3-ої групи.

У дослідженні брали участь 54 жінки (43,5 %) і 70 чоловіків (56,5 %), середній вік хворих складав ($50,46 \pm 10,3$) років. При аналізі вікового розподілу досліджуваних груп в цілому переважали пацієнти працездатного віку.

У таблиці 2.3 представлено аналіз вікового розподілу серед пацієнтів 1-ої групи за статтю, враховуючи відмінності між чоловіками та жінками. Загальна кількість досліджених осіб становить 38, де 17 з них (44,7 %) – жінки та 21 (55,3 %) – чоловіки. Зібраний матеріал можна інтерпретувати наступним чином. Так, у віковій категорії 20-30 років не зареєстровано жодної представниці жіночої статі, що складало 0 % від усього числа жіночих пацієнтів. В віковій групі 31-40 років було зареєстровано 2 пацієнтки (5,2 %), а в групі 41-50 років – 4 пацієнтки (10,5 %). Вікова група 51-60 років містила 8 жінок (21,1 %), тоді як група 61-70 років включала 3 пацієнток (7,9 %).

Розподіл вікових груп у чоловіків був наступним чином – у когорті чоловіків віком 20-30 років був представлений однією особою (2,6 %). Вікова група 31-40 років мала трьох пацієнтів (7,9 %), а група 41-50 років містить шість чоловіків (15,8 %). У групі 51-60 років було дев'ять чоловіків (42,8 %), а в групі 61-70 років – двоє пацієнтів (5,2 %).

Таблиця 2.3 – Розподіл за віком та статтю хворих першої групи

Віковий діапазон	Стать			
	жінки (n=17)		чоловіки (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
20-30 років	0	0	1	2,6
31-40 років	2	5,2	3	7,9
41-50 років	4	10,5	6	15,8
51-60 років	8	21,1	9	42,8
61-70 років	3	7,9	2	5,2

У 2-гій групі загальна кількість досліджених осіб становило в цілому 42 пацієнти, де 19 з них (45,2 %) – жінки та 23 (54,8 %) – чоловіки (табл 2.4).

Таблиця 2.4 – Розподіл за віком та статтю хворих другої групи

Віковий діапазон	Стать			
	жінки (n=19)		чоловіки (n=23)	
	абс.	%	абс.	%
20-30 років	1	2,4	1	2,4
31-40 років	2	4,8	3	7,1
41-50 років	4	9,5	5	11,9
51-60 років	9	21,4	12	28,5
61-70 років	3	7,1	2	4,8

У віковій групі 20-30 років пацієнтів, що увійшли до 2-гої групи, була зареєстрована одна пацієнтка (2,4 %), також в цій групі був представлений один чоловік (2,4 %). Група 31-40 років включала 2 пацієнтки (4,8 %) та 3 пацієнти (7,1 %) відповідно. У віковій групі 41-50 років було зареєстровано 4 жінки (9,5 %) та 5 чоловіків (11,9 %). В групі 51-60 років було присутні 9 жінок (21,4 %) та 12 чоловіків (28,5 %). Група 61-70 років включала 3 жінок (7,1 %) та 2 чоловіків (4,8 %).

У 3-ій групі досліджуваних осіб загальною кількістю 44, з них 18 (40,9 %) – жінки та 26 (59,1 %) – чоловіки (табл 2.5). Розподіл вікових груп у 3-ій групі хворих на ГТ, сполучений з ХП, було наступним – у віковій групі 20-30 років була зареєстрована 1 жінка (2,3 %), а також 2 чоловіків (4,5 %). У віковому діапазоні 31-40 років було 3 жінки (6,8 %) та 4 чоловіки (9,1 %). В когорті хворих віком 41-50 років було присутнє 5 жінок (11,4 %) та також 5 чоловіків (11,4 %).

Таблиця 2.5 – Розподіл за віком та статтю хворих третьої групи

Віковий діапазон	Стать			
	жінки (n=18)		чоловіки (n=26)	
	абс.	%	абс.	%
20-30 років	1	2,3	2	4,5
31-40 років	3	6,8	4	9,1
41-50 років	5	11,4	5	11,4
51-60 років	10	22,7	12	27,3
61-70 років	2	4,5	0	0

Вікова група 51-60 років містила 10 жінок (22,7 %) та 12 чоловіків (27,3 %). У віці 61-70 років було зареєстровано 2 жінки (4,5 %), а чоловіків у цій групі не було.

Серед супутньої патології, найчастіше відзначалися хронічні форми ішемічної хвороби серця, остеохондроз, хронічний холецистит та ерозивний гастродуоденіт, як показано в таблиці 2.6. Усі ці хронічні захворювання перебували у стадії ремісії та не вимагали додаткового медикаментозного лікування.

Так, за даними табл. 2.6, хронічні форми ішемічної хвороби серця (ІХС) виявлено у 68 пацієнтів, що складає 54,8 % від загальної кількості. Ця патологія є найбільш поширеною серед усіх досліджених. Хронічний холецистит виявлено у 54 пацієнтів, що представляє 43,5 % від загального

числа. Ця патологія також має значний рівень поширеності. Остеохондроз діагностовано у 31 пацієнта, що складає 25,0 % від загальної кількості. Ця патологія займає третє місце за поширеністю серед досліджених захворювань.

Таблиця 2.6 – Частота виявлення супутньої патології у хворих на Гт, сполучений з ХП (абс./ %)

Патологія	n=124	%
Хронічні форми ІХС	68	54,8
Хронічний холецистит	54	43,5
Остеохондроз	31	25,0
Ерозивний гастродуоденіт	29	23,4
Цукровий діабет	27	21,8
Хронічний бронхіт	18	14,5
Хронічний пієлонефрит	4	3,2

Ерозивний гастродуоденіт виявлено у 29 пацієнтів, що представляє 23,4 % від загальної кількості. Ця патологія також є розповсюдженою серед досліджуваної групи. За результатами дослідження, виявлено, що цукровий діабет діагностовано у 27 пацієнтів, що складає 21,8 % від загальної кількості пацієнтів. При цьому хронічний бронхіт зареєстровано у 18 пацієнтів, що складає 14,5 % від загальної кількості. Ця патологія має менший рівень поширеності порівняно з попередніми. Хронічний пієлонефрит виявлено у 4 пацієнтів, що становить 3,2 % від загальної кількості. Ця патологія є менш поширеною серед досліджуваних.

З метою корекції Гт пацієнти отримували замісну терапію левотироксином. Згідно з отриманими даними, дозування левотироксину було розподілене наступним чином: 46 (37,1 %) пацієнтів приймали дозу 50–75 мкг левотироксину, 55 (44,3 %) осіб – 100–125 мкг, 18 (14,5 %) хворих – 150–175 мкг, а 5 (4,0 %) пацієнтів отримували дозу 200–250 мкг.

В якості ПЛ ХП усі хворі, що знаходилися під наглядом, приймали ферментний препарат чистого панкреатину (креон), інгібітор протонної помпи (пантопразол), спазмолітик (мебеверин) та/або прокінетик (мотиліум). Варто зазначити, що обов'язковими компонентами лікувальної програми були амбулаторний режим та харчування, відповідне дієти, рекомендованої при ХП у фазі нестійкої ремісії та ремісії. Основною метою дієтичного комплексу є дотримання механічного та хімічного покою органів травлення, знімання болю та зниження активності ПЗ [108, 125, 130]. Харчування має наступні характеристики: калорійність 2500-2800 кілокалорій, білки – 130-140 г (переважно нежирні сорти м'яса, риби, молочних продуктів), жири – 70 г, вуглеводи – 350 г. Режим харчування передбачав розподіл їжі на невеликі порції 5-6 разів на день. Характеристика їжі: вона готується шляхом варіння та протирання або пюрування, тушкування, з обмеженням вживання жирів та цукру, виключаючи продукти, які мають сильний сокогінний ефект (наприклад, рибний та м'ясний концентрований бульйон, грибний або капустний відвар, спеції, свіжовижаті соки, кофеїн тощо). Абсолютно відмовляються від вживання смажених, копчених та жирних страв.

Друга група хворих додатково до ПЛ отримували препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) у дозі 300 мг по 1 капсулі на добу протягом 14 днів, а третя група хворих додатково до ПЛ отримувала комбінацію препарату α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) у дозі 300 мг по 1 капсулі на добу протягом 14 днів та синбіотик (Лактімак Форте) по 1 капсулі 1 раз на добу 14 днів.

2.2 Методи дослідження, які використовувалися

Усіх пацієнтів, які перебували під спостереженням, піддавали загальноклінічному обстеженню, а також визначенню тиреоїдного профілю [8].

Пальпаторне обстеження ЩЗ здійснювалося з оцінкою розмірів органу відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) від 2001 року [219].

Вимірювання розмірів та структури ЩЗ проводилося за допомогою ультразвукового діагностичного апарату Ultima PA – Ultrasound з використанням датчика 7,5 МГц в кабінеті ультразвукової діагностики. УЗД ЩЗ пацієнтів здійснювали за стандартною методикою в положенні лежачи із закинутою назад головою. Об'єм кожної частки ЩЗ обчислювався за допомогою формули [5, 10, 70]:

$$\text{Об'єм} = (\text{довжина} \times \text{ширина} \times \text{товщина}) \times 0,479 \quad (2.1)$$

де 0,479 – коефіцієнт поправки на еліпсоїдність.

Оцінку стану ЩЗ за допомогою ультразвукового дослідження проводили відповідно до міжнародних норм при використанні ультразвука у дорослих осіб. Діагноз «зоб» ставили, якщо об'єм ЩЗ перевищував 15 см³ у жінок і 18 см³ у чоловіків.

Під час проведення ультразвукового дослідження ПЗ здійснювалася аналіз її стану, оцінюючи зміни в структурі протоків та паренхіми. Цей аналіз спрямовувався на визначення ступеня важкості патологічного процесу. При оцінці використовувалися такі показники: оцінка контурів органу, його ехогенність – нерівна ехоструктура паренхіми залози; зони пониженої ехогенності з дрібними включеннями (розміром 1-3 мм), що вказували на запальний тканинний набряк; гіперехогенні включення з акустичними тінями (кальцифікація залози); розширення діаметру вірсунгової протоки більше 3 мм, що вказувало на наявність протокової гіпертензії; внутрішньопротокові ехогенні утворення з акустичними тінями або їх відсутність (камені, кальцинати, преципітати); гіперехогенна стінка протоки, що відображало її фіброзні зміни; розширення бокових гілок протоки (перидуктальний фіброз паренхіми); лінійні тяжисті включення різної форми та довжини (фіброз); а також виявлення анехогенних порожнин (розміром понад 5 мм), що вказувало на наявність псевдокіст.

Визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (вТ4) проводилося за допомогою імунохімічного методу з

електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas-6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

Порушення ліпідного статусу оцінювали за рівнем тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) згідно із критеріями III доповіді експертів Національної освітньої програми по холестерину (2001), фенотипування за класифікацією гіперліпідемія D.S. Fredrickson із сучасними доповненнями [31]. При цьому загальний рівень холестерину (ЗХ) вираховували за формулою:

$$\text{ЗХ} = \text{ЛПВЩ} + \text{ЛПНЩ} + 1/5 \text{ рівня ТГ} \quad (2.2)$$

Також було обчислено коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою:

$$\text{КА} = (\text{ЗХ} - \text{ЛПВЩ})/\text{ЛПВЩ} \quad (2.3)$$

Функціональний стан ПЗ оцінювали за допомогою рівня фекальної α -еластази, яку визначали методом імуноферментного аналізу. Якщо рівень фекальної еластази в калі знаходиться в межах референсних значень, відсутня недостатність екзокринної функції підшлункової залози. Зниження показників в інтервалі від 100 до 150 мкг/г калу свідчить про помірну недостатність, а менше 100 мкг/г калу характерно для тяжкої недостатності функції підшлункової залози.

Панкреатичну α -амілазу вивчали імунохімічним методом, трипсин та фосфоліпазу А – методом ІФА, ліпазу – ферментативно-колометричним методом (аналізатор Roche Cobas Integra 400 plus (Швейцарія)).

З метою оцінки наявності та ступеня екзокринної недостатності ПЗ також застосовувався метод аналізу копрограми, який включав в себе 14 критеріїв [7, 13, 31]. Серед цих ознак були враховані аспекти оформленості калу, наявність незмінених м'язових волокон, змінених (перетравлених) м'язових волокон, присутність рослинної клітковини, що перетравлена, рослинної клітковини, що не перетравлена, нейтрального жиру, жирних кислот, лейкоцитів, еритроцитів, крохмалю, милу, слизу, йодофільної флори,

елементів грибів, подібних до дріжджових тощо. Кожен з цих показників оцінювався залежно від його наявності та кількості: 0 балів – відсутні, у разі наявності показника в незначній кількості, йому відводився 1 бал, тоді як за значної кількості – відповідно 2 бали.

З урахуванням суми набраних балів проводилась оцінка градації важкості екзокринної недостатності: 0-9 балів копрограми свідчили про помірний ступінь зовнішньосекреторної недостатності, 10-18 балів вказували на середню міру, більше 18 балів свідчили про виражений ступінь екзокринної недостатності ПЗ.

Був проведений аналіз кишкової мікрофлори, для якого в якості субстрату використовували вміст товстого кишечника (фекалії). 1 грам нативних фекалій розводили в 9 мл фізіологічного розчину (10^{-1}). З основного розведення 1:10 були зроблені додаткові розведення в фізіологічному розчині до 10^9 . Висів матеріалу з розведень фекалій здійснювали відразу після їх приготування. З кожного розведення був зроблений висів на комплект поживних середовищ, зокрема: Середовище Ендо, Жовтково-сольовий агар, Кров'яний агар, Сабуро, Лактобак-агар та Біфідум-агар. Культивування посівів здійснювалося протягом 24-48 годин при температурі 37°C .

Кількість мікроорганізмів у 1 грамі фекалій визначалась на підставі чисельності колоній, що виростили на відповідному живильному середовищі, а також з урахуванням кількості посіяного матеріалу і ступеня його розведення. Виділені мікроорганізми, такі як *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *E. coli*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Candida* spp, умовно-патогенні ентеробактерії та неферментуючі грамнегативні палички, ідентифікувалися за культуральними, морфологічними, тинкторіальними і біохімічними характеристиками [7, 11, 13].

Підрахунок кількості кожної групи виділених мікроорганізмів здійснювався за формулою:

$$M = N \times 10^{n+1} \quad (2.4)$$

де: M – представляє число мікроорганізмів в 1 грамі;

N – кількість колоній, які вирости на поверхні живильного середовища і вглибині високого стовпчика;

n – ступінь розведення матеріалу.

Після підрахунку, підсумковий результат кількісного вмісту бактерій був виражений у логарифмічному виразі \lg , КУО/мл.

Рівень цитокінів прозапального та протизапального характеру визначали імуноферментним методом з використанням наборів «ELISA Kit» (виробництво InvitroGen™) згідно з інструкціями виробників на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS (виробництво Awareness Technologies, США). Для реалізації використовували 2 моноклональних антитіла з різною епітопною специфічністю до цитокину, що визначається. Перше з цих антитіл іммобілізовано на твердій фазі (внутрішня поверхня лунок) 96-луночно-пластикового мікропланшета стандартного формату для постановки аналізу. На першому етапі досліджуваній зразок вносився до лунок, де відбувається специфічне зв'язування антигену (цитокину) моноклональними антитілами, сорбованими на поверхні лунок. Після цього проводилося відмивання всього матеріалу, що не зв'язався з антитілами, буфером з детергентом. Цей важливий етап дозволяє видалити всі молекули, що неспецифічно зв'язуються, але не впливає на специфічну високоафінну взаємодію антитіл з визначеним цитокіном. На другій стадії аналізу цитокін, що зв'язався, взаємодіяв з іншими антитілами, кон'югованими з біотином. При цьому кількість кон'югату, що зв'язався, прямо пропорційно кількості цитокину в досліджуваному зразку. На останній стадії аналізу в лунки вносили авідин-пероксидазу, що взаємодіє з біотином на інших антитілах. Після цього в лунки вносили субстрат для пероксидази ферменту, що змінює колір під дією ферменту, в результаті чого відбувається ферментативна реакція і фарбування розчину в лунках. Кількісну оцінку концентрації цитокину в пробах проводили, порівнюючи результати з кривою калібрувальної залежності оптичної щільності розчину від концентрації стандартного зразка цитокину.

Спонтанна та стимульована продукція у культурах мононуклеарів вивчалася за методикою [66]. Зразки периферичної крові з Serum Clot Activator "Vaccuette" та супернатантів інтактних і мітоген-стимульованих РВМС (peripheral blood mononuclear cell) відцентрифуговані в режимі 3000 об/хв протягом 10 хв. Мононуклеарні клітини виділені зі стабілізованої гепарином (25 од/мл) периферичної крові з подальшим центрифугуванням. Лімфоїдні клітини, що утворили інтерфазне кільце, зібрані піпеткою і триразово відмиті. Після кожного відмивання в 10-кратному обсязі середовища клітини центрифугувані при 1000 об/хв і 4°C. Ресуспендовані в 1 мл середовища РВМС розведені робочим культуральним середовищем (фосфатним сольовим буфером) до концентрації $2-5 \times 10^6$ клітин/мл. Підрахунок РВМС проведено в 25 великих квадратах камери Горяєва. При дослідженні продукції цитокінів, виділені РВМС в концентрації $2-5 \times 10^6$ кл/мл у середовищі RPMI-1640 з додаванням 10 % ембріональної сироватки крові телят та 80 мкг/мл гентаміцину інкубовані в 24-лункових плоскодонних планшетах інкубаторі при 37°C та 5 % CO₂ (спонтанна продукція) та у присутності ФДА (стимульована продукція). Вміст цитокінів у зразках сироватки, культурах інтактних та стимульованих ФГА РВМС донорів та хворих на Гт та ХП та хворих з ХП з результатом визначені у твердофазному ІФА (ELISA). Облік результатів здійснено на 96-плашковому спектрофотометрі ("BioRad", США) при довжині хвилі 450 нм. Зразки сироватки протестовані в триплетах, у розрахунках використано середні значення оптичної щільності.

Середньомолекулярні пепетиди визначали методом, що базується на осадженні високомолекулярних пептидів і білків біологічних рідин з використанням трихлороцтової кислоти і кількісним визначенням в отриманому центрифугуванням супернатанті середньомолекулярних пептидів за поглинанням в монохромному потоці світла при довжині хвилі 254 нм та 280 нм.

Якість життя пацієнтів вивчалася шляхом використання стандартизованого опитувальника SF-36, що містить 36 пунктів, згрупованих у 8 шкал: фізичного функціонування, рольового фізичного функціонування, болю,

загального здоров'я, рольового емоційного функціонування, життєздатності, психологічного здоров'я та соціального функціонування. Перші чотири шкали опитувальника відображають стан фізичного здоров'я, другі чотири шкали відображають основні показники психічного здоров'я [2, 4].

Фізичне функціонування (PF – Physical Functioning) відображає ступінь, в якому фізичний стан обмежує здатність виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом сходами, перенесення тяжкостей та ін.).

Рольове фізичне функціонування (RP – Role-Physical Functioning) передбачає вплив фізичного стану на рольове функціонування (основну роботу, виконання буденної діяльності).

Шкала болю (BP – Bodily pain) визначає інтенсивність болю та її вплив на здатність займатися діяльністю, включаючи роботу по дому.

Шкала загального стану здоров'я (GH – General Health) відображає як сам пацієнт оцінює стан свого здоров'я зараз, перспективи лікування.

Шкала життєздатності (VT – Vitality) має на увазі відчуття себе повним сил, енергії чи, навпаки, знесиленим.

Соціальне функціонування (SF – Social Functioning) відображає рівень соціальної задоволеності, визначає ступінь, у якому фізичний чи емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування).

Рольове емоційне функціонування (RE – Role-Emotional Functioning) характеризує вплив емоційного стану на повсякденну діяльність.

Шкала психічного здоров'я (MH – Mental Health) характеризує настрої, загальний показник негативних почуттів.

Результати, отримані в балах за всіма шкалами опитувальника, надалі перераховувалися. Розмах кожної зі шкал становив від 0 до 100 балів.

Опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) призначений для діагностики та оцінки захворювань шлунково-кишкового тракту. Цей інструмент включає 15 пунктів, які розподілені на 5 шкал: абдомінальний біль (AP) (пункти 1, 4), диспепсичний синдром (IS) (пункти 6-9),

діарейний синдром (DS) (пункти 11, 12, 14), синдром закрепу (CS) (пункти 10, 13, 15) та рефлюкс-синдром (RS) (пункти 2-5). У цьому опитувальнику GSRS показники шкал коливаються від 1 до 7, більш високі значення відповідають більш вираженим симптомам. Оскільки у здорових людей немає жодних скарг з боку шлунково-кишкового тракту, середні значення за всіма шкалами опитувальника GSRS у них вважають за 1,00 бал [2, 4].

Статистичне опрацювання показників проводили за допомогою комп'ютерної програми Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft inc., США). Для кожної досліджуваної групи вираховували середню арифметичну величину (M), середньоквадратичне відхилення (q) та похибку середньої арифметичної величини (m). Отримані результати оцінювали на предмет достовірності різниць за допомогою U-тесту Манна-Уїтні для непараметричного порівняння двох незалежних вибірок. Критерієм достовірності вважали ймовірність p , яка була рівною або більшою 95,0 % (0,95), тобто ризик похибки становив менше 5,0 % (0,05). Для визначення зв'язку між величинами X та Y використовували коефіцієнт кореляції рангу Спірмена (r) [180]. Проводився кореляційний аналіз із обчисленням коефіцієнта Пірсона (r). Результати інтерпретувалися згідно з шкалою Чеддока наступним чином: 0,1-0,3 – зв'язок слабкий, 0,3-0,5 – зв'язок помірної сили, 0,5-0,7 – значний, 0,7-0,9 – сильний, $r > 0,9$ – дуже сильний, близький до функціонального зв'язок. Ця шкала класифікує рівень сили взаємозв'язку між змінними на основі їхнього кореляційного значення. З урахуванням цієї шкали, аналогічно до інших коефіцієнтів кореляції, можна оцінити якісну характеристику тісноти взаємозв'язку, у разі коефіцієнта рангової кореляції.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ПЕРЕБІГУ ГІПОТИРЕОЗУ У КОМОРБІДНОСТІ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

3.1 Клінічна характеристика хворих

Результати досліджень показали, що серед хворих, які перебували під наглядом, абдомінальний біль виявився основною скаргою. Однак було відмічено різницю в характеристиці цього симптома між обома групами пацієнтів, які перебували під наглядом (табл. 3.1). Так, у групі хворих на Гт, сполучений з ХП, виявляли більшу кількість осіб з вираженим інтенсивним болем у порівнянні з групою хворих з ізольованим ХП. Так, у групі хворих на Гт, сполучений з ХП, інтенсивний біль був виявлений у 31 особи (46,9 %), в той час як у групі хворих на ХП – лише у 16 пацієнтів (33,3 %). Помірні болючі відчуття у групі хворих на Гт, сполучений з ХП, спостерігалися у 24 пацієнтів (39,1 %), тоді як в групі хворих з ізольованим ХП – у 22 пацієнтів (45,8 %). Мінімальний біль відмічався у 9 осіб (14,1 %) із першої групи та в 10 пацієнтів (20,8 %) із другої групи. До мінімального болю були включені ознаки «еквіваленту» болю – дискомфорт або тяжкість чи розпирання в епігастральній ділянці та/або в підребер'ях. Отже, більш значна частина осіб з Гт, сполученим з ХП, відчувало інтенсивний біль, що свідчить про його гостріший характер, в той час як у групі хворих на ХП таких осіб було менше. Це доводить взаємообтяжувальний ефект поєданого перебігу Гт і ХП щодо абдомінального болю.

Згідно з отриманими результатами, серед пацієнтів із Гт, сполученим з ХП, до лікування нападopodobний біль було зафіксовано у 27 осіб, що становить (42,2 %) від загальної кількості осіб у цій групі. При ізольованому ХП нападopodobний біль спостерігався у 28 осіб, або (58,3 %) від їх загальної кількості.

Таблиця 3.1 – Характеристика абдомінального болю у хворих (абс./ %)

Характеристика	Група порівняння	
	пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)
Інтенсивність болю		
інтенсивний	31 (46,9 %)	16 (33,3 %)
помірний	24 (39,1 %)	22 (45,8 %)
мінімальний	9 (14,1 %)	10 (20,8 %)
нападopodobний	27 (42,2 %)	28 (58,3 %)
постійний	37 (57,8 %)	20 (41,7 %)
Посилення болю		
після жирної, смаженої, гострої, копченої їжі	62 (96,9 %)	44 (91,7 %)
після хлібобулочних виробів	49 (76,6 %)	32 (75,0 %)
після прийому солодкого	40 (62,5 %)	24 (52,1 %)
після емоційного навантаження	25 (39,1 %)	10 (20,8 %)
Іррадіація болю		
по типу лівого півпоясу	20 (31,3 %)	23 (47,9 %)
по типу правого півпоясу	14 (21,9 %)	11 (22,9 %)
по типу повного поясу	30 (48,4 %)	14 (29,2 %)
Зменшення болю		
після прийому спазмолітиків	48 (75,0 %)	42 (87,5 %)
після прийому ферментів	32 (50,0 %)	30 (62,5 %)
після прийому антисекреторних засобів, антацидів	21 (32,8 %)	16 (33,3 %)
прикладання холоду на проекцію ПЗ	18 (28,1 %)	14 (29,2 %)
після добового голодування	12 (18,8 %)	13 (27,1 %)

Таким чином, було встановлено, що при коморбідності Гт з ХП інтенсивність болю була на 13,6 % більшою, ніж при ізольованому ХП, у той час як нападopodobний біль зустрічався на 16,1 % менше ($p < 0,05$), дієвість

спазмолітиків і ферментів була на 12,5 %, а добового голодування – на 9,7 % нижчою, ніж при ізольованому ХП. Після емоційного навантаження посилення болю відмічали більше на 18,3 % в групі хворих з ізольованим ХП, ніж у групі хворих на Гт, сполучений з ХП ($p < 0,05$). Зменшення болю на 12,5 % після прийому спазмолітиків відмічали у групі пацієнтів із ізольованим ХП, ніж у групі хворих на Гт, сполучений з ХП.

Якщо розглядати постійний біль, то у пацієнтів з Гт, сполученим з ХП, цей симптом був виявлений у 57,8 % (37 осіб). У порівнянні серед пацієнтів з діагнозом ХП такий біль виявився лише у 41,7 % (20 осіб). Отримані дані свідчать про наявність статистичної різниці у тривалості болевого синдрому між двома групами пацієнтів. Пацієнти, що страждають від Гт, сполучений з ХП, мають менший ризик виникнення нападоподібного болю, але з більшою ймовірністю відчувають постійний біль порівняно з тими, у кого діагностовано лише ХП.

Відповідно до анамнестичних даних, виявлено, що у пацієнтів із діагнозом Гт, сполучений з ХП, існують певні харчові фактори, які впливають на погіршення болевого синдрому. Споживання жирних, смажених, гострих та копчених продуктів призводило до погіршення болю у (96,9 %) пацієнтів цієї групи, тобто у 62 осіб. Для порівняння, у групі пацієнтів з ізольованим ХП такі реакції були виявлені у (91,7 %) випадків, або у 44 осіб.

Споживання хлібобулочних виробів спричиняло посилення болю у 76,6 % пацієнтів із Гт, коморбідним з ХП, що становило 49 осіб, у порівнянні з 75,0 % (32 особи) у групі хворих на ХП. Солодкі продукти спричиняли погіршення болю у 62,5 % пацієнтів з Гт та ХП (40 осіб) порівняно з 52,1 % (24 особи) у групі з ізольованим ХП.

Емоційне навантаження викликало погіршення болевого синдрому у (39,1 %) пацієнтів із сполученими захворюваннями у вигляді Гт та ХП (25 осіб) порівняно з 20,8 % (10 осіб) у групі із ізольованим ХП.

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що деякі фактори, зокрема споживання певних продуктів харчування та емоційний стрес, мають більший негативний вплив на пацієнтів з Гт, сполученим з ХП, ніж на пацієнтів лише з діагнозом ХП.

Щодо іррадіації болю, у хворих на Гт, сполучений з ХП, мали різну локацію іррадіації порівняно з групою пацієнтів, в яких було діагностовано лише ХП. Слід зазначити, що щодо іррадіації болю, в групі пацієнтів з Гт, сполучений з ХП, іррадіація за типом лівого півпоясу спостерігалася у 20 випадках (31,3 %), в порівнянні з 23 випадками (47,9 %) у групі хворих на ХП. Щодо іррадіації по типу правого півпоясу, відповідні показники склали 14 випадків (21,9 %) та 11 випадків (22,9 %) відповідно. Проте, іррадіація за типом повного поясу була виявлена у 30 осіб (48,4 %) із групи пацієнтів з Гт, сполучений з ХП, тоді як це стосувалося 14 осіб (29,2 %) із другої групи хворих, тобто при наявності ізольованого ХП.

У результаті проведеного дослідження, де брали участь пацієнти з діагнозом Гт, що сполучається з ХП, було встановлено, що терапевтичне застосування спазмолітиків виявилось ефективним у 48 осіб з даної групи, або (75,0 %) пацієнтів. Для порівняння, у групі пацієнтів, хворих виключно на ХП, спазмолітики допомогли 42 особам, або (87,5 %). Ферментні препарати дали позитивний результат у 32 пацієнтів (50,0 %) першої групи та у 30 осіб (62,5 %) хворих на ізольований ХП. Антисекреторні засоби та антациди сприяли полегшенню болю у 21 пацієнта (32,8 %) із групи хворих з Гт, що сполучається з ХП, і у 16 пацієнтів (33,3 %) із групи пацієнтів з ХП. Локальне застосування холоду на область печінки та жовчного міхура позитивно вплинуло на 18 осіб (28,1 %) із групи пацієнтів з Гт, що сполучається з ХП, та на 14 осіб (29,2 %) із групи хворих на ізольований ХП. Після 24 годин голодування полегшення болю відчували 12 пацієнтів (18,8 %) із групи хворих з Гт, що сполучається з ХП, та 13 пацієнтів (27,1 %) із групи пацієнтів, які мали лише ХП. У результаті було зроблено висновок, що реакція на вказані терапевтичні методи відрізняється в обох групах пацієнтів,

проте найвища ефективність спостерігалася у групі пацієнтів, які мали ізольований ХП. Також було виявлено, що добове голодування та локальне застосування холоду мають більш позитивний вплив на полегшення болю у групі пацієнтів з Гт, що сполучається з ХП.

При аналізі гастроентерологічної симптоматики було встановлено більша частота виявлення симптомів ураження ШКТ у хворих на Гт, сполучений з ХП, у порівнянні з групою хворих з наявністю ізольованого ХП. За даними табл. 3.2, у групі пацієнтів із Гт, сполученим з ХП, були виявлені наступні абсолютні значення та відсоткові відношення симптомів: зниження апетиту спостерігалось у 63 пацієнтів, що дорівнювало (98,4 %) від загальної кількості хворих групи.

Таблиця 3.2 – Частота гастроентерологічних скарг у хворих (абс./ %)

Симптом	Група порівняння	
	пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)
Зниження апетиту	63 (98,4 %)	42 (87,5 %)
Нудота	58 (90,6 %)	39 (81,3 %)
Відрижка	40 (62,5 %)	31 (64,6 %)
Печія	29 (45,3 %)	10 (20,8 %)
Гіркота в роті	7 (10,9 %)	4 (8,3 %)
Метеоризм	39 (60,9 %)	22 (45,8 %)
Бурчання	35 (54,7 %)	20 (41,7 %)
Закреп	50 (78,1 %)	24 (50,0 %)
Схильність до проносів	11 (17,2 %)	8 (16,7 %)

Такий симптом як нудота була виявлена у 58 пацієнтів, що становить (90,6 %) від усього обсягу групи. Відрижка була зафіксована у 40 пацієнтів із Гт, сполученим з ХП (62,5 %). Печія спостерігалася у 29 осіб з наявністю Гт, сполученого з ХП, що складало (45,3 %) від загальної кількості. Гіркота в

роті була виявлена у 7 пацієнтів, або (10,9 %). Ця симптоматика була менш поширеною у групі пацієнтів із Гт та ХП у порівнянні із групою з ХП. Метеоризм був відзначений у 39 хворих на Гт, сполучений з ХП, що становило (60,9 %) від загальної кількості.

Різниця зниження апетиту у групі з Гт та ХП перевищує на 10,9 % ніж у групі лише із ХП, $p < 0,05$. Закрепів було більше на 28,1 % у групі пацієнтів із Гт, сполучений з ХП, у порівнянні з групою хворих з наявністю ізольованого ХП, $p < 0,05$. Печія була більше на 24,5 % у групі хворих Гт та ХП, ніж ізольованого ХП, $p < 0,05$.

У результаті клінічного спостереження групи пацієнтів, які мали симптоми Гт та ХП, було встановлено, що бурчання у животі зафіксоване у 35 осіб. Це складає приблизно 54,7 % від загальної кількості пацієнтів цієї групи. Цікавим є та обставина, що частка пацієнтів із таким симптомом як бурчання у групі, яка має як Гт, так і ХП, виявилась вищою, ніж у групі пацієнтів із наявністю лише ХП (рис. 3.1).

Щодо нестійких випорожнень, цей симптом було зафіксовано у 50 пацієнтів, що становить 78,1 % від загальної кількості осіб у цій групі. Подібно до попереднього показника, частка пацієнтів із симптомом нестійких випорожнень у групі з Гт та ХП перевищує відсоток у групі лише із ХП.

Накінець, схильність до проносів була зафіксована у 11 пацієнтів, що складає 17,2 % від загального числа пацієнтів даної групи. Враховуючи ці дані, можна зробити висновок про те, що певні симптоми та їхні прояви можуть бути різними залежно від специфіки патологій та їх комбінацій у пацієнтів.

У групі пацієнтів із ХП були наступні абсолютні значення та відсоткові відношення симптомів – зниження апетиту був виявлений у 42 пацієнтів, що дорівнювало 87,5 %. Нудота була виявлена у 39 пацієнтів, що складало 81,3 % від загального числа.

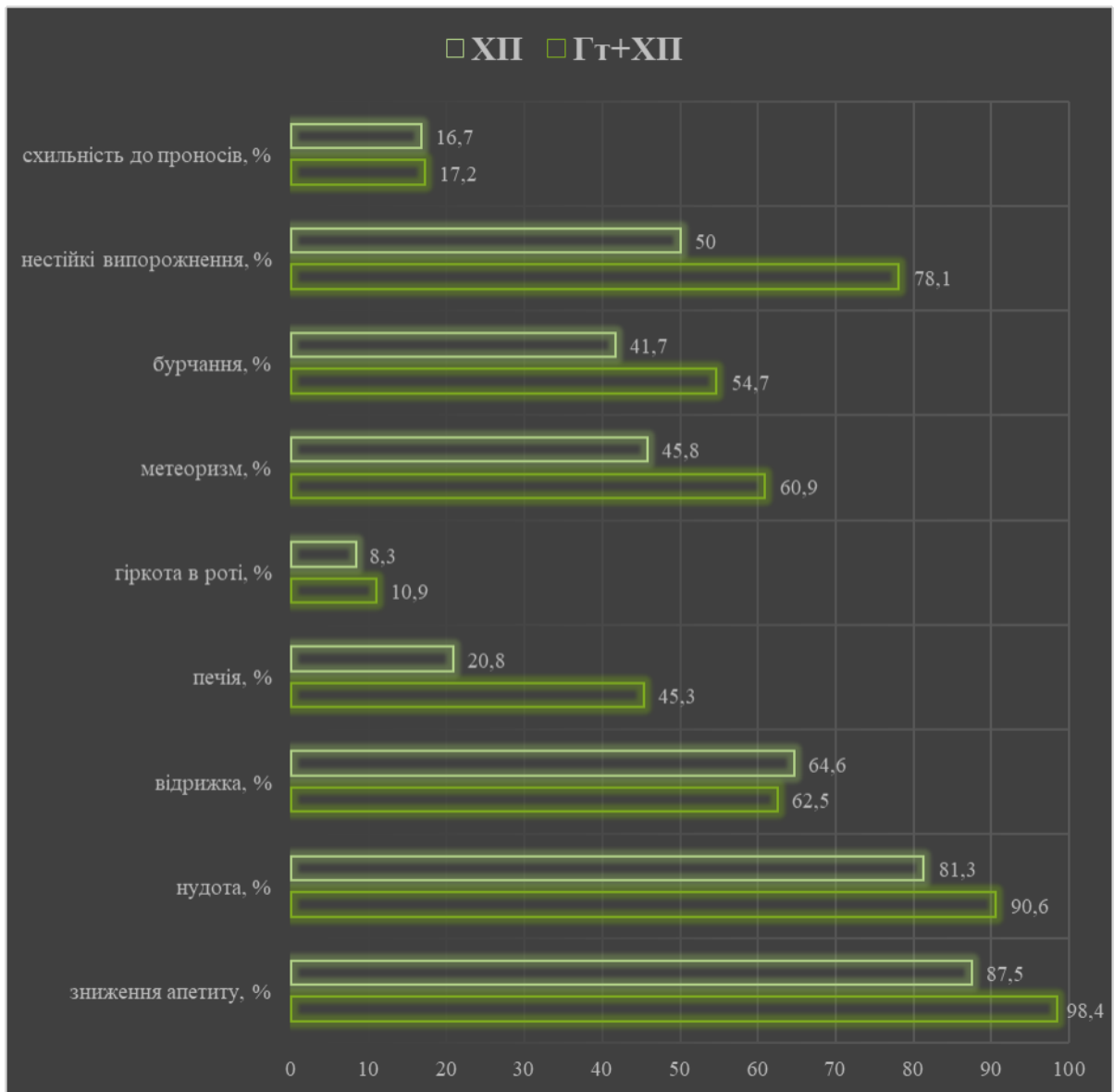


Рисунок 3.1 – Порівняльний аналіз частоти симптомів ураження шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із поєднанням Гт і ХП стосовно таких при ХП (у %)

При порівнянні даних обох груп встановлено, що відсоток нудоти був меншим у групі пацієнтів із ХП, порівняно із групою пацієнтів із Гт та ХП. Відрижка була зафіксована у 31 пацієнта, або 64,6 % від загальної кількості. Відсоток відрижки був схожим в обох групах – як при наявності Гт, сполученого з ХП, так і при наявності ХП. Печія у осіб, хворих на ХП, спостерігалася у 10 пацієнтів, становлячи 20,8 %. Відсоток печії був меншим у групі пацієнтів із ХП, порівняно з групою пацієнтів із Гт, сполучений з ХП.

Гіркота в роті була присутньою у 4 пацієнтів з наявністю хронічного ураження ПЗ, або 8,3 % від загальної кількості. За отриманими даними, відсоток гіркоти в роті був меншим у групі пацієнтів із ХП, порівняно із групою пацієнтів із Гт та ХП. Метеоризм був відзначений у 22 пацієнтів, хворих на ХП, що становило 45,8 % від загального числа. Таким чином, відсоток метеоризму був меншим у групі пацієнтів із ХП, порівняно з групою пацієнтів із Гт та ХП. Такий диспептичний симптом як бурчання, був присутнім у 20 пацієнтів, або (41,7 %) від загальної кількості. Відсоток бурчання був меншим у групі пацієнтів із ХП, порівняно з групою пацієнтів із Гт та ХП. Нестійкі випорожнення були зафіксовані у 24 пацієнтів в яких діагностовано ХП, що становило (50,0 %) від загальної кількості. Відсоток нестійких випорожнень був подібним у обох групах. Схильність до проносів була виявлена у 8 хворих на ХП, або 16,7 % від загальної кількості. Відсоток схильності до проносів був меншим у групі пацієнтів із ХП, порівняно із групою пацієнтів із Гт та ХП.

За результатами аналізу проявів астено-вегетативного синдрому, було виявлено більша частота скарг у хворих на Гт, сполучений з ХП у порівнянні з хворими на ізольований ХП. Так, було виявлено, що загальна слабкість, що включає фізичну та психічну втомлюваність, спостерігалася у 100 % пацієнтів із Гт, сполучений з ХП, тоді як у другій групі (тобто при наявності лише ХП) вона була притаманна 95,8 % хворих. Схожий тренд спостерігається і у випадку надмірної втомлюваності, де відсоток складає відповідно 90,6 % і (87,5 %) відповідно. Зниження працездатності також було вище у пацієнтів першої групи (81,3 %) у порівнянні з другою групою (62,5 %), до якої увійшли хворі на ізольований ХП.

Загальна слабкість у хворих на Гт, сполучений з ХП був на 4,2 % $p < 0,05$ більше порівняно з пацієнтами на ізольований ХП. Різниця денної сонливості у групі пацієнтів з Гт в поєднанні з ХП склав 16,7 % ($p < 0,05$). Відмічали зниження працездатності на 18,8 % у хворих на Гт, сполучений з ХП порівняно з хворими на ізольований ХП, $p < 0,05$ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Частота астено-вегетативних скарг у хворих груп порівняння (абс./ %)

Симптом	Група порівняння	
	пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)
Загальна слабкість	64 (100 %)	46 (95,8 %)
Надмірна втомлюваність	58 (90,6 %)	42 (87,5 %)
Зниження працездатності	52 (81,3 %)	30 (62,5 %)
Денна сонливість	24 (37,5 %)	10 (20,8 %)

Щодо денної сонливості, вона була відзначена у 37,5 % хворих на Гт, сполучений з ХП, що є вищим показником порівняно з 20,8 % пацієнтів з ХП. Усі вищезгадані результати підкреслюють значущі різниці у проявах загальної слабкості, надмірної втомлюваності, зниження працездатності та денної сонливості між пацієнтами обох груп.

За даними огляду, у всіх хворих загальний стан був відносно задовільним. Блідість шкіри та/або слизових відзначалася у групі пацієнтів з Гт і ХП у 50 пацієнтів (78,1 %) в той час як у групі пацієнтів з ХП наявність цього симптому мала місце в 28 пацієнтів (58,3 %). Визначення при огляді субіктеричності склер та/або слизових було наявне у такому співвідношенні: у групі пацієнтів з Гт в поєднанні з ХП, цей симптом був присутній у 7 пацієнтів (10,9 %); у той же час, в групі пацієнтів з ізольованим ХП, цей симптом був виявлений у 3 пацієнтів (6,3 %) (табл. 3.4).

Обложеність язика нальотом спостерігається більше на 19,0 % в групі пацієнтів з Гт та ХП, ніж у групі хворих на ХП, $p < 0,05$. Позитивний симптом Дежардена був більше на 27,4 % у хворих на Гт, сполучений з ХП, у порівнянні на ізольований ХП, $p < 0,05$. Відмічається збільшення позитивного симптома Мейо-Робсона на 24,0 % в групі пацієнтів з Гт та ХП, як у групі хворих на ХП, $p < 0,05$.

При співставленні клінічних показників у хворих при Гт у коморбідності із ХП виявлено більше позитивних симптомів ніж у пацієнтів з ізольованим ХП (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Клінічні показники у хворих (абс./ %)

Симптоми	Група порівняння	
	пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)
Блідість шкіри та/або слизових	50 (78,1 %)	28 (58,3 %)
Субіктеричність склер та/або слизових	7 (11,0 %)	3 (6,3 %)
Обложеність язика нальотом	55 (86,0 %)	32 (67,0 %)
Болючість в зоні Шоффара	20 (31,3 %)	23 (48,0 %)
Болючість в зоні Губергріца–Скульського	14 (22,0 %)	11 (23,0 %)
Болючість в зоні проекції всієї ПЗ	30 (47,0 %)	14 (29,2 %)
Позитивний симптом Дежардена	47 (73,4 %)	22 (46,0 %)
Позитивний симптом Мейо-Робсона	42 (66,0 %)	20 (42,0 %)
Позитивний симптом Чухрієнко	31 (48,4 %)	19 (40,0 %)
Позитивний симптом Гербіха-Гоб'є	14 (22,0 %)	9 (19,0 %)

Наявність симптомів в хворих, що були під наглядом, може бути пояснена здавленням інтрапанкреатичної частини загальної жовчної протоки збільшеною головкою ПЗ, а в деяких випадках також спостеріг ось поєднання з супутньою біліарною патологією. Щодо обложеності язика осугою, її наявність зафіксована у наступних співвідношеннях: в групі пацієнтів з Гт та ХП, цей симптом був виявлений у 55 осіб (85,9 %); у групі хворих на ХП його наявність спостерігалась лише у 32 пацієнтів (66,7 %).

При пальпації наявність болючості в зоні Шоффара виявлено що: у групі пацієнтів з Гт та ХП, цей симптом був відмічений у 20 осіб (31,3 %); у групі хворих на ХП болючість в цій зоні спостерігалась у 23 пацієнтів (47,9 %).

Водночас, аналіз симптому болючості в зоні Губерґріца–Скульського показав, що в групі пацієнтів з Гт та ХП цей симптом був відзначений у 14 осіб (21,9 %), тоді як у групі хворих на ХП – у 11 пацієнтів (22,9 %). Щодо симптому болючості в зоні проекції всієї ПЗ, результати свідчать про такі показники: у групі пацієнтів з Гт та ХП болючість в цій зоні була виявлена у 30 осіб (48,4 %); у групі хворих на ХП цей симптом був зафіксований у 14 пацієнтів (29,2 %). Згідно з аналізом виявленості позитивного симптому Дежардена, у групі пацієнтів з Гт та ХП виявлено його присутність у 47 пацієнтів (73,4 %), тоді як у групі хворих на ХП такий симптом спостерігався в 22 випадках (45,8 %). Водночас, вивчення позитивного симптому Мейо-Робсона показало, що у групі пацієнтів з Гт та ХП цей симптом був виявлений в 42 випадках (65,6 %), а у групі хворих на ХП – в 20 випадках (41,7 %). При результаті вивчення наявності позитивного симптому Чухрієнко, встановлено, що в групі пацієнтів з Гт та ХП такий симптом був виявлений у 31 особи (48,4 %), у той час як в групі хворих на ХП його присутність відзначалась у 19 пацієнтів (39,6 %). Позитивний симптом Гербіха-Гоб'є був у групі пацієнтів з Гт та ХП у 14 осіб (21,9 %), тоді як у групі хворих на ХП такий симптом спостерігався у 9 пацієнтів (18,8 %).

3.2 Результати дослідження функціонального стану підшлункової залози у обстежених хворих

Під час аналізу показників екзокринної функції ПЗ було встановлено, що при поєднанні Гт і ХП відзначалося більш значимі порушення у порівнянні із такими при ізольованому ХП (табл. 3.5).

За даними табл. 3.5, показник фекальної α -еластази був в 1,6 раза менше у групі пацієнтів з Гт на тлі ХП, ніж у групі хворих на ХП ($p < 0,05$), що засвідчило наявність більш тяжкої екскреторної недостатності ПЗ при коморбідності Гт і ХП – відповідно тяжкого і середнього ступеня тяжкості.

Таблиця 3.5 – Показник ферментів ПЗ при ХП в залежності від наявного Гт (М ± m)

Показники	Норма	Група порівняння		р
		пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)	
Фекальна α -еластаза, мкг/г	303,05 ± 19,8	94,63 ± 4,19**	150,21 ± 3,45*	<0,01
Панкреатична α -амілаза крові, Од/л	33,64 ± 3,27	39,42 ± 2,41***	36,23 ± 2,68*	<0,05
Трипсин крові, мкмоль/мл·хв	2,52 ± 0,32	6,18 ± 1,84***	4,83 ± 1,87*	<0,01
Фосфоліпаза А крові, од/мл	0,95±0,05	2,06 ± 0,13***	1,67 ± 0,15*	<0,01
Ліпаза крові, нмоль/(с·л)	1,05 ± 0,07	1,87 ± 0,15**	1,56 ± 0,11*	<0,05
Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$; стовпчик р – вірогідність розбіжностей між відповідними показниками груп порівняння.				

У групі пацієнтів з Гт на тлі ХП показник трипсина був більше в 1,3 раза, ніж у групі хворих на ХП ($p<0,05$), а фосфоліпаза А – в 1,2 раза більше ($p<0,05$), що довело наявність ознак більш вираженого запалення на тлі Гт, хоча пацієнти на ХП перебували у фазі нестійкої ремісії.

У хворих на Гт, сполучений з ХП, середній вміст фекальної α -еластази до лікування складав (94,63 ± 4,19) мкг/г, що було в 3,19 раза менше значення норми (303,05 ± 19,8) мкг/г. У групі пацієнтів з ізольованим ХП середнє значення показника фекальної α -еластази до лікування становило (150,21 ± 3,45) мкг/г, що було в середньому в 2,02 раза менше норми (рис. 3.2).

Середнє значення рівня панкреатичної α -амілази у хворих на Гт, сполучений з ХП, дорівнювало до лікування (39,42 ± 2,41) Од/л, виявляючи вище значення, ніж норма (33,64 ± 3,27) Од/л в 1,17 раза. Середнє значення цього показника у осіб з наявністю ізольованого ХП складало (36,23 ± 2,68)

Од/л, виходячи за межі норми в 1,08 рази, що менше за відповідний показник пацієнтів з наявністю коморбідних ХП і Гт в 1,07 рази.

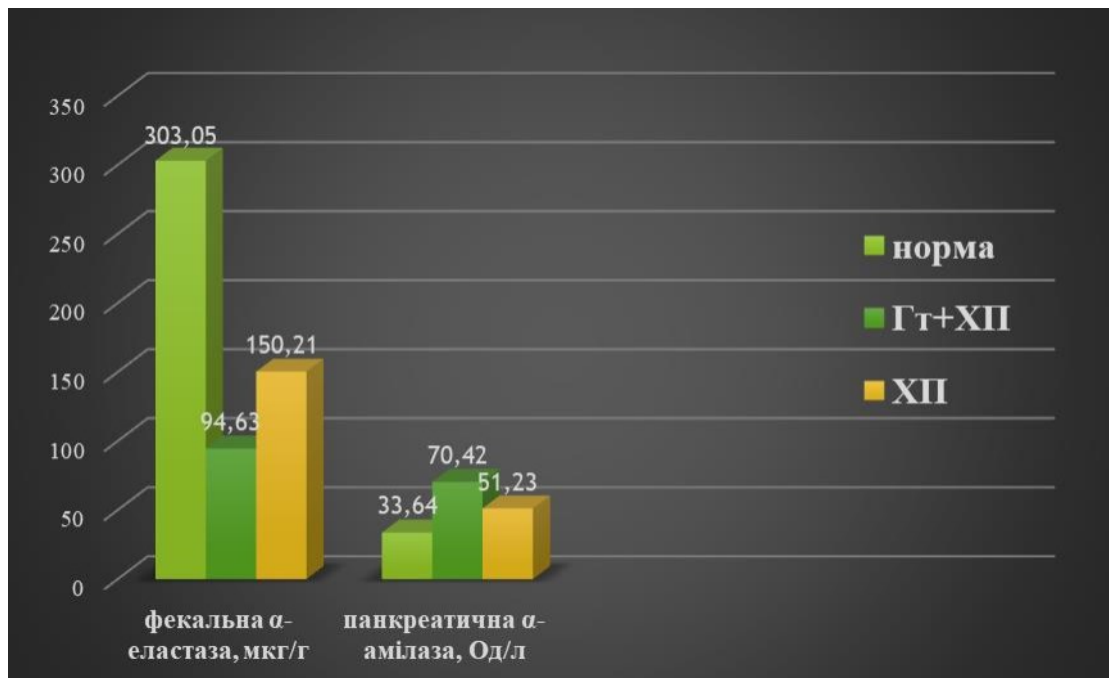


Рисунок 3.2 – Порівняльний аналіз вмістів фекальної α -еластази та α -амілази у сироватці крові хворих ХП в залежності від наявності супутнього Гт

У групі пацієнтів з Гт на тлі ХП активність трипсину до лікування в середньому складала $(6,18 \pm 1,84)$ мкмоль/мл·хв, що в 2,44 перевищувало нормальне значення $(2,52 \pm 0,32)$ мкмоль/мл·хв; при ізольованому ХП – активність трипсину в середньому в цих пацієнтів становила $(4,83 \pm 1,87)$ мкмоль/мл·хв, що в 1,22 рази перевищувало нормальне значення.

Активність фосфоліпази А складала в групі коморбідності $(2,06 \pm 0,13)$ од/мл, що в 2,17 рази перевищувало нормальне значення $(0,95 \pm 0,05)$ од/мл, при ізольованому ХП – $(1,67 \pm 0,15)$ од/мл, що в 1,76 рази перевищувало норму

Вміст ліпази при коморбідності $(1,87 \pm 0,15)$ нмоль/с·л, що в 1,78 рази перевищувало нормальне значення $(1,05 \pm 0,07)$ нмоль/с·л., при ізольованому ХП активність ліпази становила $(1,56 \pm 0,11)$ нмоль/с·л, що в 1,49 рази було вище норми.

Отримані результати довели, що наявність Гт у хворих на ХП суттєво впливала на рівень прозапальної активації ПЗ із незначним, але достовірним відхилення ферментів ПЗ у кров (за вмістами трипсину, фосфоліпази А та ліпази), а також поглиблювала екскреторну недостатність ПЗ стосовно такої при ізольованому ХП.

Наявність супутнього Гт також об'єктивно впливала на інкреторну функцію ПЗ, погіршуючи її. Вміст імунореактивного інсуліну в крові в обидвох групах порівняння був підвищений: при коморбідності з Гт – до $(38,5 \pm 1,5)$ мкОд/мл ($p < 0,05$ у порівнянні з нормою), при наявності лише ХП – до $(32,7 \pm 1,6)$ мкОд/мл ($p < 0,05$ у порівнянні з нормою), що відповідає стану інсулінорезистентності. Таким чином, рівень інсуліну крові у пацієнтів з наявністю супутньої патології ЩЗ був достовірно вище, ніж у групі з ізольованим ураженням ПЗ, що значно посилює ризик виникнення ЦД 2 типу.

Вміст глікозильованого гемоглобіну у осіб з наявністю Гт, сполученого з ХП, становив $(6,6 \pm 0,3)$ %, в той час як у групі пацієнтів з ізольованим ХП – в середньому $(5,7 \pm 0,4)$ %, $p < 0,05$. Таким чином, при коморбідному перебігу Гт і ХП встановлено більш значні зміни з боку ендокринної функції ПЗ, ніж при ізольованому ХП, що потребує більш глибокого вивчення і оптимізації комплексного лікування.

3.3 Результати сонографії підшлункової залози пацієнтів із хронічним панкреатитом груп порівняння в залежності від наявного гіпотиреозу

При проведенні сонографічного дослідження було виявлено наявність УЗ-ознак хронічного ураження ПЗ (табл. 3.6).

Відмічали нерівність контурів ПЗ більше на 3,1 % у хворих на ізольований ХП, ніж у хворих на Гт, сполучений з ХП. Підвищення ехогенності ПЗ було більше у хворих на Гт, сполучений з ХП, на 23,5 % у порівнянні з ізольованим ХП, $p < 0,05$. У хворих на ізольований ХП зниження

ехогенності ПЗ було більше на 21,9 % у порівнянні осіб з наявністю Гт, сполученого з ХП. Тяжистість структури ПЗ виявлялася частіше на 36,4 % у хворих на Гт, сполучений з ХП, ніж при ізольованому ХП, $p < 0,05$. При аналізі сонографічного дослідження встановлено, що більш значне ураження ПЗ спостерігається у пацієнтів при наявності супутньої патології ЩЗ.

Таблиця 3.6 – Сонографічні дані пацієнтів із ХП груп порівняння в залежності від наявного Гт (абс./ %)

Симптом УЗД ПЗ	Група порівняння	
	пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)
Зменшення всієї ПЗ або її частини	38 (59,4 %)	29 (60,4 %)
Збільшення всієї ПЗ або її частини	22 (34,4 %)	16 (33,3 %)
Нерівність контурів ПЗ	62 (96,9 %)	48 (100 %)
Підвищення ехогенності ПЗ	55 (86,0 %)	30 (62,5 %)
Зниження ехогенності ПЗ	26 (40,6 %)	30 (62,5 %)
Тяжистість структури ПЗ	38 (59,4 %)	11 (23,0 %)
Розширення вірсунгіанової протоки	19 (29,7 %)	9 (18,75 %)
Кальцифікація ПЗ	16 (25,0 %)	6 (12,5 %)
Псевдокісти ПЗ	8 (12,5 %)	4 (8,3 %)
Чутливість при проведенні сонографічного дослідження в проекції ПЗ	40 (62,5 %)	20 (41,7 %)

Привертає увагу більша частота фіброзного ураження ПЗ у хворих на Гт, сполучений з ХП, що сонографічно відображалося у зменшенні розміру ПЗ або її частини, що спостерігалося у 38 (59,4 %) хворих на Гт, сполучений з ХП, та у 29 (60,4 %) при ізольованому ХП. Наявність збільшення всієї ПЗ або її частини було зафіксовано у 22 хворих із коморбідністю (34,4 %), в той час як при ізольованому ХП збільшення розміру ПЗ або її частини було виявлено у 16 (33,3 %) осіб.

Нерівність контурів ПЗ визначалася у обох групах. У першій групі цей симптом було виявлено у 62 (96,9 %) хворих, у другій групі – у 48 (100,0 %) хворих. Слід зазначити, що зубчастий контур ПЗ визначався з наступною частотою у обох групах: відповідно у першій групі – 36 (55,3 %) та у другій групі – 27 (56,25 %) хворих. Хвилястий контур ПЗ виявлявся рідше. При Гт на тлі ХП хвилястий контур ПЗ визначався у 26 (40,6 %) хворих, при ХП – у 21 (44,0 %) хворих.

Зміни ехогенності тканини ПЗ визначалися у всіх хворих, що увійшли до нашого дослідження, однак, розрізнялася частота різних варіантів змін ехогенності ПЗ у хворих обох груп. Так, у хворих з наявністю Гт на тлі ХП переважало підвищення ехогенності ПЗ, яке було виявлено у 55 (86,0 %) пацієнтів цієї групи. Цей симптом рідше визначався у хворих з наявністю тільки ізольованого ХП – у 30 (62,5 %) пацієнтів.

Отже, у хворих з Гт на тлі ХП частота підвищення ехогенності ПЗ була встановлена в 1,4 раза частіше, ніж при ХП. Зниження ехогенності ПЗ визначалася у 26 (40,6 %) хворих з Гт на тлі ХП й у 30 (62,5 %) хворих з ізольованим ХП.

Тяжистість структури ПЗ визначалася у 38 (59,4 %) хворих з Гт на тлі ХП, у 11 (23 %) хворих з ХП. Отже, цей симптом був більш характерний для з Гт та ХП, так як в цьому випадку він визначався в 2,58 раза частіше, ніж у другій групі. Тяжистість структури ПЗ з елементами фіброзу частіше (в 2,24 раза) була виявлена також у хворих з Гт на тлі ХП — в 18,8 % випадків (у 12 хворих), тоді як у другій групі – в 8,4 % випадків (у 4 хворих).

Розширення вірсунгової протоки визначалося у 19 (29,7 %) хворих першої групи. При ХП у хворих частота цього симптому склала 18,75 % (у 9 хворих). У відношенні цього симптому ми отримали дані про те, що він формується в 1,6 раза частіше у хворих з Гт на тлі ХП. Важливо, що розширення головної протоки ПЗ розвивається при Гт на тлі ХП також в 1,55 раза частіше, ніж при ХП у хворих. Кальцифікація ПЗ була виявлена у 16 (25 %) хворих першої групи, у 6 (12,5 %) хворих другої групи.

Псевдокісти ПЗ виявлені у 8 (12,5 %) хворих першої групи, у 4 (8,3 %) хворих другої групи.

Чутливість при проведенні сонографічного дослідження в проекції ПЗ при надавлюванні датчиком відмічалася у 40 (62,5 %) хворих з Гт на тлі ХП та у 20 (41,7 %) хворих з ХП. Таким чином, отримані дані вказують на більш значне ураження ПЗ при наявності супутньої патології ЩЗ.

Приймаючи кожен патологічний ознаку УЗ-параметрів ПЗ, визначили наступний сумарний бальний показник УЗ-структури ПЗ: при коморбідному перебігу Гт із ХП він склав ($6,7 \pm 0,7$) бала, а при ізольованому ХП – ($4,6 \pm 0,7$) бала, $p < 0,05$.

3.4 Ліпідний профіль у хворих на хронічний панкреатит в залежності від наявності гіпотиреозу

При вивченні показників ліпідного профілю було виявлено, що при зіставленні результатів з групою пацієнтів, які мали лише ХП, свідчить про те, що Гт може підсилювати метаболічні зміни, в тому числі що стосується ліпідного профілю (табл. 3.7).

У пацієнтів із Гт, сполученим з ХП, середнє значення ЗХ до лікування складало в середньому ($5,30 \pm 0,72$) ммоль/л, що було більше норми в 1,49 раза. У другій групі пацієнтів, яке включала хворих на ХП, середнє значення ЗХ було ($4,30 \pm 0,67$) ммоль/л, що було більше норми в 1,21 раза.

Вміст ТГ в першій групі пацієнтів становив ($3,02 \pm 0,55$) ммоль/л, що перевищувало значення норми в 1,57 раза. У другій групі пацієнтів, тобто з ізольованим ХП, цей показник мав значення ($2,38 \pm 0,57$) ммоль/л, що перевищувало норму лише в 1,24 раза.

Вміст ЛПВЩ у першій групі пацієнтів із коморбідністю становив ($1,02 \pm 0,12$) ммоль/л, що було менше норми в 1,54 раза. У другій групі пацієнтів, тобто при виявленні лише ізольованого ураження ПЗ, цей показник становив ($1,22 \pm 0,16$) ммоль/л, що було менше норми в 1,29 раза.

Таблиця 3.7 – Показники ліпідного профілю при ХП у групах порівняння в залежності від наявності Гт

Показники	Норма	Група порівняння		p
		пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)	
ЗХ, ммоль/л	3,56 ± 0,51	5,30 ± 0,72**	4,30 ± 0,67*	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,93 ± 0,24	3,02 ± 0,55**	2,38 ± 0,57*	<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,57 ± 0,19	1,02 ± 0,12**	1,22 ± 0,16*	<0,01
ЛПНЩ, ммоль/л	1,60 ± 0,36	3,68 ± 0,81***	2,59 ± 0,94**	<0,01
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,67 ± 0,20	1,11 ± 0,08***	1,03 ± 0,05**	<0,01
КА, од	1,27 ± 0,60	4,19 ± 0,72***	3,79 ± 0,72***	<0,01

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001; стовпчик p – вірогідність розбіжностей між відповідними показниками груп порівняння.

Рівень ЛПНЩ в першій групі пацієнтів склав (3,68 ± 0,81) ммоль/л, що було більше норми в 2,30 раза. У другій групі пацієнтів, тобто при наявності клінічних і лабораторних ознак ураження ПЗ у вигляді ХП, цей показник був (2,59 ± 0,94) ммоль/л, що було більше норми в 1,62 раза.

У пацієнтів з наявністю Гт, сполученого з ХП, ЗХ перевищував у 1,2 раза порівняно з групою із ізольованим ХП, p<0,05. Показник ТГ був на 26,9 % вище у групі хворих з Гт, сполученим з ХП, в 1,3 раза, ніж при ізольованому ХП. Зниження показника ЛПВЩ спостерігалось у хворих на ХП на 19,6 % (в 1,2 раза) менше, ніж у пацієнтів із Гт, сполученим з ХП (див. табл. 3.7).

Концентрація ЛПДНЩ в першій групі пацієнтів, хворих на Гт, сполучений з ХП, мали середнє значення (1,11 ± 0,08) ммоль/л, що було більше норми в 1,65 раза. У другій групі пацієнтів цей показник був (1,03 ± 0,05) ммоль/л, що було більше норми в 1,54 раза.

Для КА були отримані наступні дані: при коморбідності Гт з ХП показник становив $(4,19 \pm 0,72)$ Од, що було більше норми в 3,29 раза; при ізольованому ХП – показник склав $(3,79 \pm 0,72)$ Од, що було більше норми в 2,98 раза.

Отже, отримані результати щодо ліпідного профілю довели наявність більш виражених порушення у показниках метаболізму ліпідів у бік поглиблення атеросклерозу при коморбідному перебігу Гт і ХП, що засвідчило ускладнювальний вплив Гт на ліпідний обмін при ХП.

3.5 Копрологічні та мікробіологічні показники у хворих на гіпотиреоз у коморбідності із хронічним панкреатитом

Копрограма є лабораторним методом дослідження, який призначений для макроскопічного, мікроскопічного та хімічного аналізу фекалій. Цей метод діагностики використовується для виявлення порушень травлення, інфекційних захворювань і нозологій травного тракту. Копрограма при ХП є важливим рутинним діагностичним інструментом для оцінки функції ПЗ та стану травлення.

У більшості пацієнтів груп дослідження були виявлені зміни копрограми, що типові для хронічного ураження ПЗ – наявність таких копрологічних синдромів, як стеаторея, амілорея та креаторея. В цілому порушення характеру випорожнень із схильністю до закрепу виявлялися у 61 (95,3 %) осіб з наявністю Гт, сполученого з ХП, та у 32 (66,7 %) пацієнтів із ізольованим ХП. Стеаторея відзначалася у 58 (90,6 %) хворих з наявністю Гт, сполученого з ХП, та 34 (70,8 %) хворих з ізольованим ХП. При цьому у хворих з наявністю Гт, сполученим з ХП, нейтральний жир виявлено у великій кількості (+++) у 38 (59,4 %) хворих, в помірній кількості (++) – у 20 (31,2 %). У групі хворих з ізольованим ХП нейтральний жир у калі виявлено у великій кількості у 23 (47,9 %) хворих, в помірній кількості – у 11 (22,9 %) хворих.

Амілорея була задокументована у 54 пацієнтів з наявністю Гт та ХП (84,4 %) та у 24 хворих (50,0 %) з наявністю ізольованого ХП. Поза- та внутрішньоклітинний крохмаль у значній кількості (++) був у 35 (54,7 %) хворих з наявністю Гт та ХП, у незначній кількості (+) – у решти 19 (29,7 %) пацієнтів з Гт, сполучений з ХП. У 10 (20,8 %) хворих групи з ізольованим ХП був виявлений поза- та внутрішньоклітинний крохмаль у значній кількості (++)), у незначній кількості (+) – у 14 (29,2 %) пацієнтів.

За даними копрограми, креаторею мали 53 (82,8 %) осіб з Гт на тлі ХП та 21 (43,8 %) пацієнта з ізольованим ХП відповідно. Неперетравлені м'язові волокна у калі до (+++) були виявлені у 23 (35,9 %) хворих, до (++) – у 20 (31,3 %) хворих з наявністю Гт на тлі ХП, до (+) – зафіксовані у 10 (15,6 %) хворих цієї групи. У осіб з наявністю ізольованого ХП незмінні м'язові волокна до (+++) виявлялися у 3 (6,3 %), до (++) – у 8 (16,7 %), до (+) – у 10 (20,8 %) пацієнтів з ізольованим ХП.

Також було проаналізовано інші показники копрограми, такі як наявність мил, клітковини, іододефіцитних бактерій, слизу, лейкоцитів та еритроцитів. Всі патологічні показники копрограми були комплексно оцінені із визначенням сумарного бального параметру копрограми. Сумарно у групі хворих з Гт на тлі ХП кількість балів копрограми дорівнювало ($12,58 \pm 0,18$), а в групі хворих з ізольованим ХП – ($7,43 \pm 0,22$) бали. Отже, дефіцит панкреатичних ензимів і порушення екзокринної функції ПЗ були більш виражені у хворих з ХП з наявністю сполученої патології у вигляді Гт.

Мікробіоценоз кишечника є складовою екосистемою, яка включає велику кількість різноманітних бактерій, які живуть у кишечнику людини і забезпечують ряд життєво важливих функцій. У контексті ХП дисбаланс мікробіоценозу кишечника може мати декілька наслідків: сприяння появи запальних процесів в кишечнику, які, своєю чергою, можуть активувати системний запальний відгук, сприяючи прогресуванню ХП. Порушення мікробіоценозу може призвести до порушення інтегритету кишкової стінки, дозволяючи бактеріям та їх токсинам проникати у кров, сприяючи

системному запаленню. Під час дисбіозу може збільшитися кількість грамнегативних бактерій, які виробляють ендотоксини, які можуть взаємодіяти із ПЗ, сприяючи її ушкодженню.

Усім хворим, що знаходилися під наглядом, було проведено мікробіологічне дослідження фекалій, отримані дані відображені у табл. 3.8.

Таблиця 3.8 – Показники мікробіоценозу у хворих із поєднаним перебігом Гт із ХП

МБК, КУО/г	Норма	Група порівняння		p
		пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)	
<i>Bifdobacterium bifidum</i>	$(5,05 \pm 1,04) \times 10^9$	$(6,28 \pm 1,27) \times 10^{6\#}$	$(5,57 \pm 1,33) \times 10^{7\#}$	<0,001
<i>Lactobacillus</i>	$(3,93 \pm 0,98) \times 10^8$	$(5,17 \pm 1,01) \times 10^{6\#}$	$(5,54 \pm 1,06) \times 10^{7\#}$	<0,001
<i>E.coli</i> загальне число	$(6,78 \pm 1,35) \times 10^8$	$(5,43 \pm 1,28) \times 10^{7\#}$	$(6,01 \pm 1,25) \times 10^{7\#}$	<0,001
<i>E.coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	$(7,08 \pm 1,28) \times 10^5$	$(8,51 \pm 1,54) \times 10^{6\#}$	$(7,22 \pm 1,51) \times 10^{7\#}$	<0,001
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	$(4,96 \pm 1,45) \times 10^{3\#}$	$(3,22 \pm 1,74) \times 10^{2\#}$	<0,001
<i>Candida albicans</i>	0	$(5,96 \pm 0,77) \times 10^{4\#}$	$(7,13 \pm 1,05) \times 10^{3\#}$	<0,001
Гемолітичні м/о	0	$(4,85 \pm 2,03) \times 10^{2\#}$	$(2,03 \pm 2,24) \times 10^{2\#}$	<0,05
УПМ (налички, коки)	0	$(3,32 \pm 0,95) \times 10^{5\#}$	$(2,86 \pm 0,99) \times 10^{4\#}$	<0,001

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $P < 0,05$, & – $P < 0,01$, # – $P < 0,001$; стовпчик P – вірогідність розбіжностей між відповідними показниками груп порівняння.

Кількість *Bifdobacterium bifidum* у групі пацієнтів із Гт, сполученим з ХП, була меншою у 8,9 раза (787,0 %), ніж у пацієнтів із ХП $p < 0,05$. *Lactobacillus* був на 10,7 раза менше у групі Гт, сполученим з ХП, ніж при ізольованому ХП. Вміст *E.coli* загальне число був в 1,1 раза, а саме на 10,7 % меншим у порівнянні з пацієнтами на ХП, $p < 0,05$. *E.coli* зі зміненими

ферментативними властивостями виявили у 8,5 раза (748,4 %) частіше при коморбідності Гт та ХП у порівнянні з ХП. Вміст *Staphylococcus aureus* був в 15,4 раза більше у хворих на Гт та ХП, ніж при ХП $p < 0,05$. Склад *Candida albicans* була 8,4 раза вищою у Гт та ХП, ніж у хворих з ХП. Збільшення вмісту гемолітичних м/о у 2,4 раза (139 %) спостерігалось у пацієнтів із Гт та ХП, ніж при ХП. У хворих з коморбідним Гт та ХП УПМ (палички, коки) було більше у 11,6 раза, ніж при ізольованому ХП, $p < 0,05$.

Дослідження показників мікробіоценозу у хворих із коморбідним Гт та ХП виявило більш значимі патологічні зміни: більш виражені дисбіотичні зміни у складі та видовій кількості мікробіоценозу кишечника порівняно з хворими на ізольований ХП.

3.6 Цитокиновий профіль у пацієнтів із гіпотиреозом сполученим із хронічним панкреатитом

Для вивчення стану імунологічного гомеостазу було визначено показники цитокинового профілю, адже відомо, що цитокиновий профіль відображає стан імунологічної реактивності організму (табл. 3.9; рис. 3.3).

Таблиця 3.9 – Показники цитокинового профілю в групах порівняння (М ± m)

Вміст цитокінів	Норма	Група порівняння		p
		пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)	
TNF α , пг/мл	40,3 ± 1,4	87,5 ± 2,2***	68,6 ± 1,8**	<0,05
IL-1 β , пг/мл	20,3 ± 1,6	38,2 ± 2,2**	30,7 ± 2,0*	<0,05
IL-2, пг/мл	30,5 ± 1,8	59,6 ± 2,0***	46,8 ± 2,3**	<0,05
IL-4, пг/мл	50,4 ± 1,9	32,3 ± 1,9**	41,3 ± 2,2*	<0,05
IL-6, пг/мл	28,3 ± 1,2	26,5 ± 2,1*	32,2 ± 2,3*	<0,05

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; стовпчик p – вірогідність розбіжностей між відповідними показниками груп порівняння.

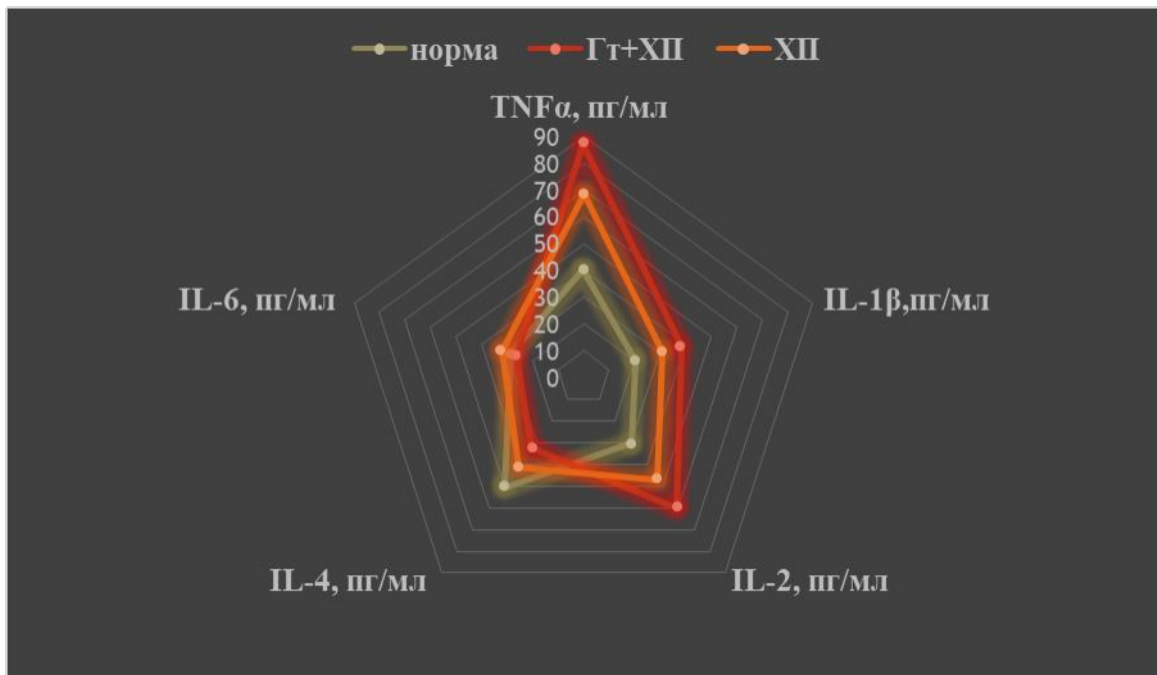


Рисунок 3.3 – Цитокіновий профіль у обстежених пацієнтів із ХП в залежності від супутнього Гт

Рівень TNF α був у 1,3 раза (28,0 %) більше у хворих на Гт та ХП, ніж у таких при ХП ($p < 0,05$). Концентрація IL-1 β – у 1,2 раза (24,4 %) була збільшеною у групі пацієнтів із Гт, сполученим з ХП, порівняно з ізольованим ХП. Рівень IL-2 – у 1,3 раза вищим, а саме на (27,3 %) у пацієнтів із Гт, сполученим з ХП, порівняно з ізольованим ХП ($p < 0,05$), тоді як концентрація протизапального IL-4 була у 1,3 раза на (28,0 %) вищою при ізольованому ХП, ніж у хворих на Гт із ХП. Також констатували вищий вміст IL-6 в 1,2 раза (22 %) при ХП, ніж у хворих на Гт із ХП (див. табл 3.9).

Таким чином, здійснення спеціального імунологічного дослідження до початку лікування встановило наявність підвищення концентрацій у сироватці крові прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, а також протизапального цитокіну IL-4. Додатково вивчалися індекси, що вказують на співвідношення цитокінів з прозапальними та протизапальними властивостями, що також виявилися зміненими. При цьому ступінь змін була вищою при наявності ураження ЩЗ у вигляді Гт у хворих на ХП.

До початку лікування у хворих, що знаходилися під наглядом, було виявлено зміни TNF α у сироватці крові. Відомо, що TNF α являє собою плейотропний цитокін, що бере участь у регуляції широкого спектру біологічних процесів, включаючи проліферацію клітин, диференціювання, апоптоз, ліпідний обмін та коагуляцію, а також є потужним паракринним та ендокринним медіатором запальних та імунних функцій. Так, вміст TNF α у сироватці крові в групі пацієнтів з наявністю Гт, сполученого з ХП, складав до початку проведення лікування ($87,5 \pm 2,2$) пг/мл, а у групі пацієнтів з ХП – ($68,6 \pm 1,8$) пг/мл, отже рівень TNF α у групі пацієнтів з Гт і ХП був більше в 1,27 раза стосовно рівня TNF α у хворих з ізольованим ураженням ПЗ.

При проведенні імунологічного дослідження концентрації ІЛ-2 виявлено, що в групі пацієнтів із поєднаним перебігом Гт і ХП цей показник дорівнював ($59,6 \pm 2,0$) пг/мл, при ізольованому ХП – ($46,8 \pm 2,3$) пг/мл. При поєднаному перебігу Гт і ХП вміст даного цитокіну в 1,27 раза перевищував відповідний показник у пацієнтів з ізольованим ХП. Варто зауважити, що ІЛ-2 має ключове значення в імунологічних процесах, сприяючи поділу та диференціації клітин імунної системи. Окрім того, ІЛ-2 відіграє роль в модулюванні імунної відповіді, допомагаючи уникнути реакцій гіперчутливості під час терапії.

Також у дослідженні було встановлено, що концентрація ІЛ-4 у групі пацієнтів із поєднанням Гт і ХП дорівнювала ($32,3 \pm 1,9$) пг/мл. Для порівняння, у пацієнтів з ізольованими проявами ХП цей показник складав ($41,3 \pm 2,2$) пг/мл. ІЛ-4 виконує ряд важливих біологічних функцій, серед яких підсилення проліферації В- та Т-лімфоцитів та диференціація В-лімфоцитів у плазматичні клітини. Він є ключовим молекулярним регулятором гуморального й адаптивного імунітету, а також має антизапальні імунорегуляторні властивості. Встановили, що рівень ІЛ-4 у пацієнтів з Гт та ХП в 1,27 раза менший за аналогічний показник у групі ізольованого ХП.

Концентрація у сироватці крові ІЛ-6 у групі пацієнтів з Гт і ХП становила $(26,5 \pm 2,1)$ пг/мл, а у групі пацієнтів з ізольованим ХП – $(32,2 \pm 2,3)$ пг/мл. Отже, вміст ІЛ-6 у групі пацієнтів з Гт, сполученим з ХП, був нижче в 1,22 раза відповідного показника у групі пацієнтів із ХП. ІЛ-6 швидко і короткочасно виробляється у відповідь на інфекції та пошкодження тканин, сприяє захисту за допомогою стимуляції відповідей гострої фази, кровотворення та імунних реакцій. Хоча його експресія суворо контролюється транскрипційними та посттранскрипційними механізмами, порушення регуляції безперервного синтезу ІЛ-6 надає патологічний вплив на хронічне запалення та аутоімунітет. За даними проведеного дослідження, доведено, що на тлі збільшення продукції про- і протизапальних цитокінів при ХП, за наявності супутньої патології у вигляді Гт у хворих з ХП прозапальні властивості були відносно зменшеними стосовно таких при ізольованому ХП.

Також було проаналізовано індекси, що характеризують співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів (дані відображені у табл. 3.10).

Відмічали збільшення усіх індексів у групі пацієнтів з Гт, сполученим з ХП, а саме: $\text{TNF}\alpha/\text{IL-4}$ 1,6 раза (63,0 %), $\text{IL-1}\beta/\text{IL-4}$ 1,6 раза (59,4 %), $\text{IL-2}/\text{IL-4}$ 1,6 (64,0 %), $\text{IL-6}/\text{IL-4}$ 1,1 раза порівняно з пацієнтами, які мають лише ХП ($p < 0,05$). Імунологічний дисбаланс, виявлений у пацієнтів з Гт та ХП, характеризується більш суттєвим збільшенням вмісту прозапальних цитокінів порівняно з пацієнтами із звичайним ХП (табл. 3.9).

Отже, за отриманими даними, пацієнти з Гт у поєднанні з ХП мають значущі відхилення в індексах співвідношення про- та протизапальних цитокінів порівняно з пацієнтами, які мають лише ХП, що свідчить про превалювання прозапальних властивостей над протизапальними, про наявність тривалого мало інтенсивного запалення, що не компенсується.

Індекс $\text{TNF}\alpha/\text{IL-4}$ у групі пацієнтів з Гт, сполученим з ХП, був в середньому більше норми в 3,38 раза (середнє значення $2,7 \pm 0,03$), тоді як в

групі пацієнтів з ХП цей індекс перевищував норму лише в 2,08 раза (середнє значення $1,66 \pm 0,03$).

Таблиця 3.10 – Індокси, що характеризують співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів ($M \pm m$), при Гт із ХП

Вміст цитокінів	Норма	Група порівняння		p
		пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)	
TNF α /IL-4	$0,80 \pm 0,04$	$2,7 \pm 0,03^{***}$	$1,66 \pm 0,03^{***}$	<0,001
IL-1 β /IL-4	$0,40 \pm 0,03$	$1,18 \pm 0,02^{***}$	$0,74 \pm 0,03^{***}$	<0,01
IL-2/IL-4	$0,61 \pm 0,03$	$1,85 \pm 0,03^{***}$	$1,13 \pm 0,02^{**}$	<0,01
IL-6/IL-4	$0,56 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,02^{**}$	$0,78 \pm 0,03^*$	<0,05

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; стовпчик p – вірогідність розбіжностей між відповідними показниками груп порівняння.

Індекс IL-1 β /IL-4 у групі пацієнтів з Гт, сполученим з ХП, перевищував норму в середньому в 2,95 раза (середнє значення $0,74 \pm 0,03$), а в групі пацієнтів з ХП – в 1,85 раза (середнє значення $0,40 \pm 0,03$). Значення індексу IL-2/IL-4 у групі пацієнтів з Гт, сполученим з ХП, було більше норми в середньому в 3,03 раза (середнє значення $1,85 \pm 0,03$), в той час як в групі пацієнтів з ХП цей індекс перевищував норму в 1,85 раза (середнє значення $0,61 \pm 0,03$). Індекс IL-6/IL-4 у групі пацієнтів з Гт, сполученим з ХП, був менше норми в середньому на 1,46 раза (середнє значення $0,82 \pm 0,02$), а в групі пацієнтів з ХП – на 1,39 раза (середнє значення $0,56 \pm 0,03$).

Здатність лейкоцитів продукувати цитокіни за адекватного впливу вважається цікавим питанням з потенційними наслідками для всієї функціональної здатності імунної системи [56]. У цьому відношенні імунну відповідь зазвичай оцінюють за допомогою аналізу стимуляції цільної крові або ізольованих клітин, який вимірює культуральну концентрацію цитокінів, що продукуються імунними клітинами при стимуляції. В даний час доведено, що при виході продукції цитокінів та інших агентів імунної системи з-під

контролю ендогенних інгібіторів, ці медіатори прямо чи опосередковано стають відповідальними за пошкодження тканин та функціональну недостатність органів, а також гіперкатаболізм.

Деякі медіатори, що вивільняються під час імунної відповіді, а також викликані ними нейроендокринні та метаболічні реакції можуть призводити до пошкодження тканин та апоптозу. Отже, вивчення продукції цитокінів мононуклеарами показало, що в групі хворих з наявністю Гт, сполученого з ХП, середні значення продукції ІЛ-1 β до початку проведення лікування були вищі відносно значення норми, зі спонтанним рівнем в середньому (148,5 \pm 6,6) пг/мл та після стимуляції – (223,9 \pm 8,5) пг/мл, обидва значення виходили за межі норми – (39,6 \pm 1,3) пг/мл і (96,1 \pm 3,5) пг/мл – і були більше норми відповідно в 3,75 та 2,33 раза (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Продукція цитокінів (спонтанна і стимульована) в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на Гт із ХП до початку лікування (М \pm m)

Тип продукції цитокінів	Норма	Група порівняння		p
		пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)	
ІЛ-1 β , пг/мл				
Спонтанна	39,6 \pm 1,3	148,5 \pm 6,6***	125,1 \pm 5,4***	<0,05
Стимульована	96,1 \pm 3,5	223,9 \pm 8,5***	201,0 \pm 6,5***	<0,05
TNF α , пг/мл				
Спонтанна	52,4 \pm 1,6	202,5 \pm 6,5***	143,0 \pm 6,8***	<0,01
Стимульована	132,1 \pm 2,9	362,4 \pm 6,1***	287,4 \pm 5,8***	<0,01
Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при P<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001; стовпчик p – вірогідність розбіжностей між відповідними показниками груп порівняння.				

Для продукції цитокіну ІЛ-1 β у групі хворих з ізольованим ХП спостерігалась наступні зміни: середнє значення спонтанного рівня ІЛ-1 β складало до терапії в середньому (125,1 \pm 5,4) пг/мл, що статистично значуще

відрізнялося від норми ($p < 0,001$) та було більше норми в середньому 3,16 рази. Після стимуляції в цій же групі рівень цитокіну IL-1 β зріс в середньому до $(201,0 \pm 6,5)$ пг/мл, що також було статистично значущим ($p < 0,001$) та більше норми в 2,09 рази.

Рівень спонтанної продукції цитокіну IL-1 β в 1,2 рази (18,7 %) була вище у групі з Гт, сполученим з ХП, ніж у групі з Гт ($p < 0,05$). Після стимуляції IL-1 β в 1,1 рази (11,4 %) був збільшеним у хворих, в яких відмічалось наявність супутнього Гт, ніж з ізольованим ХП. Вміст спонтанної продукції TNF α був понад 1,4 рази (42,0 %) більше у хворих з Гт із ХП, ніж у групі ізольованого ХП. Після стимуляції TNF α зміни були в 1,3 рази (26,0 %) вище у хворих із супутнім Гт, ніж у групі з ізольованим ХП ($p < 0,05$). Варто вказати, що більш значні зміни, тобто пригнічення імунологічних показників, спостерігається при сполученні хронічної патології ЩЗ та ПЗ (табл. 3.11).

Для цитокіну TNF α були констатовані наступні зміни: у групі пацієнтів із Гт, сполученим з ХП, рівень спонтанного TNF α складав $(143,7 \pm 6,8)$ пг/мл, що перевищувало норму – $(52,4 \pm 1,6)$ – пг/мл в середньому у 2,73 рази. Після стимуляції цей цитокін зрос до $(287,4 \pm 5,8)$ пг/мл, що було статистично більш значущим і перевищувало норму в 2,18 рази. У групі з ХП рівень спонтанної продукції TNF α становив $(202,5 \pm 6,5)$ пг/мл, що виходило за межі норми та було більше її в середньому 3,86 рази. Після стимуляції TNF α збільшилась до $(362,4 \pm 6,1)$ пг/мл, також перевищуючи нормативні показники в 2,74 рази.

Отже, за отриманими даними, у пацієнтів із Гт у поєднанні із ХП спостерігалось зниження рівня активації продукції цитокінів у відповідь на індуктор *in vitro*. Це підтверджується зниженою відповіддю *in vivo* на антигенну стимуляцію, що вказує на виснаження функціональних резервів імуної системи у таких пацієнтів. При цьому більш значні зміни, тобто пригнічення імунологічних показників, спостерігається при сполученні хронічної патології ЩЗ та ПЗ. Таким чином, активація цитокінового профіля

при поєднаному перебігу Гт і ХП відбувалась менш значимо, ніж при ізольованому ХП, що довело виснаження захисних резервів при коморбідності, що варто розглядати як один з можливих механізмів функціональної недостатності органів – ЩЗ і ПЗ.

3.7 Параметри ендотоксикозу у хворих із гіпотиреозом та хронічним панкреатитом

В оцінці ендотоксикозу загально визнано актуальність дослідження його біохімічної складової, оскільки розвиток ендогенної інтоксикації супроводжується метаболічними порушеннями різного ступеня виразності. При цьому у рідинах і тканинах організму в нефізіологічних концентраціях накопичуються проміжні та кінцеві продукти нормального та порушеного обміну речовин, що надають токсичний вплив і викликають дисфункцію різних органів і систем. Загальноприйнятим підходом до оцінки виразності ендотоксикозу є реєстрація ступеня порушень обмінних процесів в організмі. В даний час існує кілька методів оцінки ендогенної інтоксикації: гематологічні, біохімічні, біологічні, біофізичні, мікробіологічні, імунологічні.

Відомо, що рівень середньомолекулярних пептидів або середніх молекул (СМ) у сироватці крові та інших біологічних рідинах є ключовим біохімічним показником, який відображає присутність і ступінь вираженості ендогенної «метаболічної» інтоксикації. Цей клініко-біохімічний синдром пов'язаний з порушеннями нормального обміну речовин в організмі, зокрема зі змінами в рівні СМ – фрагментів білкових молекул у вигляді олігопептидів, які містять від 6-7 до 9-11 амінокислот з високим вмістом дикарбонових і низьким – ароматичних кислот. Особливістю токсичної дії СМ є те, що вони мають пряму мембранотоксичну дію та ініціюють появу пептидів, за структурою близьких до біорегуляторів.

У хворих на Гт, сполучений з ХП, при дослідженні вмісту СМ у сироватці крові до початку здійснення лікування їхній вміст складав в

середньому ($2,45 \pm 0,05$) г/л, що було вище норми в 3,95 раза ($p < 0,001$). У хворих другої підгрупи кратність підвищення концентрації СМ у сироватці крові становила лише 2,80 раза по відношенню до норми ($p < 0,001$) та дорівнювала в цей період обстеження в середньому ($1,74 \pm 0,04$) г/л (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Вміст СМ у крові хворих на Гт у сполученні з ХП до початку лікування ($M \pm m$)

Біохімічний показник	Норма	Група порівняння		p
		пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)	
СМ, г/л	$0,62 \pm 0,04$	$2,45 \pm 0,05^{***}$	$1,74 \pm 0,04^{***}$	$<0,001$

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: *** – при $p < 0,001$; стовпчик p – вірогідність розбіжностей між відповідними показниками груп порівняння.

Концентрація СМ у хворих на Гт, сполучений з ХП, була вище в 1,4 раза (41,0 %), ніж у хворих на ізольований ХП ($p < 0,001$). Це засвідчило обтяжувальну роль Гт на ХП, що пов'язано з перебігом запального синдрому, накопиченням продуктів запалення, розпаду колагенових та інших структур, зокрема, імунореактивного інсуліну та глікозильованого гемоглобіну, що відображається на якості метаболічних процесів і на загальному стані здоров'я пацієнтів із досліджуваною коморбідністю.

3.8 Взаємозв'язки параметрів функціонального стану щитоподібної та підшлункової залоз при коморбідності гіпотиреозу і хронічного панкреатиту

При вивченні кореляційних зв'язків між показниками функцій ЩЗ і ПЗ було доведено наявність значної позитивної кореляції, а саме значного зв'язку між рівнем ТТГ і вмістом глікозильованого гемоглобіну ($r = 0,657$, $p < 0,05$) (рис. 3.4), що засвідчило негативний вплив збільшення ТТГ на ендокринну функцію ПЗ.

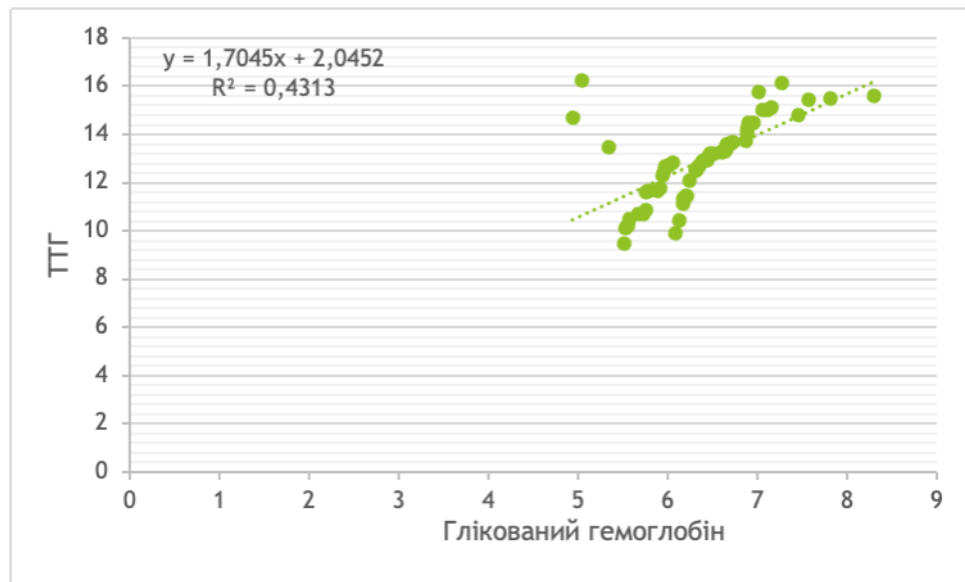


Рисунок 3.4 – Взаємозалежність вмістів ТТГ і глікозильованого гемоглобіну у сироватці крові при поєднаному перебігу Гт і ХП ($r = 0,657$, $p < 0,05$)

Це підтверджувалось також наявністю помірного оберненого кореляційного зв'язку між вмістами ТТГ та імунореактивного інсуліну ($r = -0,407$ ($p < 0,05$)) (рис. 3.5), що довело статистично достовірну тенденцію при Гт на тлі ХП до формування інсулінорезистентності та ЦД 2 типу.

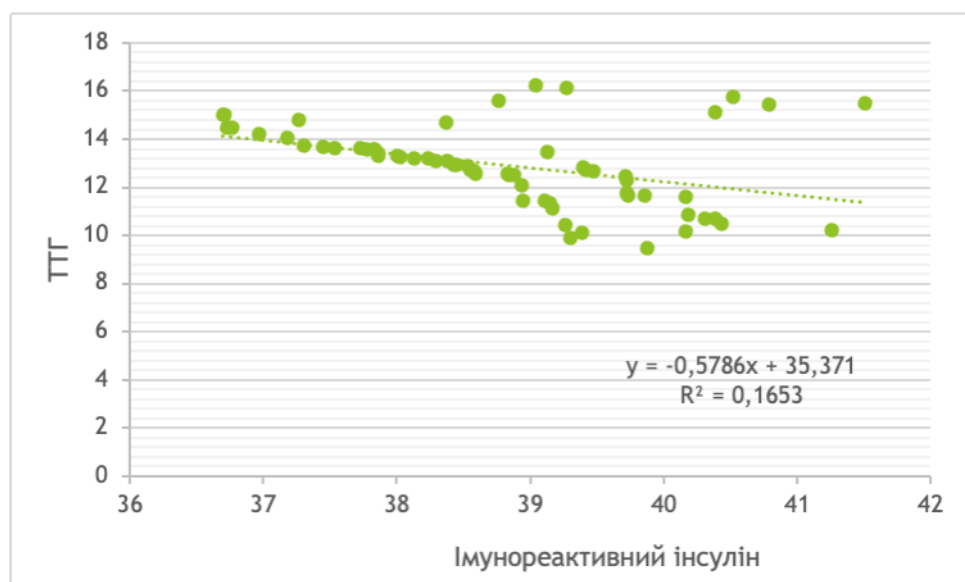


Рисунок 3.5 – Взаємозалежність вмістів ТТГ та імунореактивного інсуліну у сироватці крові при поєднаному перебігу Гт і ХП ($r = -0,407$, $p < 0,05$)

Підвищення вмісту ТТГ призводила також до посилення екскреторної недостатності ПЗ, що підтверджує виявлення значного оберненого кореляційного зв'язку між ТТГ та фекальною α -еластазою ($r = -0,619$, $p < 0,05$) (рис 3.6), а також прямого помірнього зв'язку між вмістами ТТГ і сумарного бального показника копрограми ($r = 0,344$, $p < 0,05$) (рис 3.7).

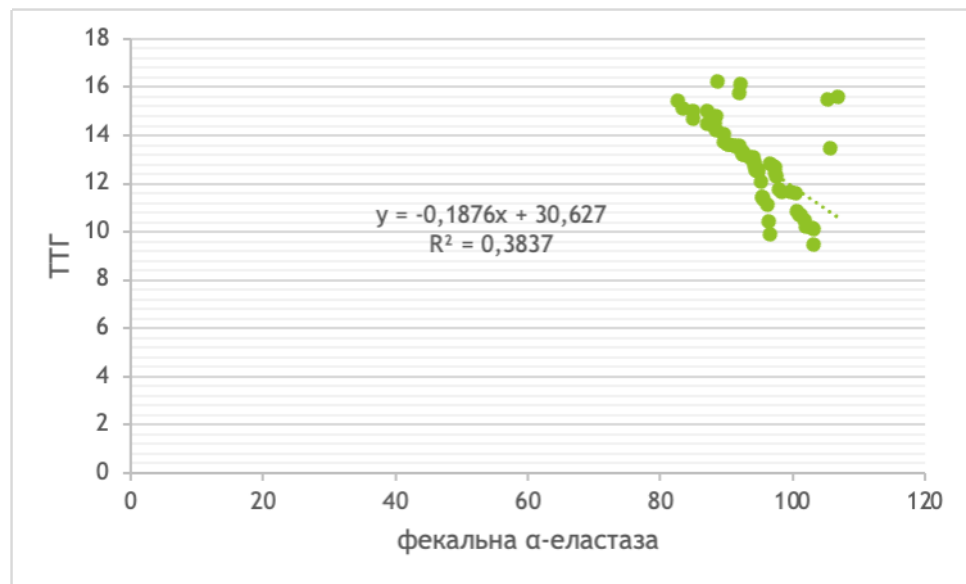


Рисунок 3.6 – Взаємозалежність вмістів ТТГ та фекальної α -еластази при поєднаному перебігу Гт і ХП ($r = -0,619$, $p < 0,05$)

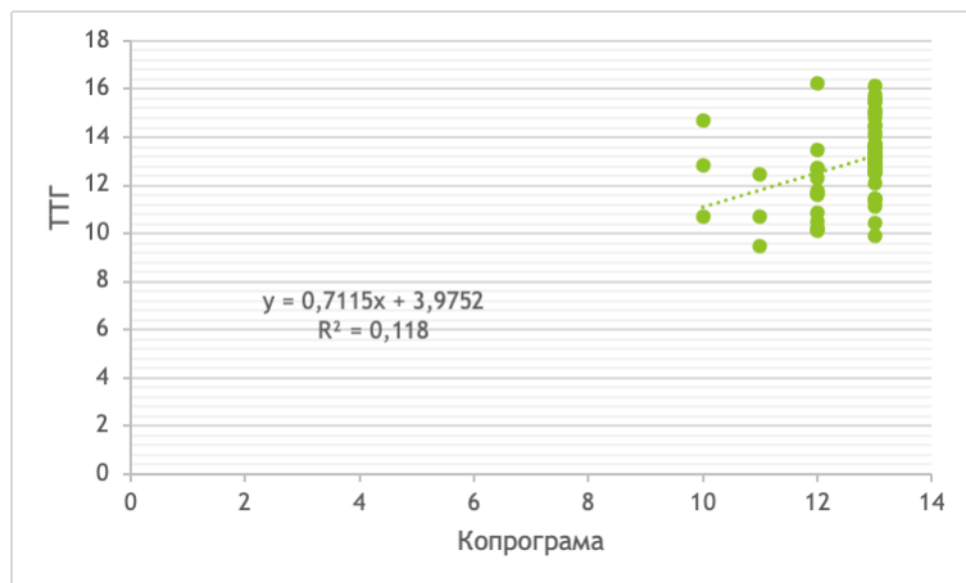


Рисунок 3.7 – Взаємозалежність вмістів ТТГ та сумарним бальним показником копрограми при поєднаному перебігу Гт і ХП ($r = 0,344$, $p < 0,05$)

Таким чином, посилення продукції ТТГ при Гт із ХП призводить до зниження травної функції ПЗ за зниженням вмісту фекальної еластази і збільшенням патологічних балів у копрограмі, що засвідчує наявність мальдигестії харчових речовин, а також ознак ентериту та дисбіозу товстої кишки – складових ентеропанкреатичного синдрому.

Одним з патогенетичних пояснень виявлених взаємозв'язків є наявність навіть при ХП поза загостренням у поєднанні із Гт процесів мало інтенсивного запалення, яке відбувається при такій коморбідності в організмі пацієнтів, зокрема в тканинах ЩЗ і ПЗ. Одним з інтегральних показників запалення є вміст у сироватці крові агресивного прозапального цитокіна TNF α , тому вважали за доцільне провести кореляційний аналіз між ним і вмістом ТТГ при коморбідності Гт і ХП (рис. 3.8). Було доведено наявність значного позитивного зв'язку між цими параметрами ($r = 0,589$, $p < 0,05$), що довело агресивний вплив запалення за вмістом TNF α на гіперпродукцію ТТГ, що негативно впливає як на ЩЗ, так і на ПЗ.

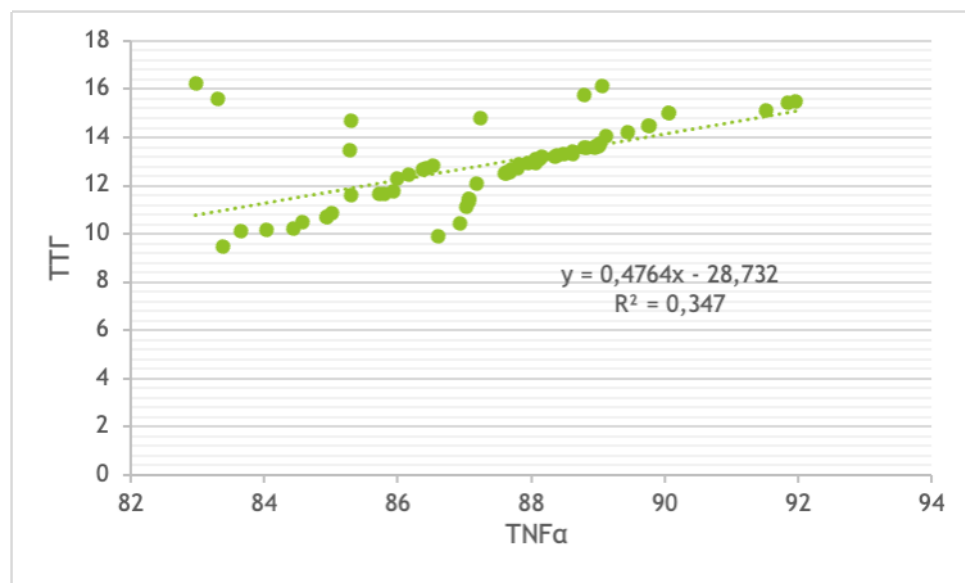


Рисунок 3.8 – Взаємозалежність вмістів ТТГ та TNF α при поєднаному перебігу Гт і ХП ($r = 0,589$, $p < 0,05$)

Як відомо, вміст Т4 є показником функціональної спроможності ЩЗ, за яким можна судити про ураженість ЩЗ при Гт, а також визначати коректну

дозу L-тироксину як базового чинника замісної терапії при ГТ. У ході дослідження провели кореляційний аналіз параметрів стану ПЗ із вмістом Т4. На рис. 3.9 подано відображення встановленої взаємозалежності вмістів Т4 та глікозильованого гемоглобіну при поєднаному перебігу Гт і ХП, що підтверджено наявністю помірного оберненого кореляційного зв'язку між цими параметрами ($r = -0,401$, $p < 0,05$). Це довело наявність при коморбідності Гт і ХП статистично достовірної залежності зниження інкреторної функції ПЗ при гіпофункції ЩЗ з тенденцією до формування інсулінорезистентності.

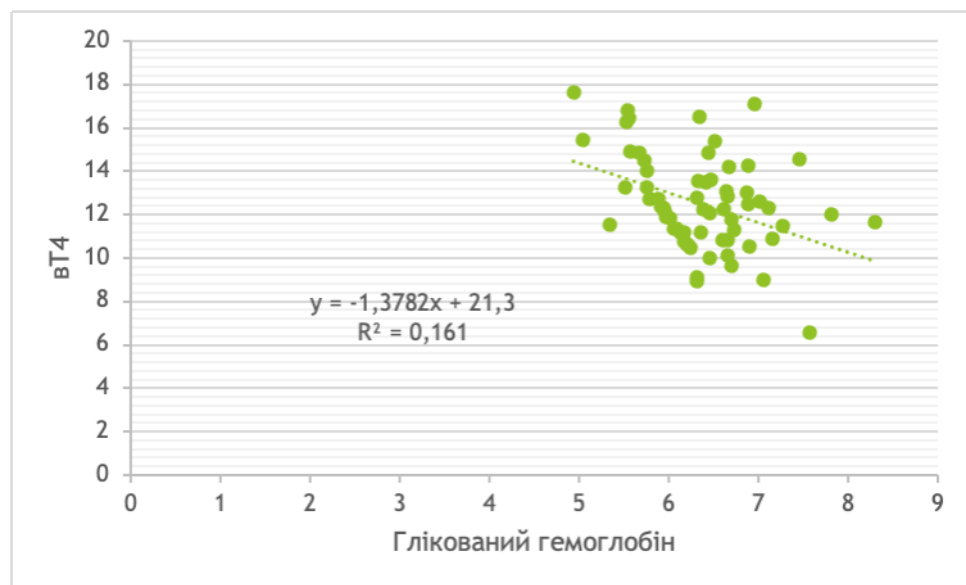


Рисунок 3.9 – Взаємозалежність вмістів Т4 та глікозильованого гемоглобіну при поєднаному перебігу Гт і ХП ($r = -0,401$, $p < 0,05$)

Це підтверджувалось також наявністю значного за силою прямого кореляційного зв'язку між вмістами ТТГ та імунореактивного інсуліну ($r = 0,594$, $p < 0,05$) (рис. 3.10), що довело статистично достовірну тенденцію при Гт на тлі ХП до формування інсулінорезистентності та ЦД 2 типу.

Зниження вмісту Т4, за отриманими даними, призводило також до посилення екскреторної недостатності ПЗ, що підтверджує виявлення значного прямого кореляційного зв'язку між Т4 та фекальною α -еластазою ($r = 0,650$, $p < 0,05$) (рис. 3.11), а також оберненого значного зв'язку між

вмістами Т4 і сумарного бального показника копрограми ($r = -0,676$, $p < 0,05$) (рис. 3.12).

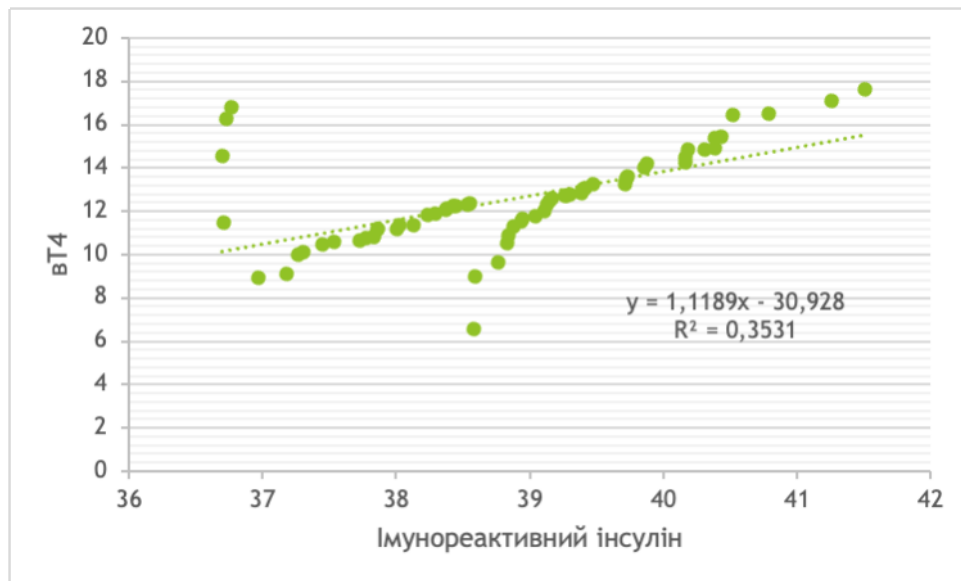


Рисунок 3.10 – Взаємозалежність вмістів Т4 та імунореактивного інсуліну при поєднаному перебігу Гт і ХП ($r = 0,594$, $p < 0,05$)

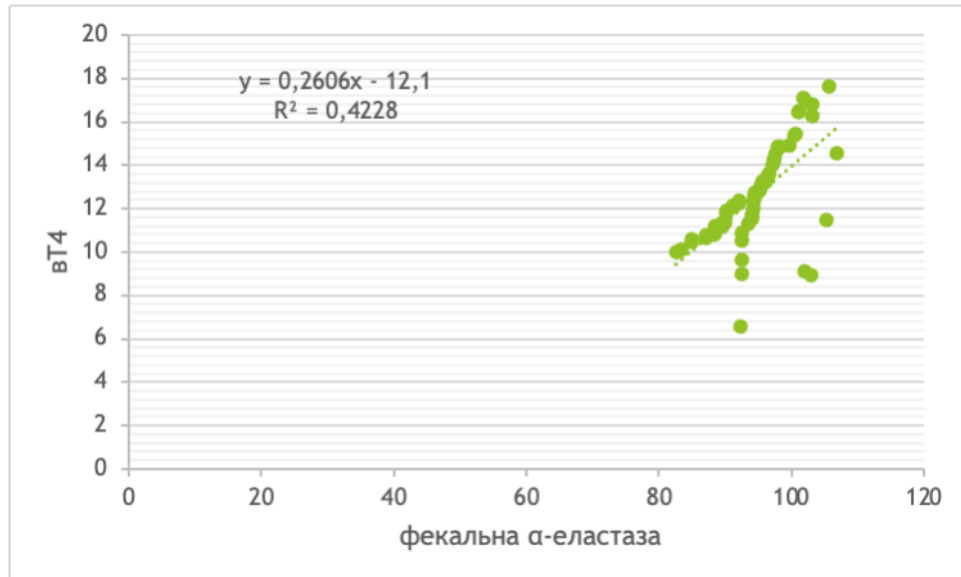


Рисунок 3.11 – Взаємозалежність вмістів Т4 та фекальної α -еластази при поєднаному перебігу Гт і ХП ($r = 0,650$, $p < 0,05$)

Отже, зменшення продукції тироксину Т4 при Гт на тлі ХП призводить до зниження ферментатопродукуючої функції ПЗ за вмістом фекальної α -еластази і збільшенням патологічних балів у копрограмі, що засвідчує

наявність ентеропанкреатичного синдрому, який є одним із значимих синдромів верифікації ХП.

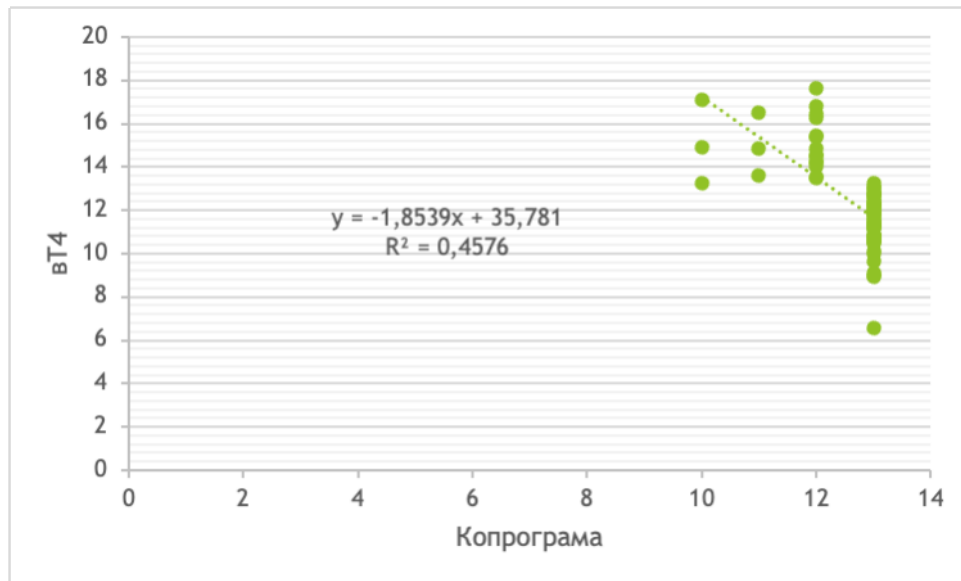


Рисунок 3.12 – Взаємозалежність вмісту Т4 та сумарного бального показника копрограми при поєднаному перебігу Гт і ХП ($r = -0,676$, $p < 0,05$)

У ході проведення дослідження вважали за доцільне виконати кореляційний аналіз між вмістами Т4 і цитокіна TNF α як інтегрального параметра запалення при поєднаному перебігу Гт і ХП (рис. 3.13). Доведено наявність помірного оберненого зв'язку між цими параметрами ($r = -0,348$, $p < 0,05$), що підтвердило агресивний вплив запалення за вмістом TNF α на гіпофункцію ЩЗ за продукцією Т4, що негативно впливає якість життя коморбідних пацієнтів і вимагає корекції як недостатності ЩЗ, так і екскреторної недостатності ПЗ.

Отримані дані довели наявність взаємозалежності між функціональним станом ЩЗ і ПЗ пацієнтів із Гт на тлі ХП у бік порушення екскреторної та інкреторної функцій ПЗ при поглибленні Гт із зниженням продукції тироксину, що підсилюється на тлі мало інтенсивного запалення, яке триває в ПЗ і ЩЗ навіть у стані поза загостренням. Ці взаємозалежні процеси супроводжуються дисметаболічними явищами, дисбіозом товстої кишки, ендотоксикозом, що потребує підсилення протокольного комплексного

лікування пацієнтів із коморбідним перебігом Гт і ХП для покращення ефективності замісної гормональної (L-тироксином) та ферментної (панкреатином) корекції недостатності ЩЗ і ПЗ.

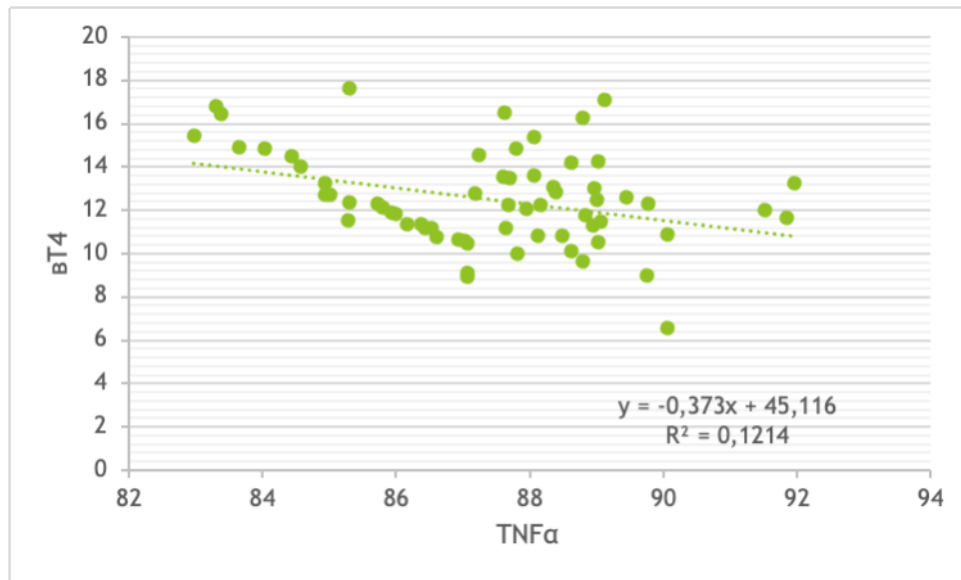


Рисунок 3.13 – Взаємозалежність вмістів Т4 та TNFα при поєднаному перебігу Гт і ХП ($r = -0,348$, $p < 0,05$)

Наводимо клінічні випадки пацієнтів із поєднаним перебігом Гт із ХП, а також з ізольованим ХП для ілюстрування взаємопідсилювального ефекту від коморбідності двох нозологій – Гт та ХП.

Приклад № 1.

Хвора Н. (№ амб.карти 351), 47 років, страждає на Гт, сполучений з ХП, протягом останніх 10 років, неодноразово лікувалась амбулаторно та в стаціонарі. Загострення запального процесу в ПЗ відмічаються 1-2 разів на рік, частіше після вживання жирної та гострої їжі, прийому алкоголю. Скаржиться на біль в епігастральній області, бурчання, печія, гіркота в роті, денна сонливість, випадіння волосся, сухість шкіри, одутлість обличчя і набряклість кінцівок, ламкість нігтів, збільшення маси тіла, відчуття мерзлякуватості, нестійкий стілець. Крім того, хвору турбує загальна слабкість, нездужання, підвищена дративлівість, зниження апетиту.

При об'єктивному огляді загальний стан хворої задовільний, положення

активне. Язик обкладений сірим нальотом. Живіт при пальпації м'який, визначається болючість в епігастральній області і в обох підребер'ях. Печінка не збільшена, нижній край при пальпації безболісний, м'якоеластичний. Болючість в точці Дежардена, яка розташована на лінії від пупка до паховій западини в 5-7 см від пупка (головка ПЗ).

УЗД ЩЗ: ЩЗ не деформована, візуалізація її повна, розміщена типово, контури залози чіткі, нерівні, ехогенність нерівномірно знижена. Права доля: $5,7 \text{ см}^3$, ліва доля: $6,7 \text{ см}^3$. Сумарний об'єм: $11,5 \text{ см}^3$ (норма $12,0 \pm 1,92 \text{ см}^3$). Структура неоднорідна за рахунок дрібновогнещевих фіброзних включень. Об'ємні утвори в щитоподібній залозі не візуалізуються. Васкуляризація щитоподібної залози посилена.

УЗД органів черевної порожнини: печінка звичайних розмірів і структури; жовчний міхур овальної форми $52,8 \times 26,7$ мм, стінка жовчного міхура візуалізується з чітким рівним контуром товщиною до 2,4 мм, вміст анлуногенний, однорідний, внутрішньопечінкові жовчні протоки не змінені, візуалізація холедоуху без особливостей на всьому протязі, до 2,6 мм в діаметрі. Портальна вена 1.4 см. Підшлункова залоза збільшена, неоднорідна, звичайної форми, контур нечіткий, нерівний, ехогенність знижена, розмір головки в межах 29 мм, тіло – 19 мм, хвіст – 35 мм, діаметр протоки – 5 мм, досить щільна паренхіма.

Лабораторне обстеження: фекальна α -еластаза – 125,4 мкг/г, панкреатична α -амілаза – 69,5 Од/л, трипсин – 6,93 мкмоль/мл·хв, фосфоліпаза А – 2,03 од/мл, ліпаза – 1,34 нмоль/с·л. Імунореактивний інсулін – 37,6 мкОд/мл, глікозильований гемоглобін – 6,36 %. ЗХ – 5,28 ммоль/л, ТГ – 2,96 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,14 ммоль/л, ЛПНЩ – 3,59 ммоль/л, ЛПДНЩ – 1,04 ммоль/л, КА – 3,98 од. АТПО – 523 МЕ/мл, ТТГ – 5,9 мк МЕ/мл, Т4віль – 9,5 пмоль/л.

Копрограма – колір коричневий, вид – кашичеподібний, нейтральний жир – у великій кількості (+++), поза- та внутрішньоклітинний крохмаль – у значній кількості (++) , неперетравлені м'язові волокна – (++) , наявність

клітковини, слизу, лейкоцитів. Сумарний бальний показник копрограми – 6 балів.

Мікробіологічне дослідження фекалій – *Bifidobacterium bifidum* – $6,44 \times 10^6$, *Lactobacillus* – $5,6 \times 10^6$, *E.coli* загальне число – $5,2 \times 10^7$, *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями – $8,23 \times 10^6$, *Staphylococcus aureus* – $4,75 \times 10^3$, *Candida albicans* – $5,92 \times 10^4$, гемолітичні мікроорганізми – $4,85 \times 10^2$, УПМ (палички, коки) – $3,35 \times 10^5$.

При імунологічному обстеженні: вміст у сироватці крові TNF α – 86,3 пг/мл, IL-1 β – 38,4 пг/мл, IL-2 – 59,5 пг/мл, IL-4 – 37,6 пг/мл, IL-6 – 27,5 пг/мл. Індокси співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів: TNF α /IL-4 – 2,61, IL-1 β /IL-4 – 0,96, IL-2/IL-4 – 1,51, IL-6/IL-4 – 0,79. Продукція цитокінів: IL-1 β спонтанна – 147,4 пг/мл, IL-1 β стимульована – 236,3 пг/мл, TNF α спонтанна – 204,5 пг/мл, TNF α стимульована – 357,8 пг/мл. Концентрація СМ у сироватці крові 2,34 г/л.

Клінічний діагноз: Аутоімунний тиреоїдит. Гіпотиреоз, середнього ступеня важкості, стадія медикаментозної компенсації. Хронічний панкреатит з помірним порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, фаза нестійкої ремісії.

Приклад № 2

Хворий Ж. (№ амб.карти 351), 43 роки, страждає на ХП протягом останніх 6 років, неодноразово лікувався амбулаторно та в стаціонарі. Загострення запального процесу в ПЗ відмічаються 1-2 разів на рік, частіше після вживання жирної та гострої їжі, прийому алкоголю. Скаржиться на біль в епігастральній області, зниження працездатності, діарею. Крім того, хворого турбує зниження апетиту.

При об'єктивному огляді: загальний стан задовільний, положення активне. Нормостенічної тілобудови. Шкіряні покриви та слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, безболісні. Дихання через ніс не затруднене. Частота дихальних рухів – 18 за хвилину. Перкуторно: легеневий звук, межі легень не змінені. При

аускультативні вислуховується везикулярне дихання. Пульс 78 ударів за хвилину задовільних властивостей, АТ 125/80мм рт. ст. Тони серця ритмічні, ясні, частота серцевих скорочень – 78 за хвилину. Язик обкладений сірим нальотом. Живіт при пальпації м'який, визначається болючість в зоні проекції всієї ПЗ. Печінка не збільшена, нижній край при пальпації безболісний, м'яко-еластичний. Болючість в точці Дежардена, яка розташована на лінії від пупка до пахової западини в 5-7 см від пупка (головка підшлункової залози). Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Стілець кашкоподібний, діурез у нормі.

УЗД органів черевної порожнини: печінка звичайних розмірів і структури; підшлункова залоза збільшена, неоднорідна, звичайної форми, контур нечіткий, нерівний, ехогенність знижена, розмір головки в межах 31 мм, тіло – 18 мм, хвіст – 31 мм, діаметр протоки – 2,8 мм, досить щільна паренхіма. Селезінка, нирки – не змінені. Додаткових патологічних об'ємних утворень у черевної порожнини і зачеревному просторі не візуалізується. Висновок: ознаки хронічного панкреатиту у фазі ремісії. Попередній діагноз: Хронічний панкреатит з помірним порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, фаза нестійкої ремісії.

Лабораторне обстеження: фекальна α -еластаза – 159,1 мкг/г, панкреатична α -амілаза – 44,7 Од/л, трипсин – 3,88 мкмоль/мл·хв, фосфоліпаза А – 1,54 од/мл, ліпаза – 1,52 нмоль/с·л. Імунореактивний інсулін – 29,7 мкОд/мл, глікозильований гемоглобін – 5,78 %. ЗХ – 4,15 ммоль/л, ТГ – 2,03 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,28 ммоль/л, ЛПНЩ – 2,86 ммоль/л, ЛПДНЩ – 1,01 ммоль/л, КА – 3,13 од.

Копрограма – колір коричневий, вид – кашцеподібний, нейтральний жир – у великій кількості (++) , поза- та внутрішньоклітинний крохмаль – у незначній кількості (+), неперетравлені м'язові волокна – (++) , наявність слизу. Сумарний бал копрограми – 4 бала.

Мікробіологічне дослідження фекалій – *Bifidobacterium bifidum* – $5,52 \times 10^8$, *Lactobacillus* – $5,71 \times 10^7$, *E.coli* загальне число – $6,4 \times 10^7$, *E.coli* зі

зміненими ферментативними властивостями – $7,23 \times 10^7$, *Staphylococcus aureus* – $3,27 \times 10^2$, *Candida albicans* – $6,92 \times 10^3$, гемолітичні мікроорганізми – $2,62 \times 10^2$, УПМ (палички, коки) – $2,51 \times 10^4$.

При імунологічному обстеженні: вміст у сироватці крові $\text{TNF}\alpha$ – 64,7 пг/мл, $\text{IL-1}\beta$ – 29,7 пг/мл, IL-2 – 47,6 пг/мл, IL-4 – 42,6 пг/мл, IL-6 – 31,7 пг/мл. Індокси співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів: $\text{TNF}\alpha/\text{IL-4}$ – 1,74, $\text{IL-1}\beta/\text{IL-4}$ – 0,71, $\text{IL-2}/\text{IL-4}$ – 1,12, $\text{IL-6}/\text{IL-4}$ – 0,63. Продукція цитокінів: $\text{IL-1}\beta$ спонтанна – 102,8 пг/мл, $\text{IL-1}\beta$ стимульована – 197,3 пг/мл, $\text{TNF}\alpha$ спонтанна – 129,5 пг/мл, $\text{TNF}\alpha$ стимульована – 264,1 пг/мл. Концентрація СМ у сироватці крові 1,25 г/л.

Клінічний діагноз: Хронічний панкреатит з помірним порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, фаза нестійкої ремісії.

Резюме: Аналіз клінічних випадків довів, що на тлі Гт серед симптомів гастроентерологічного характеру ХП відмічалась схильність до переважання закрепів, зниження нападopodobного характеру болю. Констатували нижчий сумарний бал копрограми при ізольованому ХП стосовно такого при коморбідності із Гт (4,0 проти 6,0 бала). Відмічено у пацієнтів з Гт та ХП більш значні дисбіотичні зміни у складі та різноманітності мікробіоценозу (наявність більшої кількості гемолітичних штамів кишкової палички, зменшену кількість сапрофітної флори – лакто- і біфідобактерій, а також збільшення пулу кишкової палички). Констатовано у пацієнтів з Гт і ХП більш суттєве зниження ендокринної та екзокринної функцій ПЗ стосовно пацієнтів з ізольованим ХП.

Наводимо результати розділу 3 щодо ефективності застосування запропонованих програм комплексного лікування та їх обговорення

1. Встановлено, що при коморбідності Гт з ХП у пацієнтів стосовно таких при ізольованому ХП інтенсивність болю була на 13,6 % більшою, нападopodobний біль зустрічався на 16,1 % менше ($p < 0,05$), дієвість спазмолітиків і ферментів була на 12,5 %, а добового голодування – на 9,7 % були нижчими, а диспепсичний синдром виявляв наступні особливості: на

10,9 % більше зниження апетиту, на 28,1 % – закріпів, на 24,5 % – печії, метеоризму – на 15,0 %, нудоти – на 9,3 %, значним зниженням працездатності – на 18,8 %, загальної втоми – на 15,2 %, денної сонливості – на 16,7 % у групі хворих Гт та ХП, ніж ізольованого ХП ($p < 0,05$).

2. При коморбідності Гт і ХП констатовано наявність більш тяжкої екзокринної недостатності ПЗ, ніж при ізольованому ХП (на рівні тяжкого ступеня за вмістом фекальної α -еластази ($94,63 \pm 4,19$) мкг/г стосовно середньо-легкого ступеня ($150,21 \pm 3,45$) мкг/г відповідно), а також за вищим рівнем сумарного балу копрограми при коморбідності ($12,58 \pm 0,18$) бала проти такого в групі хворих з ізольованим ХП – ($7,43 \pm 0,22$) бала).

3. Наявність Гт у хворих на ХП суттєво впливала на рівень прозапальної активації ПЗ із незначним, але достовірним відхилення ферментів ПЗ у кров (за вищими вмістами у крові трипсину – в 1,31 раза, фосфоліпази А – в 1,22 раза та ліпази – на 29,0 %), а також погіршувала стан ПЗ за сумарним бальним УЗ-показником (при коморбідному перебігу Гт із ХП він склав ($6,7 \pm 0,7$) бала, а при ізольованому ХП – ($4,6 \pm 0,7$) бала, $p < 0,05$).

4. Доведено ускладнювальний вплив Гт на ліпідний обмін при ХП у бік поглиблення атеросклерозу за вищими при коморбідності вмістами ЗХ у 1,2 раза, ТГ – в 1,3 раза, зниження показника ЛПВЩ – на 19,6 % (в 1,2 раза), ЛПДНЩ – на 11,0 %, КА – на 31,0 % ($p < 0,05$).

5. Констатовано наявність більш виражених дисбіотичних змін товстої кишки при коморбідності Гт з ХП стосовно ізольованого ХП: меншу у 8,9 раза кількість *Bifidobacterium bifidum*, у 10,7 раза – *Lactobacillus*, на 10,7 % – *E.coli*, більшу кількість *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями – у 8,5 раза, *Staphylococcus aureus* – в 15,4 раза, *Candida albicans* – у 8,4 раза, гемолітичних *E.coli* – у 2,4 раза, умовнопатогенних паличок і коків – у 11,6 раза ($p < 0,05$).

6. Констатовано при поєднаному перебігу Гт із ХП стосовно ізольованого ХП вищі вмісти прозапальних цитокінів TNF α – на 28,0 %, IL-1 β – на 24,4 %, IL-2 – на 27,3 %, однак нижчі вмісти протизапального IL-4

– на 28,0 % і прозапального IL-6 – на 22,0 %. Виявлено, що активація цитокінового профіля при поєднаному перебігу ГТ і ХП відбувалась менш значимо, ніж при ізольованому ХП, що засвідчило виснаження захисних резервів при коморбідності. Встановлено вищий рівень ендотоксикозу за вмістом середніх молекул на 41,0 % при коморбідності стосовно ізольованого ХП ($p < 0,001$). Цитокіновий дисбаланс та ендотоксикоз можна розглядати як можливі механізми функціональної недостатності органів – ЩЗ і ПЗ.

7. Підвищення вмісту ТТГ і зниження Т4 при коморбідності ГТ з ХП призводила до посилення екскреторної недостатності ПЗ (за виявленням достовірних кореляційних зв'язків ($p < 0,05$) між ТТГ і фекальною α -еластазою ($r = -0,619$), між Т4 і фекальною α -еластазою ($r = 0,650$), а також між ТТГ і сумарним бальним показником копрограми ($r = 0,344$) і між Т4 і сумарним бальним показником копрограми ($r = -0,676$), а також до негативного впливу на ендокринну функцію ПЗ (за виявленням достовірних зв'язків між ТТГ і глікозильованим гемоглобіном ($r = 0,657$), Т4 і глікозильованим гемоглобіном ($r = -0,401$), а також між ТТГ і імунореактивним інсуліном ($r = -0,407$), між Т4 та імунореактивним інсуліном ($r = 0,594$), що довело достовірну тенденцію при ГТ на тлі ХП до формування інсулінорезистентності та ЦД 2 типу.

Результати, описані в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [25, 27, 30].

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ У КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ ТА НА ІЗОЛЬОВАНИЙ ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

4.1 Оцінка якості життя у хворих на гіпотиреоз у коморбідності з хронічним панкреатитом

Оцінку якості життя хворих на ХП та хворих на Гт у коморбідності з ХП проводили за допомогою опитувальника Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36), який пропонували заповнити на момент початку дослідження та через 14 днів після проведеного лікування. Тридцять шість пунктів опитувальника згруповані у 8 шкал: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєдіяльність, соціальне функціонування, емоційний стан та психічне здоров'я. Показники за кожною зі шкал варіювали від 0 до 100. У практично здорових осіб значення кожного показника шкали за цим опитувальником дорівнює 100 балів. Чим вище значення показника, тим краща оцінка за вибраною шкалою. За опитувальником SF-36 вісім шкал були згруповані у два показники: фізичний та психологічний компоненти здоров'я.

Фізичний компонент здоров'я (Physical health – PH) включав:

1. Фізичне функціонування (PF – Physical Functioning).
2. Рольове фізичне функціонування (RP – Role-Physical Functioning).
3. Інтенсивність болю (BP – Bodily Pain).
4. Загальний стан здоров'я (GH – General health).

Психічний компонент (Mental health – MH) здоров'я включав:

1. Життєва активність (VT – Vitality).
2. Соціальна активність (SF – Social Functioning).
3. Роль емоційних проблем (RE – Role Emotionale).
4. Психічне здоров'я (MH – Mental Health).

У ході дослідження пацієнтів було розділено на 2 групи. До першої групи входило 64 пацієнтів з Гт у коморбідності з ХП. До другої групи було віднесено 48 осіб, які хворіли на ХП. Першим етапом було оцінено у пацієнтів фізичний компонент здоров'я загальної ЯЖ (ЗЯЖ) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Параметри шкал фізичного компоненту ЗЯЖ за опитувальником SF-36 у групах дослідження

Параметр шкали фізичного компоненту ЗЯЖ	Група порівняння	
	пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)
Фізичне функціонування, PF	51,23 ± 2,62	69,63 ± 0,72*
Рольове фізичне функціонування, RP	48,12 ± 1,43	62,14 ± 2,51*
Біль, BP	54,73 ± 1,31	69,81 ± 2,73 *
Загальний стан, GH	39,41 ± 0,64	74,21 ± 0,59 *
Сумарний середній бал фізичного компоненту ЗЯЖ	51,27 ± 1,25	48,62 ± 1,52*
Примітка. У табл 4.1-4.2 * – вірогідність різниці показників стосовно таких у групі контролю ($p_{1-2} < 0,05$).		

У результаті дослідження виявлено значно менша кількість балів за параметром шкали фізичного компоненту PF у хворих на Гт у коморбідності з ХП у порівнянні з такою групою з ізольованого ХП, а саме в 1,4 раза, тобто на 36,0 %, що вказувало на більш значне обмеження фізичного навантаження (самообслуговування, тривала ходьба, підйом по сходах, заняття спортом, перенесення вантажів) у цієї групи хворих.

Рівень RP був достовірно вищий у пацієнтів з ХП та складав в середньому (62,14 ± 2,51) бала стосовно групою з Гт і ХП – (48,12 ± 1,43) бала, $p < 0,05$ (на 29,14 %), що свідчило про те, що у цих пацієнтів було збільшення витрат часу на роботу, пов'язаною з професійною діяльністю, погіршення виконання побутових обов'язків при Гт у коморбідності з ХП. Пацієнтам цієї групи необхідно було прикладати більше зусиль для

виконання звичної роботи, тобто повсякденна діяльність була значно обмежена фізичним станом пацієнтів.

Показник ВР у хворих з ХП знижувався менше на відміну від пацієнтів з Гт і ХП, відповідно складаючи ($69,81 \pm 2,73$) бала, а у пацієнтів з Гт на тлі ХП – ($54,73 \pm 1,31$) бала, $p < 0,05$ (на 27,6 %), що вказувало на більш значне посилення інтенсивності болю та його впливу на функціонування організму, що суттєво обмежувало активність пацієнта при наявності у хворого коморбідної патології.

Кількість балів за шкалою GH у хворих на Гт у коморбідності з ХП становив ($39,41 \pm 0,64$) бала, що на відміну від хворих ХП був менше в 1,9 раза, тобто на 88,3 % відповідно. Даний результат вказує на збільшення вираженості клінічної симптоматики та погіршення загального стану пацієнтів, хворих на Гт з ХП.

Таким чином, кількість балів за шкалами PF, GH, RP, ВР була статистично достовірно нижчою у хворих, які страждали на Гт у коморбідності з ХП, ніж при ізольованому ХП, що відображає обтяжувальний вплив супутньої патології на фізичний компонент ЗЯЖ.

Наступною частиною дослідження була оцінка психічного компоненту здоров'я (табл. 4.2).

У процесі обстеження було виявлено, що кількість балів за параметром шкали психічного компоненту VT у хворих з наявністю ізольованого ХП становила в середньому ($69,74 \pm 3,17$) балав, тобто достовірно була більша, ніж у пацієнтів з наявністю коморбідного ураження ПЗ та ЩЗ – ($53,15 \pm 2,67$) балів, $p < 0,05$ (на 31,21 %). Даний результат свідчить про збільшення рівня втоми та зменшення активності у хворих Гт з Хп.

Показник SF у пацієнтів з Гт, коморбідним з ХП, був в цілому нижчим ($46,52 \pm 1,18$) бала на відміну від такого пацієнтів з ХП, в яких середнє значення дорівнювало ($61,78 \pm 2,23$) бала $p < 0,05$ (тобто на 32,8 %) відповідно, це вказує на значне обмеження соціальної активності, зумовлене погіршенням фізичного та емоційного стану здоров'я.

Таблиця 4.2 – Параметри шкал психічного компоненту загальної ЯЖ за опитувальником SF-36 у групах порівняння

Параметр шкали психічного компоненту ЗЯЖ	Група порівняння	
	пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)
Життєва активність, VT	53,15 ± 2,67	69,74 ± 3,17 *
Соціальна активність, SF	46,52 ± 1,18	61,78 ± 2,23 *
Роль емоційних проблем, RE	44,17 ± 0,91	59,51 ± 3,59 *
Психічне здоров'я, МН	49,12 ± 2,67	58,60 ± 3,22 *
Сумарний середній бал психічного компоненту ЗЯЖ	34,37 ± 2,54	29,52 ± 1,21*
Примітка. * – вірогідність різниці показників стосовно таких у групі контролю (p<0,05); ** – вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідним перебігом Гт і ХП стосовно таких у групі з ізольованим ХП (p<0,05).		

Такий показник психічного компоненту, як RE, у пацієнтів з Гт і ХП був нижчим – (44,17 ± 0,91) бала на відміну від пацієнтів з наявністю тільки ізольованого ураження ПЗ, в яких сумарна середня кількість балів складала (59,51 ± 3,59) бала до p<0,05 (на 34,7 %), що відповідно вказувало на те, що пацієнти цієї групи витрачали більше часу та зусиль на роботу, їхня продуктивність була більш погіршеною.

Показник МН у пацієнтів з Гт, сполученим з ХП, був нижчим – (49,12 ± 2,67) бала – на відміну від пацієнтів з ізольованим ХП, в яких середня кількість балів становила (58,60 ± 3,22) бала p<0,05 (на 19,3 %) – даний результат свідчив про наявність депресивних і тривожних переживань, психічного неблагополуччя.

Оцінюючи проведені дослідження аналізу показників опитувальника SF-36, можна констатувати, що рівень шкал психічного компоненту та шкал фізичного компоненту був суттєвіше зниженим у хворих, які страждали не тільки на ХП, а й на Гт. Було зроблено висновок, що коморбідність у вигляді Гт і ХП обтяжує сумарно перебіг ХП. У клінічній практиці оцінка якості життя у пацієнтів із Гт у коморбідності з ХП є актуальною проблемою, оскільки дозволяє оцінити ефективність лікування, адаптації хворих у

повсякденному житті та їх фізичне і психічне здоров'я. Пацієнти з Гт і ХП мають порушення рольового функціонування, обумовленого погіршенням фізичного та психічного стану, що суттєво знижує їхню якість життя, на відміну від хворих з ізольованим ХП.

4.2 Порівняльний аналіз параметрів якості життя у пацієнтів з ізольованим хронічним панкреатитом та на гіпотиреоз коморбідним із хронічним панкреатитом на основі опитувальника GSRS

Опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) містить 15 питань, згрупованих у 5 шкал: абдомінальний біль, диспепсичний синдром, синдроми запору, діареї, рефлюкс-синдром.

У цьому опитувальнику GSRS показники шкал коливаються від 1 до 7, більш високі значення відповідають більш вираженим симптомам. Оскільки у здорових людей немає жодних скарг із боку шлунково-кишкового тракту, середнє значення за всіма шкалами опитувальника GSRS у них вважають за 1,00 бала. У табл. 4.3 та на рис. 4.1 наводимо параметри ЯЖ пацієнтів з ХП в залежності від наявності супутнього Гт за спеціалізованим опитувальником GSRS гастроентерологічного хворого.

Такий показник ЯЖ, як абдомінальний біль, до початку проведення лікування дорівнював у пацієнтів з ХП в середньому ($5,48 \pm 1,19$) бала у порівнянні з пацієнтами з наявністю Гт і коморбідного ХП – в середньому ($6,24 \pm 1,12$) бала, $p < 0,05$ (на 13,86 %).

Рефлюкс-синдром відзначався у пацієнтів з ХП на рівні ($4,16 \pm 2,16$) бала на відміну від пацієнтів з Гт і ХП, де він складав в середньому ($5,31 \pm 3,57$) бала, $p < 0,05$ (на 27,64 %).

Такий показник шкали, як закреп, становив сумарно у пацієнтів з ХП ($5,23 \pm 6,12$) бала, натомість у пацієнтів з Гт і ХП дане значення шкали становив ($6,19 \pm 2,36$) бала, $p < 0,05$ (на 29,14 %).

Таблиця 4.3 – Залежність ЯЖ пацієнтів з ХП в залежності від наявності поєданого Гт за опитувальником GSRS

Параметр шкал ЯЖ опитувальника GSRS	Група порівняння	
	пацієнти з Гт і ХП (n=64)	пацієнти з ХП (n=48)
Абдомінальний біль	6,24 ± 1,12*	5,48 ± 1,19**
Рефлюкс-синдром	5,31 ± 3,57*	4,16 ± 2,16**
Закреп	6,19 ± 2,36*	5,23 ± 6,12**
Діарея	2,93 ± 2,21*	2,45 ± 1,18**
Диспепсія	4,35 ± 3,34*	3,87 ± 1,24**
Середній бал ЯЖ-ШКТ	5,01 ± 3,68*	4,25 ± 2,65**
Сумарний бал ЯЖ-ШКТ	25,02 ± 1,13*	21,19 ± 3,17**

Примітка. * – вірогідність різниці показників стосовно таких у групі контролю (p<0,05); ** – вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідним перебігом Гт і ХП стосовно таких у групі з ізольованим ХП (p<0,05).

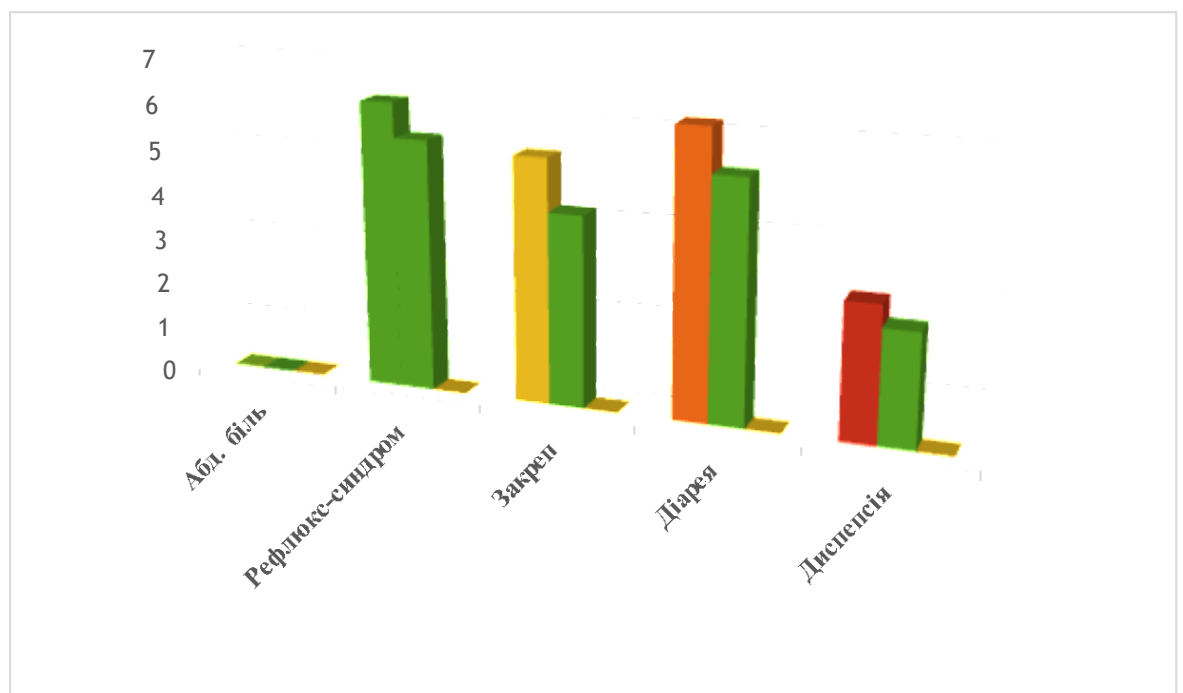


Рисунок 4.1 – Показники опитувальника GSRS у хворих з Гт та ХП та у пацієнтів з ізольованим ХП

Діарея була зафіксована у пацієнтів з ХП вираженістю ($2,45 \pm 1,18$) бала, у той же час у пацієнтів з Гт і ХП дані з цією шкалою були ($2,93 \pm 2,21$) бала, $p < 0,05$ (на 18,36 %).

Диспепсія була у пацієнтів з ХП сумарно ($3,87 \pm 1,24$) бала, а в пацієнтів з Гт і ХП зафіксовано показник ($4,35 \pm 3,34$) бала, $p < 0,05$ (на 12,4 %).

Аналізуючи дані опитування хворих із Гт та ХП за допомогою спеціалізованого гастроентерологічного опитувальника GSRS, встановили, що провідне місце в клініці захворювання займають больовий, диспепсичний та діарейний синдроми ($p < 0,05$). Ці синдроми необхідно розглядати як основні, що знижують ЯЖ у пацієнтів Гт із супутнім ХП. Сумарний бал за опитувальником GSRS (середнє арифметичне значення показників усіх шкал) в пацієнтів групи ХП+Гт був ($25,02 \pm 1,13$) бала, а у пацієнтів з ізольованим ХП – ($21,19 \pm 3,17$) бала, тобто відзначається вплив супутньої патології у вигляді Гт на ЯЖ у хворих з ХП (на 18,1 %).

Отримані дані можна продемонструвати наступним клінічним прикладом.

Приклад № 1

Хворий С. (№ амб.карти 351), 43 роки, страждає на Гт, сполучений з ХП, протягом останніх 7 років, неодноразово лікувався амбулаторно та в стаціонарі. Загострення запального процесу в ПЗ відмічаються 1-2 разів на рік, частіше після вживання солодкого, жирної та гострої їжі, емоційного навантаження, прийому алкоголю. Скаржиться на інтенсивний, постійний біль в епігастральній області, печію, відрижку, діарею. Крім того, хворого турбує зниження апетиту та нудота, денна сонливість.

При об'єктивному огляді загальний стан задовільний, положення активне. Нормостенічної тілобудови. Шкіряні покриви та слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Язик обкладений сірим нальотом. Живіт при пальпації м'який, визначається болючість в епігастральній області і в обох підребер'ях. Печінка не збільшена, нижній край при пальпації безболісний,

м'якоеластичний. Болючість в точці Дежардена, яка розташована на лінії від пупка до пахової западини в 5-7 см від пупка (головка підшлункової залози).

УЗД щитоподібної залози: ЩЗ не деформована, візуалізація її повна, розміщена типово, контури залози чіткі, нерівні, ехогенність однорідна. Права доля: $5,3 \text{ см}^3$, ліва доля: $7,4 \text{ см}^3$. Сумарний об'єм: $12,7 \text{ см}^3$ (норма $12,0 \pm 1,92 \text{ см}^3$). Об'ємні утвори в щитоподібній залозі не візуалізуються. Васкуляризація щитоподібної залози в межах норми.

УЗД органів черевної порожнини: печінка звичайних розмірів і структури; підшлункова залоза збільшена, неоднорідна, звичайної форми, контур нечіткий, нерівний, ехогенність знижена, розмір головки в межах 34 мм, тіло – 17 мм, хвіст – 35 мм, діаметр протоки – 3 мм, досить щільна паренхіма.

Лабораторне обстеження: фекальна α -еластаза – 91,2 мкг/г, панкреатична α -амілаза – 33,8 Од/л, трипсин – 6,63 мкмоль/мл·хв, фосфоліпаза А – 2,36 од/мл, ліпаза – 1,76 нмоль/с·л. Показники екзокринної функції ПЗ: Імунореактивний інсулін – 39,6 мкОд/мл, глікозильований гемоглобін – 6,31 %.

ЗХ – 5,48 ммоль/л, ТГ – 3,11 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,03 ммоль/л, ЛПНЩ – 3,69 ммоль/л, ЛПДНЩ – 1,23 ммоль/л, КА – 4,06 од. АТПО – 618 МЕ/мл, ТТГ – 4,8 мк МЕ/мл, Т4віл – 10,8 пмоль/л.

Копрограма – колір коричневий, вид – кашцеподібний, нейтральний жир – у великій кількості (+++), поза- та внутрішньоклітинний крохмаль – у значній кількості (+++), неперетравлені м'язові волокна – (++) , наявність клітковини, слизу, лейкоцитів. Мікробіологічне дослідження фекалій – *Bifidobacterium bifidum* – $6,12 \times 10^6$, *Lactobacillus* – $5,41 \times 10^6$, *E.coli* загальне число – $6,19 \times 10^7$, *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями – $8,49 \times 10^6$, *Staphylococcus aureus* – $4,77 \times 10^3$, *Candida albicans* – $4,31 \times 10^4$, гемолітичні мікроорганізми – $4,92 \times 10^2$, УПМ (палички, коки) – $3,86 \times 10^5$.

При імунологічному обстеженні: вміст у сироватці крові TNF α – 89,1 пг/мл, IL-1 β – 41,12 пг/мл, IL-2 – 61,09 пг/мл, IL-4 – 33,21 пг/мл, IL-6 – 25,7

пг/мл. Індокси співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів: $TNF\alpha/IL-4$ – 2,64, $IL-1\beta/IL-4$ – 1,74, $IL-2/IL-4$ – 1,79, $IL-6/IL-4$ – 0,91. Продукція цитокінів: $IL-1\beta$ спонтанна – 151,4 пг/мл, $IL-1\beta$ стимульована – 238,1 пг/мл, $TNF\alpha$ спонтанна – 197,2 пг/мл, $TNF\alpha$ стимульована – 382,6 пг/мл. Концентрація СМ у сироватці крові 2,56 г/л.

Параметри шкал фізичного компоненту загальної ЯЖ (ЗЯЖ) за опитувальником SF-36: PF – 51,34; RP – 42,25; BP – 54,81; GH – 36,42.

Параметри шкал психічного компоненту загальної ЯЖ за опитувальником SF-36: VT – 45,33; SF – 46,52; RE – 48,23; MH – 45, 22.

Параметри ЯЖ за опитувальником GSRS: абдомінальний біль 6,94; рефлюкс-синдром – 5,64; закреп – 5,5; діарея – 4,2; диспепсія – 3,83.

Клінічний діагноз: Аутоімунний тиреоїдит. Гіпотиреоз, середнього ступеня важкості, стадія медикаментозної компенсації. Хронічний панкреатит з помірним порушенням зовнішньої секреторної функції підшлункової залози, фаза нестійкої ремісії.

Приклад № 2

Хворий К. (№ амб.карти 351), 43 роки, страждає на ХП протягом останніх 5 років, неодноразово лікувався амбулаторно та в стаціонарі. Загострення запального процесу в ПЗ відмічаються 1-2 разів на рік, частіше після вживання жирної та гострої їжі, прийому алкоголю. Скаржиться на біль в епігастральній області, діарею. Крім того, хворого турбує зниження апетиту.

При об'єктивному огляді загальний стан задовільний, положення активне. Нормостенічної тілобудови. Шкіряні покриви та слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Язик обкладений сірим нальотом. Живіт при пальпації м'який, визначається болючість в епігастральній області і в обох підребер'ях. Печінка не збільшена, нижній край при пальпації безболісний, м'якоеластичний. Болючість в точці Дежардена, яка розташована на лінії від пупка до паховій западини в 5-7 см від пупка (головка підшлункової залози).

УЗД щитоподібної залози: ЩЗ не деформована, візуалізація її повна, розміщена типово, контури залози чіткі, нерівні, ехогенність однорідна. Права доля: $6,6 \text{ см}^3$, ліва доля: $6,3 \text{ см}^3$. Сумарний об'єм: $12,9 \text{ см}^3$ (норма $12,0 \pm 1,92 \text{ см}^3$). Об'ємні утвори в щитоподібній залозі не візуалізуються. Васкуляризація щитоподібної залози в межах норми.

УЗД органів черевної порожнини: печінка звичайних розмірів і структури; підшлункова залоза збільшена, неоднорідна, звичайної форми, контур нечіткий, нерівний, ехогенність знижена, тяжистість структури розмір головки в межах 34 мм, тіло – 17 мм, хвіст – 35 мм, діаметр протоки – 3 мм, досить щільна паренхіма.

Лабораторне обстеження: фекальна α -еластаза – 157,9 мкг/г, панкреатична α -амілаза – 42,6 Од/л, трипсин – 4,21 мкмоль/мл·хв, фосфоліпаза А – 1,28 од/мл, ліпаза – 1,49 нмоль/с·л. Показники екзокринної функції ПЗ: Імунореактивний інсулін – 37,6 мкОд/мл, глікозильований гемоглобін – 5,81 %.

ЗХ – 4,21 ммоль/л, ТГ – 2,12 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,29 ммоль/л, ЛПНЩ – 2,13 ммоль/л, ЛПДНЩ – 1,08 ммоль/л, КА – 3,24 од.

Копрограма – колір коричневий, вид – кашцеподібний, нейтральний жир – у великій кількості (++) , поза- та внутрішньоклітинний крохмаль – у значній кількості (++) , неперетравлені м'язові волокна – (+++), наявність клітковини, слизу, лейкоцитів. Мікробіологічне дослідження фекалій – *Bifidobacterium bifidum* – $4,52 \times 10^7$, *Lactobacillus* – $5,12 \times 10^7$, *E.coli* загальне число – $6,57 \times 10^7$, *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями – $7,62 \times 10^7$, *Staphylococcus aureus* – $3,04 \times 10^2$, *Candida albicans* – $7,41 \times 10^3$, гемолітичні мікроорганізми – $2,02 \times 10^2$, УПМ (палички, коки) – $3,42 \times 10^4$.

При імунологічному обстеженні: вміст у сироватці крові TNF α – 64,3 пг/мл, IL-1 β – 32,06 пг/мл, IL-2 – 46,18 пг/мл, IL-4 – 42,72 пг/мл, IL-6 – 31,16 пг/мл. Індeksi співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів: TNF α /IL-4 – 1,23, IL-1 β /IL-4 – 0,93, IL-2/IL-4 – 1,03, IL-6/IL-4 – 0,68. Продукція цитокінів: IL-1 β спонтанна – 118,6 пг/мл, IL-1 β стимульована –

198,2 пг/мл, TNF α спонтанна – 138,3 пг/мл, TNF α стимульована – 293,8 пг/мл. Концентрація СМ у сироватці крові 1,17 г/л.

Параметри шкал фізичного компоненту загальної ЯЖ (ЗЯЖ) за опитувальником SF-36: PF – 62,15; RP – 58,39; BP – 67,41; GH – 76,34.

Параметри шкал психічного компоненту загальної ЯЖ за опитувальником SF-36: VT – 71,62; SF – 62,13; RE – 51,12; MN – 58,52.

Параметри ЯЖ за опитувальником GSRS: абдомінальний біль 5,17; рефлюкс-синдром – 4,09; закреп – 5,02; діарея – 2,96; диспепсія – 3,16.

Клінічний діагноз: Хронічний панкреатит з помірним порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, фаза ремісії.

Отже, на основі оцінки даних клінічних випадків можна стверджувати, що за шкалами міжнародного опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS було доведено достовірне ускладнення клінічного перебігу і зниження рівня якості життя пацієнтів з ХП при наявності Гт, а також про значне зниження фізичного і психічного компонентів якості життя на основі опитувальника SF-36. Було зроблено висновок, що поєднання Гт і ХП ускладнює перебіг ХП.

Наводимо обговорення розділу 4 основних результатів дослідження якості життя пацієнтів з коморбідністю Гт із ХП у порівнянні з такою при ізольованому ХП:

- проаналізувавши дані на основі опитувальника SF-36, можна стверджувати, що рівень показників психічного (VT, SF, MN, RE) та фізичного (PF, BR, RP, GH) компонентів якості життя був більш суттєво нижчим у хворих на Гт у коморбідності з ХП стосовно таких при ізольованому ХП: за шкалою фізичного компоненту – на 36,0 %, шкалою професійної діяльності – на 29,14 %, за показником інтенсивності болю – на 27,6 %, за шкалою загального здоров'я – на 88,3 %, що відображає обтяжувальний вплив супутньої патології на фізичний компонент ЗЯЖ;

- у пацієнтів з наявністю коморбідного ураження ПЗ та ЩЗ за таким параметром шкали психічного компоненту, як VT, був нижче в 1,3 раза (на

31,21 %) ($p < 0,05$). Соціальна активність, як SF у пацієнтів з Гт, коморбідним з ХП, був в цілому нижчим в 1,3 раза (тобто на 32,8 %) ($p < 0,05$). Такий показник психічного компоненту, як RE, у пацієнтів з Гт і ХП знижувався в 1,4 раза (на 34,7 %) ($p < 0,05$). Показник МН у пацієнтів з Гт, сполученим з ХП, знижувався в 1,2 раза (на 19,3 %) ($p < 0,05$). Таким чином можна зробити висновок, що коморбідність Гт і ХП обтяжує перебіг захворювання;

- дані результатів міжнародного опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS вказують наявність диспептичних розладів у хворих як з ізольованим ХП, так і з Гт коморбідним з ХП. Провідне місце в клініці захворювання займають больовий в 1,1 раза більше (на 13,86 %), диспепсичний в 1,1 раза більше (на 12,4 %) та діарейний синдроми 1,2 раза більше (на 18,36 %) ($p < 0,05$), рефлюксу – на 27,64 %, закрепу – на 29,14 % ($p < 0,05$). Ці основні синдроми необхідно розглядати як ключові, що знижують ЯЖ у пацієнтів ХП із супутнім Гт. Сумарний бал якості життя пацієнтів з Гт коморбідним з ХП становив в 1,2 раза більше, ніж у пацієнтів з ізольованим ХП ($p < 0,05$). Таким чином, за шкалами міжнародного опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS, було доведено достовірне зниження рівня якості життя пацієнтів з ХП при наявності Гт;

- отже, доведено достовірно нижчий рівень якості життя пацієнтів із коморбідним перебігом Гт і ХП стосовно такої при ізольованому ХП за опитувальником SF-36 за сумарним психічним компонентом на 29,5 % і за фізичним – на 45,3 % ($p < 0,05$), а також за сумарним балом шкал міжнародного опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS – на 20,28 % ($p < 0,05$) із більшою значимістю різниць шкал синдромів закрепу та рефлюксу.

Результати, описані в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [28, 185].

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ НА ГІПОТИРЕОЗ У КОМОРБІДНОСТІ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

У контексті проведення корекційного лікування Гт пацієнти отримували замісну терапію Лт у дозі за ступенем недостатності функції ЩЗ. У складі ПЛ при ХП пацієнти обидвох груп порівняння отримували постійну замісну терапію ферментним препаратом чистого панкреатину (креон) у дозі згідно із ступенем екскреторної недостатності ПЗ, інгібітор протонної помпи (пантопразол), селективний спазмолітик (мебеверин) та/або селективний прокінетик (мотиліум) за потребою. Важливою складовою лікувальної стратегії були амбулаторний режим та дотримання дієтичного комплексу, який рекомендували в фазі нестійкої ремісії та ремісії хронічного запального процесу у ПЗ. Основною метою цієї дієтичної програми було забезпечення механічного та хімічного покою для органів травлення, зменшення болю та агресивності з боку ензимів ПЗ [35, 166].

Друга група пацієнтів, окрім зазначеного ПЛ, отримувала препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) у дозі 300 мг у формі капсул, які приймалися 1 раз на добу впродовж 14 днів.

У третьої групи пацієнтів, крім ПЛ, додатково призначалась комбінована терапія: препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) у дозі 300 мг у формі капсул, які приймалися 1 раз на добу впродовж 14 днів, і синбіотик (Лактімак Форте) у дозі 1 капсули на добу також протягом 14 днів.

Досліджуючи тривалість прояву різних симптомів диспепсії серед пацієнтів різних груп з Гт, сполученим з ХП, встановили достовірні різниці між результатами параметрів у групах порівняння (табл. 5.1).

Так, при аналізі тривалості такого симптому як абдомінальний біль у 1-ій групі, що отримувала лише ПЛ, було виявлено, що середня тривалість цього симптома у цих пацієнтів становила $(7,5 \pm 0,6)$ діб.

Таблиця 5.1 – Порівняльний аналіз тривалості диспепсичного синдрому у групах хворих, у днях

Диспепсичний симптом	Група порівняння		
	1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Абдомінальний біль	7,5 ± 0,6	6,2 ± 0,4*	4,9 ± 0,5*
Зниження апетиту	13,4 ± 0,5	11,3 ± 0,8*	8,7 ± 0,6*
Нудота	4,6 ± 0,4	3,5 ± 0,2*	2,9 ± 0,3*
Відрижка	4,5 ± 0,6	3,7 ± 0,6*	2,6 ± 0,4*
Печія	7,1 ± 0,4	6,8 ± 0,4*	5,6 ± 0,6*
Гіркота в роті	7,3 ± 0,7	6,2 ± 0,4*	5,2 ± 0,5*
Метеоризм	12,4 ± 0,4	10,5 ± 0,6*	8,9 ± 0,4*
Бурчання	10,8 ± 0,5	8,7 ± 0,6*	6,5 ± 0,6*
Розлади випорожнень	11,5 ± 0,6	9,1 ± 0,4*	7,5 ± 0,7*
Примітка. * – вірогідність різниці показників стосовно таких у 1 групі контролю ($p_{1-2} < 0,05$).			

У 2-й групі, де пацієнти отримували в амбулаторних умовах додатково до ПЛ препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) у дозі 300 мг по 1 капсулі на добу протягом 14 днів, тривалість цього симптому скоротилася на (1,3 ± 0,6) днів, що було в 1,2 раза менше у порівнянні з 1-шою групою та становила в середньому (6,2 ± 0,4) днів, а в 3-й групі – тривалість абдомінального болю скоротилася на (2,6 ± 0,5) днів, що було в 1,5 раза менше (у порівнянні з 1-шою групою) та на (1,3 ± 0,6) днів, що було в 1,3 раза менше у порівнянні з 2-гою групою

Варто зазначити зниження апетиту в динаміці амбулаторного лікування: у 1-й групі цей симптом зафіксований найбільш тривалий час – в середньому (13,4 ± 0,5) днів. У 2-й групі хворих на Гт, сполучений з ХП, зниження апетиту спостерігалось (11,3 ± 0,8) днів, що було в 1,2 раза менше (на (2,1 ± 0,9) днів менше порівняно з 1-шою групою), а в 3-й групі – лише (8,7 ± 0,6) днів (на (4,7 ± 0,7) днів менше порівняно з 1-шою групою, що було

в 1,5 раза менше та на $(2,6 \pm 0,2)$ діб менше порівняно з 2-гою групою, що було в 1,3 раза менше).

Щодо нудоти: у 1-й групі хворих на Гт, сполучений з ХП, середня тривалість цього симптома протягом амбулаторного лікування становила в середньому $(4,6 \pm 0,4)$ днів. У 2-й групі на нудоту скаржилися протягом $(3,5 \pm 0,2)$ днів (на $(1,1 \pm 0,4)$ днів менше порівняно з 1-шою групою, що було в 1,3 раза менше), а в 3-й групі – $(2,9 \pm 0,3)$ днів (на $(1,7 \pm 0,4)$ днів менше порівняно з 1-шою групою, що було в 1,6 раза менше та на $(0,6 \pm 0,1)$ днів менше порівняно з 2-гою групою хворих, що були під наглядом).

Середній період скарг на наявності відрижки для 1-ї групи хворих на Гт, сполучений з ХП, складав $(4,5 \pm 0,6)$ днів, для 2-ї групи – $(3,7 \pm 0,6)$ днів (на $(0,8 \pm 0,8)$ днів менше у порівнянні з 1-шою групою, що було в 1,2 раза менше), і для 3-ї групи хворих на Гт, сполучений з ХП, – $(2,6 \pm 0,4)$ днів (на $(1,9 \pm 0,8)$ днів менше у порівнянні з 1-шою групою, що було в 1,7 раза менше та на $1,1 \pm 0,2$ дні менше у порівнянні з 1-шою групою, що було в 1,4 раза менше).

Щодо відчуття печії: у 1-й групі хворих на Гт, сполучений з ХП, цей симптом спостерігався впродовж $(7,1 \pm 0,4)$ днів, у 2-й групі – $(6,8 \pm 0,4)$ днів (на $(0,3 \pm 0,6)$ днів менше у порівнянні з 1-шою групою), а в 3-й групі – $(5,6 \pm 0,6)$ днів (на $(1,5 \pm 0,7)$ днів менше у порівнянні з 1-шою групою, що було в 1,3 раза менше).

Гіркота в роті – середній час тривалості цього симптома для 1-ї групи становив $(7,3 \pm 0,7)$ днів, тоді як для 2-ї групи хворих на Гт, сполучений з ХП, – в середньому $(6,2 \pm 0,4)$ днів (на $(1,1 \pm 0,7)$ дні менше порівняно з 1-шою групою, що було в 1,2 раза менше), і для 3-ї групи – $(5,2 \pm 0,5)$ днів (на $(2,1 \pm 0,6)$ днів менше порівняно з 1-шою групою пацієнтів, що було в 1,4 раза менше).

У випадку метеоризму: у 1-й групі хворих на Гт, сполучений з ХП, цей симптом тривав середньо $(12,4 \pm 0,4)$ днів. У 2-й групі хворих на Гт, сполучений з ХП, тривалість метеоризму становила в середньому

($10,5 \pm 0,6$) днів (на ($1,9 \pm 0,7$) днів менше у порівнянні з 1-шою групою, що було в 1,2 раза менше), і в 3-й групі – ($8,9 \pm 0,4$) днів (на ($3,5 \pm 0,7$) днів менше у порівнянні з 1-шою групою, що було в 1,4 раза менше).

Щодо бурчання: у 1-й групі хворих на Гт, сполучений з ХП, тривалість цього симптома складала ($10,8 \pm 0,5$) днів, для 2-ї групи – ($8,7 \pm 0,6$) днів (на ($2,1 \pm 0,7$) днів менше у порівнянні з 1-шою групою, що було в 1,2 раза менше), і для 3-ї групи – ($6,5 \pm 0,6$) днів (на ($4,3 \pm 0,7$) днів менше у порівнянні з 1-шою групою, що було в 1,7 раза менше).

Нарешті, розглядаючи розлади випорожнень: у 1-й групі цей симптом спостерігався в середньому ($11,5 \pm 0,6$) днів. Порухення характеру та частоти випорожнень у 2-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, тривало в середньому ($9,1 \pm 0,4$) днів (на ($2,4 \pm 0,7$) дні менше у порівнянні з 1-шою групою, що було в 1,3 раза менше), і для 3-ї групи – ($7,5 \pm 0,7$) днів (на ($4,0 \pm 0,7$) днів менше у порівнянні з 1-шою групою, що було в 1,5 раза менше).

При аналізі тривалості вираженості астено-вегетативного синдрому були встановлені наступні дані (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Тривалість у днях астено-вегетативного синдрому у хворих на Гт, сполучений з ХП

Характеристика астено-вегетативного синдрому	Група порівняння		
	1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Загальна слабкість	$12,8 \pm 0,5$	$10,5 \pm 0,7^*$	$8,3 \pm 0,6^*$
Надмірна втомлюваність	$12,7 \pm 0,6$	$11,6 \pm 0,8^*$	$9,2 \pm 0,7^*$
Зниження працездатності	$9,7 \pm 0,5$	$8,1 \pm 0,3^*$	$7,4 \pm 0,5^*$
Денна сонливість	$6,4 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,5^*$	$2,9 \pm 0,5^*$
Примітка. * – вірогідність різниці показників стосовно таких у 1 групі контролю ($p_{1-2} < 0,05$).			

Щодо симптому загальної слабкості, в 1-й групі хворих на Гт, сполучений з ХП, які лікувалися лише ПЛ, спостерігалася середня тривалість

цього симптому на рівні $(12,8 \pm 0,5)$ днів. У 2-й групі, де пацієнти отримували препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) у дозі 300 мг по 1 капсулі на добу протягом 14 днів, тривалість цього симптому становила $(10,5 \pm 0,7)$ днів, що на $(2,3 \pm 0,9)$ днів менше, ніж у 1-й групі, що було в 1,2 раза менше. В той же час, у 3-й групі, де пацієнти вживали в амбулаторних умовах додатково до ПЛ комбінацію препарату α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) у дозі 300 мг по 1 капсулі на добу протягом 14 днів та синбіотик (Лактімак Форте) по 1 капсулі 1 раз на добу 14 днів, тривалість загальної слабкості складала $(8,3 \pm 0,6)$ днів, що на $(4,5 \pm 0,9)$ днів коротше, ніж у 1-й групі, що було в 1,5 раза менше та на $(2,2 \pm 0,9)$ днів менше, ніж у 2-й групі, що було в 1,3 раза менше.

По симптому надмірної втомлюваності в 1-й групі хворих на Гт, сполучений з ХП, була встановлена її середня тривалість $(12,7 \pm 0,6)$ днів. У 2-й групі пацієнтів цей симптом тривав $(11,6 \pm 0,8)$ днів, що на $(1,1 \pm 1,0)$ днів менше, ніж у 1-й групі. У 3-й групі хворих на Гт, сполучений з ХП, тривалість надмірної втомлюваності становила лише $(9,2 \pm 0,7)$ днів, що на $(3,5 \pm 1,0)$ днів коротше, ніж у 1-й групі, що було в 1,4 раза менше та на $(2,4 \pm 1,0)$ днів менше, ніж у 2-й групі, що було в 1,3 раза менше.

У відношенні зниження працездатності, то в 1-й групі встановлена середня її тривалість $(9,7 \pm 0,5)$ днів. У 2-й групі хворих на Гт, сполучений з ХП, зниження працездатності відзначалося $(8,1 \pm 0,3)$ днів, що на $(1,6 \pm 0,6)$ днів менше, ніж у 1-й групі, що було в 1,2 раза менше. У 3-й групі, тривалість зниження працездатності становила $(7,4 \pm 0,5)$ днів, що на $(2,3 \pm 0,6)$ днів коротше, ніж у 1-й групі, що було в 1,3 раза менше та на $(0,7 \pm 0,6)$ днів коротше, ніж у 2-й групі.

Особливості тривалості денної сонливості були також відображені у групах. У 1-й групі пацієнтів середня тривалість денної сонливості становила $(6,4 \pm 0,5)$ днів. У 2-й групі хворих на Гт, сполучений з ХП, пацієнти відчували денну сонливість протягом $(5,2 \pm 0,5)$ днів, що на $(1,2 \pm 0,7)$ днів менш, ніж у 1-й групі, що було в 1,2 раза менше. У 3-й групі, тривалість

денної сонливості складала ($2,9 \pm 0,5$) днів, що на ($3,5 \pm 0,7$) днів менше, ніж у 1-й групі, що було в 2,2 раза менше та на ($2,3 \pm 0,7$) днів коротше, ніж у 2-й групі, що було в 1,8 раза менше у хворих на Гт, сполучений з ХП.

Проведене дослідження включало оцінку симптомів у трьох групах пацієнтів протягом лікування (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Тривалість у днях клінічної симптоматики у хворих на Гт, сполучений з ХП

Симптом	Групи порівняння		
	1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Блідість шкіри та/або слизових	$13,5 \pm 0,6$	$11,2 \pm 0,8^*$	$9,5 \pm 0,9^*$
Субіктеричність склер та/або слизових	$6,4 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,7^*$	$4,4 \pm 0,7^*$
Обложеність язика нальотом	$13,1 \pm 0,4$	$12,7 \pm 0,6^*$	$9,9 \pm 0,7^*$
болючість в зоні Шоффара	$10,8 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,4^*$	$6,6 \pm 0,6^*$
Болючість в зоні Губергріца–Скульського	$10,5 \pm 0,4$	$9,5 \pm 0,5^*$	$7,1 \pm 0,5^*$
Болючість в зоні проекції всієї ПЗ	$11,1 \pm 0,5$	$9,4 \pm 0,6^*$	$8,6 \pm 0,5^*$
Позитивний симптом Дежардена	$9,9 \pm 0,6$	$8,2 \pm 0,7^*$	$7,4 \pm 0,6^*$
Позитивний симптом Мейо-Робсона	$11,6 \pm 0,4$	$10,8 \pm 0,7^*$	$9,1 \pm 0,7^*$
Позитивний симптом Чухрієнко	$10,9 \pm 0,6$	$9,4 \pm 0,7^*$	$6,8 \pm 0,8^*$
Позитивний симптом Гербіха-Гоб'є	$9,4 \pm 0,8$	$7,1 \pm 0,6^*$	$5,5 \pm 0,7^*$
Примітка. * – вірогідність різниці показників стосовно таких у 1 групі контролю ($p_{1-2} < 0,05$).			

Результати показали, що тривалість блідості шкіри та/або слизових у 1-шій групі становила в середньому ($13,5 \pm 0,6$) днів. У 2-гій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, тривалість блідості шкіри та/або слизових відзначалося протягом ($11,2 \pm 0,8$) днів (порівняно з першою групою скоротилася на ($2,3 \pm 0,2$) дні, що було в 1,2 раза менше). У 3-тій групі хворих на Гт,

сполучений з ХП – $(9,5 \pm 0,9)$ днів (у порівнянні з другою групою менше на $(1,7 \pm 0,1)$ дні, що було в 1,2 раза менше). Субіктеричність склер та/або слизових тривала в середньому $6,4 \pm 0,5$ днів у 1-шій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, $(5,1 \pm 0,7)$ днів у 2-гій (менше на $(1,3 \pm 0,2)$ дні, що було в 1,3 раза менше) та $(4,4 \pm 0,7)$ днів у 3-тій (менше на $(0,7 \pm 0,2)$ днів, що було в 1,2 раза менше). Обложеність язика осугою варіювала між групами: $(13,1 \pm 0,4)$ днів, $(12,7 \pm 0,6)$ днів та $(9,9 \pm 0,7)$ днів відповідно, що було в 1,3 раза менше у порівнянні з першою групою.

У відношенні до болючості в різних зонах спостерігалась наступна тенденція: у 1-шій групі середнє значення тривалості присутності болю в зоні Шоффара при пальпації становило $(10,8 \pm 0,6)$ днів, у 2-гій групі хворих на Гт, сполучений з ХП – $(8,5 \pm 0,4)$ днів (менше на $2,3 \pm 0,2$ дні,), у групі 3 – $(6,6 \pm 0,6)$ днів (менше на $1,9 \pm 0,2$ днів). Болючість в зоні Губергріца–Скульського зменшилась від $(10,5 \pm 0,4)$ днів у 1-шій групі до $(9,5 \pm 0,5)$ днів (менше на $1,0 \pm 0,1$ день) у 2-гій та $(7,1 \pm 0,5)$ днів (менше на $2,4 \pm 0,2$ дні) у 3-тій групі хворих на Гт, сполучений з ХП. Подібна динаміка спостерігалася і для болю в зоні проекції всієї ПЗ, де середні значення були $(11,1 \pm 0,5)$ днів, $(9,4 \pm 0,6)$ днів (менше на 1,7 днів) та $(8,6 \pm 0,5)$ днів (менше на 0,8 днів) відповідно.

Також було виявлено різна тривалість в позитивних симптомах: середня відповідь на симптом Дежардена становила $(9,9 \pm 0,6)$ днів у 1-шій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, $(8,2 \pm 0,7)$ днів (менше на $1,7 \pm 0,1$ днів) у другій та $(7,4 \pm 0,6)$ днів (менше на $1,2 \pm 0,1$ днів) у 3-тій. Для симптома Мейо-Робсона в середньому були зафіксовані значення $(11,6 \pm 0,4)$ днів, $(10,8 \pm 0,7)$ днів (менше на $0,8 \pm 0,1$ днів) та $(9,1 \pm 0,7)$ днів (менше на $(1,7 \pm 0,1)$ днів) відповідно. Позитивний симптом Чухрієнко відзначався $(10,9 \pm 0,6)$ днів у 1-шій групі, $(9,4 \pm 0,7)$ днів (менше на $(1,5 \pm 0,1)$ днів) у 2-гій групі хворих на Гт, сполучений з ХП та $(6,8 \pm 0,8)$ днів (менше на $(3,5 \pm 0,1)$ днів) у 3-тій групі хворих на Гт, сполучений з ХП. Позитивний симптом Гербіха-Гоб'є виявлявся протягом $(9,4 \pm 0,8)$ днів у 1-шій групі

хворих на Гт, сполучений з ХП, ($7,1 \pm 0,6$) днів (менше на $2,3 \pm 0,2$ днів) у 2-гій групі та ($5,5 \pm 0,7$) днів (менше на ($3,9 \pm 0,5$) днів) у 3-тій групі відповідно.

При вивченні показників екзокринної функції ПЗ було встановлено (табл. 5.4), що активність фекальної α -еластази у 1-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП дорівнювала в середньому ($98,71 \pm 5,17$) мкг/г, що становило в 3,07 раза менше за норму.

Таблиця 5.4 – Показники екзокринної функції ПЗ хворих дослідження у групах порівняння до лікування

Показник	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Фекальна α -еластаза, мкг/г	$303,05 \pm 19,8$	$98,71 \pm 5,17\#$ ($p_{1-2} > 0,1$)	$94,25 \pm 3,26\#$ ($p_{3-2} > 0,1$)	$92,04 \pm 6,12\#$ ($p_{1-3} > 0,1$)
Панкреатична α -амілаза Од/л	$33,64 \pm 3,27$	$38,12 \pm 3,05\#$ ($p_{1-2} > 0,1$)	$39,14 \pm 2,38\#$ ($p_{3-2} > 0,1$)	$39,46 \pm 2,45\#$ ($p_{1-3} > 0,1$)
Трипсин мкмоль/мл·хв	$2,52 \pm 0,32$	$5,94 \pm 2,08$ ($p_{1-2} > 0,1$)	$6,11 \pm 1,75\#$ ($p_{3-2} > 0,1$)	$6,02 \pm 1,81\#$ ($p_{1-3} > 0,1$)
Фосфоліпаза А, од/мл	$0,95 \pm 0,05$	$1,98 \pm 0,17\&$ ($p_{1-2} > 0,1$)	$2,05 \pm 0,14\#$ ($p_{3-2} > 0,1$)	$2,09 \pm 0,18\#$ ($p_{1-3} > 0,1$)
Ліпаза, нмоль/с·л	$1,05 \pm 0,07$	$1,85 \pm 0,13^*$ ($p_{1-2} > 0,1$)	$1,89 \pm 0,18\&$ ($p_{3-2} > 0,1$)	$2,01 \pm 0,19\&$ ($p_{1-3} > 0,1$)
Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $P < 0,05$, & – $P < 0,01$, # – $P < 0,001$; p_{1-2} – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p_{1-3} – 3-ої групи стосовно 1-ої, p_{3-2} – 3-ої групи стосовно 2-ої.				

У 2-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, було виявлене значення даного показника до терапії у середньому ($94,25 \pm 3,26$) мкг/г, що було в 3,22 раза менше за норму. У 3-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП активність цього показника становила в середньому ($92,04 \pm 6,12$) мкг/г, що було при цьому в 3,29 раза нижче за значення норми.

Рівень панкреатичної α -амілази до лікування у 1-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, становив в середньому $(38,12 \pm 3,05)$ Од/л, що було в 1,13 раза більше за норму. У 2-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП було виявлено значення цього показника до лікування в середньому $(39,14 \pm 2,38)$ Од/л, що було в 1,16 раза більше за норму. У 3-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП вміст панкреатичної α -амілази до початку терапії був в 1,17 раза більше значень у здорових осіб та становив в середньому $(39,46 \pm 2,45)$ Од/л.

У 1-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, до лікування вміст трипсину дорівнював в середньому $(5,94 \pm 2,08)$ мкмоль/мл·хв, що було в 2,35 раза більше за норму. У 2-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП виявлене значення цього показника до початку терапії в амбулаторних умовах $(6,11 \pm 1,75)$ мкмоль/мл·хв, що в 2,42 раза перевищувало норму. У 3-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП виявлене значення трипсину $(6,02 \pm 1,81)$ мкмоль/мл·хв, що було в 2,39 раза більше відповідних значень у практично здорових осіб.

Фосфоліпаза А у 1-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП становила в середньому $(1,98 \pm 0,17)$ од/мл, що було в 2,08 раза більше за норму. У 2-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП рівень фосфоліпази А був $(2,05 \pm 0,14)$ од/мл, що було в 2,16 раза більше за норму. У 3-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП виявлене значення: $(2,09 \pm 0,18)$ од/мл, що було в 2,20 раза більше за норму.

Вміст ліпази у 1-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП становив до лікування $(1,85 \pm 0,13)$ нмоль/с·л, що було в 1,76 раза більше за норму. У 2-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП рівень ліпази становив в середньому $(1,89 \pm 0,18)$ нмоль/с·л, що було в 1,80 раза більше за норму. У 3-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП виявлене значення цього показника $(2,01 \pm 0,19)$ нмоль/с·л, що було в 1,91 раза більше за норму.

Вивчення показників екзокринної функції ПЗ після завершення курсу амбулаторного лікування в усіх трьох групах показало, що у 1-шій та 2-ій

групах, незважаючи на позитивну тенденцію, вивчені показники залишилися зміненими стосовно значень у практично здорових осіб, в той час як в групі 3, що отримувала до ПЛ також Діаліпон та Лактімак Форте, вивчені показники нормалізувалися (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Показники екзокринної функції ПЗ на Гт, сполучений з ХП після завершення лікування

Показник	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Фекальна α -еластаза, мкг/г	303,05 \pm 19,8	236,21 \pm 5,68& ($p_{1-2}<0,01$)	251,31 \pm 5,13* ($p_{3-2}<0,01$)	299,08 \pm 5,32 ($p_{1-3}<0,01$)
Панкреатична α -амілаза Од/л	33,64 \pm 3,27	35,55 \pm 4,10& ($p_{1-2}<0,01$)	34,51 \pm 4,72* ($p_{3-2}<0,01$)	32,24 \pm 3,11 ($p_{1-3}<0,01$)
Трипсин мкмоль/мл·хв	2,52 \pm 0,32	3,58 \pm 1,81& ($p_{1-2}<0,05$)	3,06 \pm 1,64* ($p_{3-2}<0,01$)	2,72 \pm 1,75 ($p_{1-3}<0,01$)
Фосфоліпаза А, од/мл	0,95 \pm 0,05	1,36 \pm 0,25& ($p_{1-2}<0,01$)	1,22 \pm 0,18* ($p_{3-2}<0,05$)	0,99 \pm 0,23 ($p_{1-3}<0,05$)
Ліпаза, нмоль/с·л	1,05 \pm 0,07	1,39 \pm 0,16* ($p_{1-2}<0,05$)	1,30 \pm 0,17* ($p_{3-2}<0,05$)	1,12 \pm 0,16 ($p_{1-3}<0,05$)
Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $P<0,05$, & – $P<0,01$; p_{1-2} – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p_{1-3} – 3-ої групи стосовно 1-ої, p_{3-2} – 3-ої групи стосовно 2-ої.				

За даними табл. 5.5, на момент завершення лікування середнє значення фекальної α -еластази в 1-ій групі пацієнтів складало (236,21 \pm 5,68) мкг/г, що було в 1,22 раза менше від відповідного значення групи здорових. У 2-ій групі хворі мали середнє значення цього показника (251,31 \pm 5,13) мкг/г, що також було менше параметра групи контролю в 1,17 раза. У третій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, середнє значення становило (299,08 \pm 5,32) мкг/г, що практично дорівнювало параметру групи здорових.

Щодо панкреатичної α -амілази, у 1-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, цей показник після лікування становив в середньому (35,55 \pm 4,10) Од/л, що незважаючи на позитивну динаміку залишалося вище норми в 1,06 раза.

У 2-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, середнє значення панкреатичної α -амілази склало після завершення терапевтичних заходів ($34,51 \pm 4,72$) Од/л, що залишалося вище норми в 1,03 раза. У 3-ій групі хворих середнє значення панкреатичної α -амілази становило після лікування ($32,24 \pm 3,11$) Од/л, що було в межах норми.

Щодо рівня трипсину, в 1-ій групі після лікування виявлене значення становило ($3,58 \pm 1,81$) мкмоль/мл·хв, що залишалося вище норми в 1,42 раза. У 2-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, середнє значення трипсину після лікування дорівнювало ($3,06 \pm 1,64$) мкмоль/мл·хв, що також перевищувало норму в 1,21 раза. У 3-ій групі хворих вміст трипсину складав ($2,72 \pm 1,75$) мкмоль/мл·хв, що вірогідно не відрізнялося від норми.

Щодо фосфоліпази А, в 1-ій групі хворих після завершення курсу терапії вміст цього показника становив ($1,36 \pm 0,25$) од/мл, що перевищувало норму в 1,43 раза. У 2-ій групі хворих середнє значення після лікування визначалося середньому ($1,22 \pm 0,18$ од/мл), що було вище норми в 1,28 раза. У третій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, виявлене значення фосфоліпази А становило ($0,99 \pm 0,23$) од/мл, практично дорівнювало нормі.

Щодо вмісту ліпази, то у 1-шій групі хворих він складав ($1,39 \pm 0,16$) нмоль/с·л, що було вище норми в 1,32 раза. У другій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, середнє значення було ($1,30 \pm 0,17$) нмоль/с·л, що також було вище норми в 1,24 раза. У третій групі хворих вміст ліпази становив ($1,12 \pm 0,16$) нмоль/с·л, що було в межах норми. Отже, отримані дані показують більш ефективне лікування у хворих 3-ої групи при застосуванні Діаліпону та Лактімаку Форте.

Рівень імунореактивного інсуліну в крові до лікування в обстежених групах був підвищений: у 1-ій групі – до ($38,1 \pm 1,3$) мкОд/мл, в хворих, що увійшли до 2-ої групи – до ($38,6 \pm 1,5$) мкОд/мл та у 3-ій групі – ($37,4 \pm 1,6$) мкОд/мл. Вміст глікозильованого гемоглобіну також змінювався – в 1,14 раза та в 1,13 вище норми відповідно (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Показники ендокринної функції ПЗ до лікування

Показник ендокринної функції ПЗ	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Імунореактивний інсулін, мкОд/мл	$25,0 \pm 1,7$	$38,1 \pm 1,3^*$ ($p_{1-2}>0,1$)	$38,6 \pm 1,5^*$ ($p_{3-2}>0,1$)	$37,4 \pm 1,6\&$ ($p_{1-3}>0,1$)
Глікозильований гемоглобін, %	$5,6 \pm 1,7$	$6,41 \pm 0,8^*$ ($p_{1-2}>0,1$)	$6,33 \pm 0,7^*$ ($p_{3-2}>0,1$)	$6,32 \pm 0,8\&$ ($p_{1-3}>0,1$)
Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $P<0,05$, & – $P<0,01$; p_{1-2} – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p_{1-3} – 3-ої групи стосовно 1-ої, p_{3-2} – 3-ої групи стосовно 2-ої.				

Після завершення курсу ПЛ було виявлено, що рівень імунореактивного інсуліну та глікозильованого гемоглобіну мав найпозитивнішу динаміку у хворих, що додатково до ПЛ отримували комбінацію препаратів Діаліпон та Лактімак Форте (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Показники ендокринної функції ПЗ після лікування

Показник ендокринної функції ПЗ	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
імунореактивний інсулін, мкОд/мл	$25,0 \pm 0,7$	$28,4 \pm 0,8^*$ ($p_{1-2}<0,05$)	$27,5 \pm 0,7^*$ ($p_{3-2}<0,05$)	$25,2 \pm 0,9$ ($p_{1-3}<0,05$)
глікозильований гемоглобін, %	$5,6 \pm 1,7$	$6,19 \pm 0,8^*$ ($p_{1-2}<0,05$)	$6,03 \pm 0,5^*$ ($p_{3-2}<0,05$)	$5,66 \pm 0,6$ ($p_{1-3}<0,05$)
Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $P<0,05$; p_{1-2} – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p_{1-3} – 3-ої групи стосовно 1-ої, p_{3-2} – 3-ої групи стосовно 2-ої.				

При вивченні показників ліпідного профілю до початку амбулаторного лікування було виявлено, що у хворих на Гт, сполучений з ХП, є метаболічні зміни, в тому числі що стосується ліпідного профілю (табл. 5.8).

Так, до лікування рівень ЗХ в 1-шій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, становив в середньому ($5,17 \pm 0,62$ ммоль/л), що перевищувало норму ($3,56 \pm 0,51$ ммоль/л) в 1,61 раза. У 2-гій групі хворих з наявністю Гт,

сполученого з ХП, цей показник до початку лікування складав в середньому ($5,29 \pm 0,72$) ммоль/л (1,68 раза вище норми), а в 3-тій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, – $5,38 \pm 0,72$ ммоль/л (1,70 раза вище норми).

В 1-шій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, спостерігався рівень ТГ до лікування в середньому ($3,05 \pm 0,63$ ммоль/л), що було в 1,58 раза вище відповідного значення норми ($1,93 \pm 0,24$ ммоль/л). 2-га група мала значення до проведення терапії $2,95 \pm 0,48$ ммоль/л (що було вище норми в 1,53 раза), а в 3-тій групі – ($3,01 \pm 0,51$ ммоль/л) (тобто було в 1,56 раза вище норми).

У 1-шій групі до початку лікувальних заходів відмічався рівень ЛПВЩ в середньому ($0,99 \pm 0,15$ ммоль/л), що на було в 1,59 раза нижче від норми ($1,57 \pm 0,19$ ммоль/л). Група 2 мала значення ЛПВЩ в середньому ($1,01 \pm 0,16$ ммоль/л) (в 1,55 раза нижче норми), а в 3-тій групі – ($1,10 \pm 0,18$ ммоль/л) (в 1,43 раза нижче норми).

Таблиця 5.8 – Показники ліпідного профілю хворих на Гт, сполучений з ХП, до початку лікування

Показник	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
ЗХ, ммоль/л	$3,56 \pm 0,51$	$5,17 \pm 0,62\#$ ($p_{1-2}>0,1$)	$5,29 \pm 0,71\#$ ($p_{3-2}>0,1$)	$5,38 \pm 0,55\#$ ($p_{1-3}>0,1$)
ТГ, ммоль/л	$1,93 \pm 0,24$	$3,05 \pm 0,63\#$ ($p_{1-2}>0,1$)	$2,95 \pm 0,48\#$ ($p_{3-2}>0,1$)	$3,01 \pm 0,51\#$ ($p_{1-3}>0,1$)
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,57 \pm 0,19$	$0,99 \pm 0,15^*$ ($p_{1-2}>0,1$)	$1,01 \pm 0,16^*$ ($p_{3-2}>0,1$)	$1,10 \pm 0,18^*$ ($p_{1-3}>0,1$)
ЛПНЩ, ммоль/л	$1,60 \pm 0,36$	$3,57 \pm 0,77\#$ ($p_{1-2}>0,1$)	$3,69 \pm 0,81\#$ ($p_{3-2}>0,1$)	$3,68 \pm 0,86\#$ ($p_{1-3}>0,1$)
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,67 \pm 0,20$	$1,12 \pm 0,03\&$ ($p_{1-2}>0,1$)	$1,04 \pm 0,05\&$ ($p_{3-2}>0,1$)	$1,03 \pm 0,09\&$ ($p_{1-3}>0,1$)
КА, од	$1,27 \pm 0,60$	$4,22 \pm 0,88\#$ ($p_{1-2}>0,1$)	$4,24 \pm 0,62\#$ ($p_{3-2}>0,1$)	$4,27 \pm 0,78\#$ ($p_{1-3}>0,1$)
Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $P<0,05$, & – $P<0,01$, # – $P<0,001$; p_{1-2} – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p_{1-3} – 3-ої групи стосовно 1-ої, p_{3-2} – 3-ої групи стосовно 2-ої.				

В 1-шій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, було зафіксовано до терапії рівень ЛПНЩ в середньому ($3,57 \pm 0,77$) ммоль/л, що в 2,23 раза вище норми ($1,60 \pm 0,36$) ммоль/л. У 2-гій групі відзначалася показник ($3,69 \pm 0,81$) ммоль/л (в 2,31 раза вище норми), а в 3-тій групі – ($3,68 \pm 0,86$) ммоль/л (в 2,30 раза вище норми).

Група 1 хворих на Гт, сполучений з ХП, характеризувалася рівнем ЛПДНЩ до початку лікувальних заходів в середньому ($1,12 \pm 0,03$) ммоль/л, що було в 1,67 раза вище норми ($0,67 \pm 0,20$) ммоль/л. У 2-гій групі значення складало ($1,04 \pm 0,05$) ммоль/л (в 1,55 раза вище норми), а в 3-тій групі – ($1,03 \pm 0,09$) ммоль/л (в 1,54 раза вище норми).

У 1-шій групі до лікування спостерігалось значення КА $4,22 \pm 0,88$, що перевищувало норму ($1,27 \pm 0,60$) в 3,32 раза.

2-га група хворих на Гт, сполучений з ХП, мала показник КА до початку проведення лікувальних заходів в середньому $4,24 \pm 0,62$ (в 3,34 раза вище норми).

КА становив в 3-тій групі хворих, що були під наглядом, в середньому $4,27 \pm 0,78$ (в 3,36 раза вище норми).

При вивченні показників ліпідного профілю після завершення терапії було виявлено що незважаючи на позитивну динаміку вивчені метаболічні показники не досягали значень норми, тоді як у третій групі, де крім ПЛ також призначалась комбінована терапія: препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) та синбіотик (Лактімак Форте), вивчені показники вірогідно від норми не відрізнялися (табл. 5.9). Отримані результати показали, що рівень ЗХ у 1-шій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, залишався в середньому в 1,22 раза вище норми, а саме ($4,34 \pm 0,79$ ммоль/л) (норма: ($3,56 \pm 0,51$) ммоль/л). У 2-гій групі спостерігалось значення ($3,76 \pm 0,71$) ммоль/л, що перевищує норму в 1,18 раза, а в 3-тій групі відзначено значення ($3,60 \pm 0,59$) ммоль/л, що вірогідно не відрізнялося від норми.

Таблиця 5.9 – Показники ліпідного профілю хворих на Гт, сполучений з ХП, після завершення курсу лікування

Показник	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
ЗХ, ммоль/л	3,56 ± 0,51	4,34 ± 0,79& (p ₁₋₂ <0,05)	3,76 ± 0,71* (p ₃₋₂ <0,05)	3,60 ± 0,59 (p ₁₋₃ <0,01)
ТГ, ммоль/л	1,93 ± 0,24	2,61 ± 0,63& (p ₁₋₂ <0,05)	2,33 ± 0,51* (p ₃₋₂ <0,05)	2,01 ± 0,66 (p ₁₋₃ <0,05)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,57 ± 0,19	1,24 ± 0,15* (p ₁₋₂ <0,05)	1,32 ± 0,18* (p ₃₋₂ <0,05)	1,50 ± 0,22 (p ₁₋₃ <0,05)
ЛПНЩ, ммоль/л	1,60 ± 0,36	2,28 ± 0,65& (p ₁₋₂ <0,05)	1,98 ± 0,76* (p ₃₋₂ <0,05)	1,70 ± 0,95 (p ₁₋₃ <0,01)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,67 ± 0,20	1,01 ± 0,07& (p ₁₋₂ <0,05)	0,94 ± 0,05* (p ₃₋₂ <0,05)	0,72 ± 0,08 (p ₁₋₃ <0,05)
КА, од	1,27 ± 0,60	2,5 ± 0,67& (p ₁₋₂ <0,05)	1,85 ± 0,58* (p ₃₋₂ <0,05)	1,40 ± 0,48 (p ₁₋₃ <0,01)
Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при P<0,05, & – P<0,01; p ₁₋₂ – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p ₁₋₃ – 3-ої групи стосовно 1-ої, p ₃₋₂ – 3-ої групи стосовно 2-ої.				

Після завершення курсу амбулаторного лікування вміст ТГ у 1-шій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, досяг середнього рівня (2,61 ± 0,63) ммоль/л, що залишалось вище норми в 1,35 раза (норма: (1,93 ± 0,24) ммоль/л). В 2-гій групі значення ТГ становило в середньому (2,33 ± 0,51) ммоль/л, також перевищуючи норму в 1,21 раза, а в 3-тій групі було зафіксовано в середньому (2,01 ± 0,66) ммоль/л, тобто досягло значення норми.

В цей період дослідження ЛПВЩ в 1-шій групі мали середнє значення (1,24 ± 0,15) ммоль/л, тобто менше від норми в 1,27 раза (норма: (1,57 ± 0,19) ммоль/л). У 2-гій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, виявлено вміст цієї фракції в межах (1,32 ± 0,18) ммоль/л, також нижче від норми, але вже в 1,2 раза, а в 3-тій групі значення в цей період становило (1,50 ± 0,22) ммоль/л, тобто від норми не відрізнялося.

ЛПНЩ у 1-шій групі залишилися вище норми після лікування в 1,42 раза, досягнувши в середньому ($2,28 \pm 0,65$ ммоль/л) (норма: $1,60 \pm 0,36$ ммоль/л). В 2-гій групі в цей період дослідження було виявлено значення ($1,98 \pm 0,76$ ммоль/л), також перевищуючи норму в 1,24 раза, а в 3-тій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, було зафіксовано норма їх значення.

ЛПДНЩ у 1-шій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, мали значення в середньому ($1,01 \pm 0,07$ ммоль/л), що було більше норми в 1,51 раза (норма: $0,67 \pm 0,20$ ммоль/л). В 2-гій групі виявлено вміст ЛПДНЩ ($0,94 \pm 0,05$ ммоль/л), також залишалося більше норми в 1,41 раза, а в 3-тій групі було зафіксовано ($0,72 \pm 0,08$ ммоль/л), що вірогідно не відрізнялося від норми.

КА у 1-шій групі після лікування досяг значення ($2,5 \pm 0,67$), більше норми в 1,97 раза (норма: $1,27 \pm 0,60$). В 2-гій групі КА було виявлено у межах $1,85 \pm 0,58$, перевищуючи норму в 1,46 раза, а в 3-тій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, де крім ПЛ, також призначалась комбінована терапія – препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) та синбіотик (Лактімак Форте) було зафіксовано значення КА в середньому ($1,40 \pm 0,48$) (також норма).

Таким чином, отримані дані свідчать про найбільшу ефективність лікування у третій групі, де хворі отримували синбіотик та препарат ліпоєвої кислоти.

У рамках цього дослідження також було вивчені результати аналізу мікробіоценозу кишечника у різних групах пацієнтів до лікування. Дані наведені в таблиці 5.10, де вказані значення кількості мікроорганізмів в одиницях на грам калу (МБК, КУО/г).

Зокрема, досліджено кількість *Bifidobacterium bifidum*, де значення в нормі складає $(5,05 \pm 1,04) \times 10^9$. У 1-шій групі групі хворих на Гт, сполучений з ХП, ця кількість мкроорганізмів цього виду до початку проведення лікування становила в середньому $(7,55 \pm 1,48) \times 10^6$, в 2-гій групі – в середньому $(3,41 \pm 1,59) \times 10^6$, а в 3-тій групі осіб, хворих на Гт, сполучений з ХП, в середньому $(4,29 \pm 1,32) \times 10^6$.

Таблиця 5.10 – Показники МБК хворих на Гт, сполучений з ХП, до лікування (М ± m)

МБК, КУО/г	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Bifidobacterium bifidum	$(5,05 \pm 1,04) \times 10^9$	$(7,55 \pm 1,48) \times 10^6\#$ (p ₁₋₂ >0,1)	$(3,41 \pm 1,59) \times 10^6\#$ (p ₃₋₂ >0,1)	$(4,29 \pm 1,32) \times 10^6\#$ (p ₁₋₃ >0,1)
Lactobacillus	$(3,93 \pm 0,98) \times 10^8$	$(7,03 \pm 1,22) \times 10^6\#$ (p ₁₋₂ >0,1)	$(6,22 \pm 1,45) \times 10^6\#$ (p ₃₋₂ >0,1)	$(8,69 \pm 1,62) \times 10^6\#$ (p ₁₋₃ >0,1)
E.coli загальне число	$(6,78 \pm 1,35) \times 10^8$	$(6,31 \pm 1,48) \times 10^7\#$ (p ₁₋₂ >0,1)	$(5,21 \pm 1,36) \times 10^7\#$ (p ₃₋₂ >0,1)	$(5,93 \pm 1,34) \times 10^7\#$ (p ₁₋₃ >0,1)
E.coli зі зміненими ферментативними властивостями	$(7,08 \pm 1,28) \times 10^5$	$(7,22 \pm 2,03) \times 10^6\#$ (p ₁₋₂ >0,1)	$(8,11 \pm 1,73) \times 10^6\#$ (p ₃₋₂ >0,1)	$(8,48 \pm 1,62) \times 10^6\#$ (p ₁₋₃ >0,1)
Staphylococcus aureus	0	$(4,11 \pm 1,38) \times 10^3$ (p ₁₋₂ >0,1)	$(4,70 \pm 1,45) \times 10^3$ (p ₃₋₂ >0,1)	$(5,03 \pm 1,72) \times 10^3$ (p ₁₋₃ >0,1)
Candida albicans	0	$(5,47 \pm 0,74) \times 10^4$ (p ₁₋₂ >0,1)	$(5,56 \pm 0,82) \times 10^4$ (p ₃₋₂ >0,1)	$6,11 \pm 0,82) \times 10^4$ (p ₁₋₃ >0,1)
Гемолітичність м/о	0	$(4,93 \pm 2,01) \times 10^2$ (p ₁₋₂ >0,1)	$(4,61 \pm 1,57) \times 10^2$ (p ₃₋₂ >0,1)	$(3,94 \pm 1,69) \times 10^2$ (p ₁₋₃ >0,1)
УПМ паличок, коки	0	$(3,37 \pm 0,74) \times 10^5$ (p ₁₋₂ >0,1)	$(3,45 \pm 0,86) \times 10^5$ (p ₃₋₂ >0,1)	$(3,51 \pm 0,93) \times 10^5$ (p ₁₋₃ >0,1)

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: # – P<0,001; p₁₋₂ – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p₁₋₃ – 3-ої групи стосовно 1-ої, p₃₋₂ – 3-ої групи стосовно 2-ої.

Для Lactobacillus норма дорівнювала $(3,93 \pm 0,98) \times 10^8$. У 1-шій групі хворих на Гт та ХП, було виявлено до лікування кількість лактобактерій $(7,03 \pm 1,22) \times 10^6$, у 2-гій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, рівень цих мікроорганізмів становив $(6,22 \pm 1,45) \times 10^6$, а у 3-тій групі було в середньому $(8,69 \pm 1,62) \times 10^6$.

Для *E.coli* загальне число в нормі складало $(6,78 \pm 1,35) \times 10^8$. Для 1-шої групи значення представників даного виду складало до лікування в середньому $(6,31 \pm 1,48) \times 10^7$, для 2-гої групи пацієнтів – $(5,21 \pm 1,36) \times 10^7$, а для 3-тньої групи хворих на Гт, сполучений з ХП, становило в середньому $(5,93 \pm 1,34) \times 10^7$.

E.coli зі зміненими ферментативними властивостями мало значення у практично здорових осіб в середньому $(7,08 \pm 1,28) \times 10^5$. В 1-шій групі до терапії було виявлено кількість цих мікроорганізмів в всередньому $(7,22 \pm 2,03) \times 10^6$, в 2-гій – $(8,11 \pm 1,73) \times 10^6$, а в 3-тій – $(8,48 \pm 1,62) \times 10^6$.

Staphylococcus aureus в нормі не виявляються, проте в 1-шій групі їх кількість до лікування становила $(4,11 \pm 1,38) \times 10^3$, у 2-гій – в середньому $(4,70 \pm 1,45) \times 10^3$, а в 3-тій групі пацієнтів вміст цих мікроорганізмів в середньому $(5,03 \pm 1,72) \times 10^3$.

Candida albicans також в нормі – 0, але в 1-шій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, до лікування було виявлено їх загальна кількість $(5,47 \pm 0,74) \times 10^4$, в 2-гій групі – $(5,56 \pm 0,82) \times 10^4$, а в 3-тій групі пацієнтів з Гт, сполучений з ХП, вміст *Candida albicans* становив до терапії $(6,11 \pm 0,82) \times 10^4$.

Гемолітичні мікроорганізми в нормі не виявляються, проте у 1-шій групі до початку лікування спостерігалась їх кількість в середньому $(4,93 \pm 2,01) \times 10^2$, у 2-гій – $(4,61 \pm 1,57) \times 10^2$, а в 3-тій – $(3,94 \pm 1,69) \times 10^2$.

Щодо УПМ (палички, коки), то також їх кількість в нормі – 0, але в 1-шій групі виявлено концентрація УПМ в середньому $(3,37 \pm 0,74) \times 10^5$, в 2-гій – $(3,45 \pm 0,86) \times 10^5$, а в 3-тій – $(3,51 \pm 0,93) \times 10^5$.

У цілому, за даними до лікування, у хворих усіх трьох груп було виявлено наявність дисбіотичних зсувів з боку МБК, що вірогідно не відрізнялися між собою. Це робить валідним проведення порівняльного аналізу між даними групами пацієнтів під впливом запропонованих лікувальних програм.

Вивчення МБК після лікування показало, що у 1-шій групі, що отримувала лікування із застосуванням ПЛ, незважаючи на позитивну динаміку спостерігалось зниження кількості *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus*, *E.coli* загального числа, *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями, збільшення концентрації *Staphylococcus aureus* та вмісту *Candida albicans* у порівнянні з нормою. Гемолітичні мікроорганізми та УПМ були виявлені у незначних кількостях, але також виходили за межі норми (табл. 5.11) .

Таблиця 5.11 – Показники МБК хворих на Гт, сполучений з ХП, після лікування ($M \pm m$)

МБК, КУО/г	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	$(1,05 \pm 0,04) \times 10^9$	$(1,05 \pm 0,63) \times 10^7$ ($p_{1-2} < 0,01$)	$(2,14 \pm 1,02) \times 10^8$ ($p_{3-2} < 0,001$)	$(1,12 \pm 0,84) \times 10^9$ ($p_{1-3} < 0,001$)
<i>Lactobacillus</i>	$(3,93 \pm 0,98) \times 10^8$	$(1,69 \pm 0,52) \times 10^6$ ($p_{1-2} < 0,01$)	$(2,86 \pm 0,71) \times 10^7$ ($p_{3-2} < 0,001$)	$(2,95 \pm 0,82) \times 10^8$ ($p_{1-3} < 0,001$)
Е.сoli загальне число	$(1,35 \pm 0,678) \times 10^8$	$(5,62 \pm 5,141) \times 10^7$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$(7,96 \pm 1,95) \times 10^7$ ($p_{3-2} < 0,001$)	$(8,01 \pm 2,05) \times 10^8$ ($p_{1-3} < 0,001$)
Е.сoli зі зміненими ферментативними властивостями	$(1,708 \pm 1,28) \times 10^8$	$(3,14 \pm 1,59) \times 10^3$ ($p_{1-2} < 0,001$)	$(4,08 \pm 1,36) \times 10^{5*}$ ($p_{3-2} < 0,001$)	$(3,96 \pm 1,22) \times 10^5$ ($p_{1-3} < 0,05$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	$1,08 \pm 0,42 \times 10^2$ ($p_{1-2} < 0,05$)	$(4,51 \pm 1,8) \times 10^2$	0
<i>Candida albicans</i>	0	$(1,25 \pm 0,32) \times 10^3$	$(1,48 \pm 0,62) \times 10^2$	0
Гемолітичні м/о	0	$(0,58 \pm 0,18) \times 10^2$	$(0,24 \pm 2,16) \times 10^2$	0
УПМ (палички, коки)		$(1,35 \pm 1,72) \times 10^2$	$(0,74 \pm 0,83) \times 10^2$	

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $P < 0,05$, & – $P < 0,01$; p_{1-2} – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p_{1-3} – 3-ої групи стосовно 1-ої, p_{3-2} – 3-ої групи стосовно 2-ої.

У 2 групі хворих на Гт, сполучений з ХП, після завершення терапії із застосуванням ПЛ та препарату α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) спостерігалось збереження зниження кількості *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus*, та *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями порівняно з нормою. Зберігалось статистично значуще збільшення кількості *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, гемолітичних мікроорганізмів та УПМ.

У 3 групі хворих на Гт, сполучений з ХП, де крім ПЛ, також призначалась комбінована терапія – препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) та синбіотик (Лактімак Форте) після завершення лікування була виявлена нормалізація значення *Bifidobacterium bifidum*, але збільшені значення *Lactobacillus*, *E.coli* загального числа, *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями порівняно з нормою.

Так, у 1-шій групі після терапії спостерігалось знижена кількість *Bifidobacterium bifidum* до $(1,05 \pm 0,63) \times 10^7$, концентрації *Lactobacillus* до $(1,69 \pm 0,52) \times 10^6$, *E.coli* загального числа – до $(5,141 \pm 1,62) \times 10^7$, *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями до $(3,14 \pm 1,59) \times 10^3$, а також збільшення кількості *Staphylococcus aureus* до $(1,08 \pm 0,42) \times 10^2$ та *Candida albicans* до $(1,25 \pm 0,32) \times 10^3$. Гемолітичні мікроорганізми та УПМ у пацієнтів цієї групи також виходили за межі норми, дорівнюючи в цей період дослідження значення $(0,58 \pm 0,18) \times 10^2$ та $(1,35 \pm 1,72) \times 10^2$ відповідно.

У 2 групі після завершення курсу лікування хворих на Гт, сполучений з ХП, де крім ПЛ, також призначався препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) спостерігалось збереження зміни кількості *Bifidobacterium bifidum* до $(2,14 \pm 1,02) \times 10^8$, *Lactobacillus* до $(2,86 \pm 0,71) \times 10^7$, *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями до $(4,08 \pm 1,36) \times 10^5$. Мало місце статистично значуще збільшення кількості *Staphylococcus aureus* до $(4,51 \pm 1,8) \times 10^2$, *Candida albicans* до $(1,48 \pm 0,62) \times 10^2$, гемолітичних мікроорганізмів до $(0,24 \pm 2,16) \times 10^2$ та УПМ до $(0,74 \pm 0,83) \times 10^2$ виявлене у цій групі.

У 3 групі хворих на Гт, сполучений з ХП, де крім ПЛ, також призначалась комбінована терапія – препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) та синбіотик (Лактімак Форте) після лікування значення *Bifidobacterium bifidum* складали в середньому $(1,12 \pm 0,84) \times 10^9$, збільшувалося значення *Lactobacillus* до $(2,95 \pm 0,82) \times 10^8$, *E.coli* загального числа до $(8,01 \pm 2,05) \times 10^8$, *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями до $(3,96 \pm 1,22) \times 10^5$ що вірогідно не відрізнялося від показників у здорових осіб.

Здійснений аналіз рівнів цитокінів в порівнянні з нормою до початку лікування вказував на наявність відхилень в кожній з досліджених груп, що були під наглядом (табл. 5.12).

Таблиця 5.12 – Показники цитокінового профілю у хворих на Гт, сполучений з ХП, до лікування (М \pm m)

Вміст цитокінів	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
TNF α , пг/мл	40,3 \pm 1,4	85,4 \pm 2,0# (p ₁₋₂ >0,1)	89,9 \pm 1,9# (p ₃₋₂ >0,1)	87,6 \pm 2,3# (p ₁₋₃ >0,1)
IL-1 β , пг/мл	20,3 \pm 1,6	37,7 \pm 2,5& (p ₁₋₂ >0,1)	38,6 \pm 2,2& (p ₃₋₂ >0,1)	38,9 \pm 1,8& (p ₁₋₃ >0,1)
IL-2, пг/мл	30,5 \pm 1,8	58,9 \pm 2,1# (p ₁₋₂ >0,1)	59,2 \pm 2,4# (p ₃₋₂ >0,1)	59,4 \pm 2,0# (p ₁₋₃ >0,1)
IL-4, пг/мл	50,4 \pm 1,9	32,8 \pm 1,5& (p ₁₋₂ >0,1)	32,0 \pm 1,7& (p ₃₋₂ >0,1)	33,1 \pm 2,2& (p ₁₋₃ >0,1)
IL-6, пг/мл	28,3 \pm 1,2	26,2 \pm 2,0* (p ₁₋₂ >0,1)	26,5 \pm 2,2* (p ₃₋₂ >0,1)	26,1 \pm 2,5* (p ₁₋₃ >0,1)

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при P<0,05, & – P<0,01, # – P<0,001; p₁₋₂ – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p₁₋₃ – 3-ої групи стосовно 1-ої, p₃₋₂ – 3-ої групи стосовно 2-ої.

Так, як відображено у таблиці 5.12, у 1-шій групі було спостережено наступні зміни у рівнях цитокінів: рівень TNF α був збільшений в середньому в 2,12 раза (85,4 \pm 2,0 пг/мл проти норми 40,3 \pm 1,4 пг/мл), вміст IL-1 β

підвищувався в 1,86 раза ($37,7 \pm 2,5$ пг/мл проти норми $20,3 \pm 1,6$ пг/мл), концентрація ІЛ-2 збільшувалася в середньому в 1,93 раза ($58,9 \pm 2,1$ пг/мл проти норми $30,5 \pm 1,8$ пг/мл), рівень протизапального цитокіну у пацієнтів даної групи ІЛ-4 в цей період дослідження був менше норми в 1,37 раза ($32,8 \pm 1,5$ пг/мл проти норми $50,4 \pm 1,9$ пг/мл), а рівень ІЛ-6 – менше норми в 1,21 раза ($26,2 \pm 2,0$ пг/мл проти норми $28,3 \pm 1,2$ пг/мл).

У 2-гій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, показники рівнів цитокінів до початку проведення терапії в амбулаторних умовах були наступні: рівень TNF α був збільшений в середньому в 2,23 раза ($89,9 \pm 1,9$) пг/мл проти норми ($40,3 \pm 1,4$) пг/мл), концентрація ІЛ-1 β підвищувалася в середньому в 1,90 раза ($38,6 \pm 2,2$) пг/мл проти норми ($20,3 \pm 1,6$) пг/мл), вміст ІЛ-2 збільшувався в 1,94 раза ($59,2 \pm 2,4$) пг/мл проти норми ($30,5 \pm 1,8$) пг/мл), рівень ІЛ-4 в цей період був менше норми в 1,32 раза ($32,0 \pm 1,7$) пг/мл проти норми ($50,4 \pm 1,9$) пг/мл), а рівень ІЛ-6 не суттєво відрізняється від норми, а саме в 1,2 раза ($26,5 \pm 2,2$) пг/мл проти норми ($28,3 \pm 1,2$) пг/мл).

У 3 групі хворих на Гт, сполучений з ХП, до початку амбулаторного лікування спостережено наступні відхилення: рівень TNF α збільшений в 2,18 раза ($87,6 \pm 2,3$) пг/мл проти норми ($40,3 \pm 1,4$) пг/мл), ІЛ-1 β – в 1,91 раза ($38,9 \pm 1,8$) пг/мл проти норми ($20,3 \pm 1,6$) пг/мл), ІЛ-2 – в 1,95 раза ($59,4 \pm 2,0$) пг/мл проти норми ($30,5 \pm 1,8$) пг/мл), рівень ІЛ-4 менше норми в 1,35 раза ($33,1 \pm 2,2$) пг/мл проти норми ($50,4 \pm 1,9$) пг/мл), а рівень ІЛ-6 відрізняється від норми в 1,2 раза ($26,1 \pm 2,5$) пг/мл проти норми ($28,3 \pm 1,2$) пг/мл).

Отже, аналіз показників рівнів цитокінів у порівнянні з нормою підтверджує наявність спів ставних відхилень в усіх досліджених групах до початку лікування.

Після завершення лікування вміст цитокінів у 1-шій та 2-гій групах незважаючи на позитивну динаміку виявилися відмінними від норми. У 1 групі, яка отримувала лише ПЛ, рівень TNF α після лікування залишався

вищим від норми в середньому в 1,3 раза та складав ($52,8 \pm 1,9$) пг/мл. Рівень ІЛ-1 β в цій групі був більший у 1,2 раза та дорівнював в середньому ($25,3 \pm 2,1$) пг/мл. При застосуванні лише ПЛ у хворих 1-шої групи рівень ІЛ-2 на момент завершення курсу амбулаторної терапії перевищував норму в 1,4 раза та дорівнював в середньому ($41,4 \pm 2,0$) пг/мл, рівень ІЛ-4 складав в середньому ($46,2 \pm 1,8$) пг/мл проти норми – ($50,4 \pm 1,9$) пг/мл, а рівень ІЛ-6 – ($27,1 \pm 1,5$) пг/мл проти норми – ($28,3 \pm 1,2$) пг/мл (табл. 5.13).

Таблиця 5.13 – Показники цитокінового профілю у хворих на Гт, сполучений з ХП, після лікування ($M \pm m$)

Вміст цитокінів	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
TNF α , пг/мл	$40,3 \pm 1,4$	$52,8 \pm 1,9$ & ($p_{1-2}<0,01$)	$49,2 \pm 1,8$ & ($p_{3-2}<0,05$)	$41,1 \pm 1,7$ ($p_{1-3}<0,01$)
ІЛ-1 β , пг/мл	$20,3 \pm 1,6$	$25,3 \pm 2,1$ * ($p_{1-2}<0,01$)	$23,4 \pm 1,6$ * ($p_{3-2}<0,05$)	$20,8 \pm 1,6$ ($p_{1-3}<0,05$)
ІЛ-2, пг/мл	$30,5 \pm 1,8$	$41,4 \pm 2,0$ & ($p_{1-2}<0,01$)	$40,6 \pm 2,3$ * ($p_{3-2}<0,01$)	$31,7 \pm 2,2$ ($p_{1-3}<0,01$)
ІЛ-4, пг/мл	$50,4 \pm 1,9$	$46,2 \pm 1,8$ * ($p_{1-2}<0,05$)	$46,9 \pm 1,9$ * ($p_{3-2}<0,05$)	$49,4 \pm 2,0$ ($p_{1-3}<0,05$)
ІЛ-6, пг/мл	$28,3 \pm 1,2$	$27,1 \pm 1,5$ * ($p_{1-2}<0,01$)	$27,8 \pm 1,9$ * ($p_{3-2}<0,05$)	$27,5 \pm 2,2$ ($p_{1-3}<0,05$)

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $P<0,05$, & – $P<0,01$; p_{1-2} – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p_{1-3} – 3-ої групи стосовно 1-ої, p_{3-2} – 3-ої групи стосовно 2-ої.

У 2-гій групі хворі якої крім зазначеного ПЛ, отримувала препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) після завершення лікування спостерігалися такі відхилення: рівень TNF α на момент завершення терапії перевищував норму в 1,2 раза складаючи при цьому в середньому ($49,2 \pm 1,8$) пг/мл, рівень ІЛ-1 β залишався більшим у середньому в 1,2 раза та дорівнював в середньому ($23,4 \pm 1,6$) пг/мл, рівень ІЛ-2 більший в 1,3 раза (($40,6 \pm 2,3$) пг/мл проти норми – ($30,5 \pm 1,8$) пг/мл), концентрація ІЛ-4 складала в цій групі в

середньому ($46,9 \pm 1,9$) пг/мл, а рівень ІЛ-6 зменшений до ($27,8 \pm 1,9$) пг/мл проти норми – ($28,3 \pm 1,2$) пг/мл.

У 3-тій групі хворим котрої крім ПЛ, також призначалась комбінована терапія: препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) та синбіотик (Лактімак Форте) показники цитокінів нормалізувалися – рівень TNF α складав в середньому ($41,1 \pm 1,7$) пг/мл порівняно з нормою ($40,3 \pm 1,4$) пг/мл, рівень ІЛ-1 β був ($20,8 \pm 1,6$) пг/мл проти норми ($20,3 \pm 1,6$) пг/мл, рівень ІЛ-2 становив ($31,7 \pm 2,2$) пг/мл проти норми ($30,5 \pm 1,8$) пг/мл, рівень ІЛ-4 – ($49,4 \pm 2,0$) пг/мл проти норми ($50,4 \pm 1,9$) пг/мл, а рівень ІЛ-6 – ($27,5 \pm 2,2$) пг/мл проти норми ($28,3 \pm 1,2$) пг/мл).

До початку лікування зміни з боку індексів що відображають співвідношення між прозапальними та протизапальними цитокінами в кожній групі відносно норми виявилися наступними: у 1-й групі TNF α /ІЛ-4 перевищував норму в 3,25 раза та складав в середньому $2,6 \pm 0,03$, ІЛ-1 β /ІЛ-4 був вищим за норму в 2,88 раза та дорівнював $1,15 \pm 0,02$, ІЛ-2/ІЛ-4 перевищував норму в 2,98 раза та фіксувався у значеннях $1,81 \pm 0,03$, ІЛ-6/ІЛ-4 був більшим від норми в 1,43 раза (значення – $0,80 \pm 0,02$). У 2-й групі TNF α /ІЛ-4 перевищував норму в 3,50 раза (значення – $2,8 \pm 0,04$), ІЛ-1 β /ІЛ-4 був вищим за норму в 3,03 раза (значення – $1,21 \pm 0,04$), ІЛ-2/ІЛ-4 перевищував норму в 3,03 раза (значення – $1,85 \pm 0,04$), ІЛ-6/ІЛ-4 перевищував норму в 1,48 раза (значення – $0,83 \pm 0,04$).

У 3-й групі хворих на Гт, сполучений з ХП TNF α /ІЛ-4 перевищував норму в 3,38 раза і складав в середньому $2,8 \pm 0,03$, ІЛ-1 β /ІЛ-4 був вищим за норму в 2,95 раза з відповідним значенням $1,21 \pm 0,02$, ІЛ-2/ІЛ-4 перевищував норму в 3,06 раза та досягав $1,85 \pm 0,03$, ІЛ-6/ІЛ-4 залишався нижчим від норми на 0,76 раза із значенням в середньому $0,83 \pm 0,02$ (табл. 5.14).

Після лікування не всі індекси, що характеризують співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на Гт, сполучений з ХП 1-шої та 2-гої груп, нормалізувалися, що свідчить про збереження дисбалансу між про- та протизапальними властивостями (табл. 5.15).

Таблиця 5.14 – Індекси, що характеризують співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів, у хворих на Гт, сполучений з ХП, до лікування ($M \pm m$)

Індекси	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
TNF α /IL-4	0,80 \pm 0,04	2,6 \pm 0,03# (p ₁₋₂ >0,1)	2,8 \pm 0,04# (p ₃₋₂ >0,1)	2,7 \pm 0,02# (p ₁₋₃ >0,1)
IL-1 β /IL-4	0,40 \pm 0,03	1,15 \pm 0,02# (p ₁₋₂ >0,1)	1,21 \pm 0,03# (p ₃₋₂ >0,1)	1,18 \pm 0,01# (p ₁₋₃ >0,1)
IL-2/IL-4	0,61 \pm 0,03	1,81 \pm 0,03# (p ₁₋₂ >0,1)	1,85 \pm 0,04# (p ₃₋₂ >0,1)	1,80 \pm 0,02# (p ₁₋₃ >0,1)
IL-6/IL-4	0,56 \pm 0,03	0,80 \pm 0,02* (p ₁₋₂ >0,1)	0,83 \pm 0,04* (p ₃₋₂ >0,1)	0,80 \pm 0,01* (p ₁₋₃ >0,1)

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при P<0,05, # – P<0,001; p₁₋₂ – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p₁₋₃ – 3-ої групи стосовно 1-ої, p₃₋₂ – 3-ої групи стосовно 2-ої.

Таблиця 5.15 – Індекси, що характеризують співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів, у хворих на Гт, сполучений з ХП, після завершення лікування ($M \pm m$)

Індекси	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
TNF α /IL-4	0,80 \pm 0,04	1,14 \pm 0,03* (p ₁₋₂ <0,05)	1,04 \pm 0,04* (p ₃₋₂ <0,05)	0,83 \pm 0,02 (p ₁₋₃ <0,05)
IL-1 β /IL-4	0,40 \pm 0,03	0,55 \pm 0,02* (p ₁₋₂ <0,05)	0,50 \pm 0,03* (p ₃₋₂ <0,05)	0,42 \pm 0,01 (p ₁₋₃ <0,05)
IL-2/IL-4	0,61 \pm 0,03	0,89 \pm 0,03* (p ₁₋₂ <0,05)	0,86 \pm 0,04* (p ₃₋₂ <0,05)	0,64 \pm 0,02 (p ₁₋₃ <0,05)
IL-6/IL-4	0,56 \pm 0,03	0,59 \pm 0,02* (p ₁₋₂ <0,05)	0,59 \pm 0,04* (p ₃₋₂ <0,05)	0,56 \pm 0,01 (p ₁₋₃ <0,05)

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при P<0,05; p₁₋₂ – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p₁₋₃ – 3-ої групи стосовно 1-ої, p₃₋₂ – 3-ої групи стосовно 2-ої.

Так, у 1-й групі значення індексу $TNF\alpha/IL-4$ становило після завершення амбулаторного лікування в середньому $1,14 \pm 0,03$, а значення індексу $IL-1\beta/IL-4$ складало в середньому $0,55 \pm 0,02$. У цих пацієнтів значення індексу $IL-2/IL-4$ дорівнювало $0,89 \pm 0,03$, а значення індексу $IL-6/IL-4$ досягало в середньому $0,59 \pm 0,02$. У 2-й групі значення індексу $TNF\alpha/IL-4$ складало після терапії в середньому $1,04 \pm 0,04$, а індексу $IL-1\beta/IL-4$ становило $0,50 \pm 0,03$, значення індексу $IL-2/IL-4$ дорівнювало в середньому $0,86 \pm 0,04$, значення індексу $IL-6/IL-4$ складало $0,59 \pm 0,04$.

У 3-й групі вивчені індекси на момент завершення лікування нормалізувалися, а саме значення індексу $TNF\alpha/IL-4$ дорівнювало $0,83 \pm 0,02$, індексу $IL-1\beta/IL-4$ становило $0,42 \pm 0,01$, індексу $IL-2/IL-4$ складало $0,64 \pm 0,02$, індексу $IL-6/IL-4$ складало $0,56 \pm 0,01$.

Була також вивчена продукція цитокінів в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на Гт, сполучений з ХП, до початку лікування (табл. 5.16).

Таблиця 5.16 – Продукція цитокінів в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих до початку лікування ($M \pm m$)

Продукція цитокінів	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
$IL-1\beta$ пг/мл				
спонтанна	$39,6 \pm 1,3$	$146,4 \pm 7,1\#$ ($p_{1-2} > 0,1$)	$148,1 \pm 5,9\#$ ($p_{3-2} > 0,1$)	$149,4 \pm 6,0\#$ ($p_{1-3} > 0,1$)
стимульована	$96,1 \pm 3,5$	$219,5 \pm 6,4\#$ ($p_{1-2} > 0,1$)	$224,6 \pm 7,3\#$ ($p_{3-2} > 0,1$)	$224,6 \pm 8,2\#$ ($p_{1-3} > 0,1$)
$TNF\alpha$ пг/мл				
спонтанна	$52,4 \pm 1,6$	$200,3 \pm 6,2\#$ ($p_{1-2} > 0,1$)	$203,1 \pm 4,0\#$ ($p_{3-2} > 0,1$)	$205,1 \pm 7,2\#$ ($p_{1-3} > 0,1$)
стимульована	$132,1 \pm 2,9$	$356,8 \pm 5,6\#$ ($p_{1-2} > 0,1$)	$363,2 \pm 6,3\#$ ($p_{3-2} > 0,1$)	$364,4 \pm 6,8\#$ ($p_{1-3} > 0,1$)
Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: # – при $P < 0,001$; p_{1-2} – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p_{1-3} – 3-ої групи стосовно 1-ої, p_{3-2} – 3-ої групи стосовно 2-ої.				

Так, у хворих 1-шій групі до лікування спостерігалася збільшення спонтанної продукція ІЛ-1 β в середньому в 3,70 раза вище норми ((146,4 \pm 7,1) пг/мл проти норми (39,6 \pm 1,3) пг/мл), а стимульована продукція цього цитокіну була в 2,20 раза вище норми ((219,5 \pm 6,4) пг/мл проти норми (96,1 \pm 3,5) пг/мл). У 2-гій групі до початку терапії спостерігалася підвищення спонтанної продукції ІЛ-1 β в середньому 3,82 раза вище норми (до (148,1 \pm 5,9) пг/мл) та стимульованої продукції цього цитокіну в 2,30 раза вище норми (до (224,6 \pm 7,3) пг/мл). В 3-тій групі спостерігалася збільшення спонтанної продукції ІЛ-1 β в 3,76 раза вище норми (до (149,4 \pm 6,0) пг/мл) та стимульованої продукції цього цитокіну в 2,34 раза вище норми (до (224,6 \pm 8,2) пг/мл).

При вивченні продукції цитокіну TNF α у 1-шій групі було виявлено значне збільшення його спонтанної продукції в 3,8 раза (до (200,3 \pm 6,2) пг/мл) від норми. Стимульована продукція TNF α в цій групі зросла у 2,7 раза ((356,8 \pm 5,6) пг/мл) від норми. У 2-гій групі до лікування також відмічалася підвищення спонтанної продукції TNF α в 3,9 раза ((203,1 \pm 4,0) пг/мл) від норми. Також, стимульована продукція цього цитокіну зросла в 2,8 раза ((363,2 \pm 6,3) по відношенню до норми. У 3-тій групі спонтанна продукція TNF α в 3,9 раза ((205,1 \pm 7,2) пг/мл) перебільшувала значення норми, а стимульована – в 2,8 раза ((364,4 \pm 6,8) пг/мл).

Аналізуючи показники продукції цитокінів в різних групах пацієнтів, можна визначити відмінності у їх виробництві як у спонтанному, так і в стимульованому стані, на момент завершення лікування, при цьому найбільшу ефективність показала комбінована терапія у вигляді ПЛ та комбінації Диаліпону та Лактімаку Форте (табл. 5.17).

У 1-шій групі спонтанна продукція цитокіну ІЛ-1 β на момент завершення лікування залишалася вище норми в середньому на 2,3 раза, зокрема, становила в середньому (96,8 \pm 6,5) пг/мл та стимульована

продукція ІЛ-1 β – в середньому (154,7 \pm 5,8) пг/мл, що також залишалось вище норми.

Таблиця 5.17 – Продукція цитокінів в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих після лікування (М \pm m)

Продукція цитокінів	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
ІЛ-1 β , пг/мл				
Спонтанна	39,6 \pm 1,3	96,8 \pm 6,5# (p ₁₋₂ <0,01)	68,5 \pm 6,4& (p ₃₋₂ <0,01)	41,7 \pm 5,1 (p ₁₋₃ <0,01)
Стимульована	96,1 \pm 3,5	154,7 \pm 5,8# (p ₁₋₂ <0,05)	136,7 \pm 8,2* (p ₃₋₂ <0,05)	101,2 \pm 5,8 (p ₁₋₃ <0,01)
TNF α , пг/мл				
Спонтанна	52,4 \pm 1,6	106,4 \pm 6,8# (p ₁₋₂ <0,05)	86,6 \pm 4,8* (p ₃₋₂ <0,01)	54,6 \pm 6,4 (p ₁₋₃ <0,001)
Стимульована	132,1 \pm 2,9	236,2 \pm 5,9# (p ₁₋₂ <0,01)	175,7 \pm 7,0* (p ₃₋₂ <0,05)	140,6 \pm 5,7 (p ₁₋₃ <0,01)
Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при P<0,05, & – P<0,01, # – при P<0,001; p ₁₋₂ – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p ₁₋₃ – 3-ої групи стосовно 1-ої, p ₃₋₂ – 3-ої групи стосовно 2-ої.				

У 2-гій групі, де пацієнти отримували ПЛ та Диаліпон продукція цього цитокіну спонтанна також перевищувала норму в середньому на 1,7 раза до (68,5 \pm 6,4) пг/мл та (136,7 \pm 8,2) пг/мл (порівняно з нормою (96,1 \pm 3,5) пг/мл) для стимульованої продукції.

У 3-тій групі, де пацієнти отримували ПЛ та Діаліпон і Лактімак Форте, продукція цитокінів нормалізувалася. При цьому спонтанна продукція ІЛ-1 β становила (41,7 \pm 5,1) пг/мл, а у стимульована – (101,2 \pm 5,8) пг/мл.

Щодо продукції TNF α , то спостерігалася аналогічна тенденція. Спонтанна продукція цього цитокіну у 1-шій групі після лікування була на рівні (106,4 \pm 6,8) пг/мл, що залишалось в 2,03 раза вище від норми, стимульована продукція становила (236,2 \pm 5,9) пг/мл, перевищуючи норму в

1,79 раза. У 2-гій групі спонтанна продукція досягла ($86,6 \pm 4,8$) пг/мл, що було в 1,65 раза вище від норми, а стимульована продукція – ($175,7 \pm 7,0$) пг/мл, перевищуючи норму в 1,33 раза. У 3-тій групі спонтанна продукція TNF α становила після терапії в середньому ($54,6 \pm 6,4$) пг/мл, не відрізнялося від норми, а стимульована продукція цитокінів склала ($140,6 \pm 5,7$) пг/мл, що також було у межах норми.

До лікування середньомолекулярні пептиди у 1-шій групі склали ($2,31 \pm 0,04$) г/л, що було вище від норми в 3,72 раза. У 2-гій групі цей показник становив ($2,46 \pm 0,07$) г/л, перевищуючи норму в 3,97 раза. У 3-тій групі значення були ще вищими – ($2,52 \pm 0,05$) г/л, перевищуючи норму в 4,06 раза. Після лікування у 1-й групі середньомолекулярні пептиди знизилися до ($1,18 \pm 0,03$) г/л, що залишалося вище норми в 1,9 раза. У 2-й групі після лікування значення стали ($0,86 \pm 0,06$) г/л, що було вище норми в 1,39 раза. У 3-й групі після лікування середньомолекулярні пептиди скоротилися до ($0,70 \pm 0,07$) г/л наблизившись до норми (табл. 5.18).

Таблиця 5.18 – Вміст середньомолекулярних пептидів у хворих на Гт, сполучений з ХП, в динаміці лікування ($M \pm m$)

Середньомолекулярні пептиди, г/л	Норма	Група порівняння		
		1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
До лікування	$0,62 \pm 0,04$	$2,31 \pm 0,04\#$ ($p_{1-3}>0,1$)	$2,46 \pm 0,07\#$ ($p_{3-2}>0,1$)	$2,52 \pm 0,05\#$ ($p_{1-3}>0,1$)
Після лікування		$1,18 \pm 0,03\&$ ($p_{1-3}<0,01$)	$0,86 \pm 0,06^*$ ($p_{3-2}<0,01$)	$0,70 \pm 0,07$ ($p_{1-3}<0,01$)

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $P<0,05$, & – $P<0,01$, # – $P<0,001$; p_{1-2} – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p_{1-3} – 3-ої групи стосовно 1-ої, p_{3-2} – 3-ої групи стосовно 2-ої.

Порівняльна оцінка якості життя базувалася на основі опитувальника SF-36. Першим було оцінено фізичний компонент здоров'я та отримано наступні результати до (табл. 5.19) та після (табл. 5.20) лікування.

Таблиця 5.19 – Параметри шкал фізичного компоненту ЗЯЖ за опитувальником SF-36 у групах дослідження до лікування

Параметр шкали фізичного компоненту ЗЯЖ	Група порівняння		
	1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Фізичне функціонування, PF	51,65 ± 0,72 (p ₁₋₂ >0,1)	51,18 ± 2,62 (p ₃₋₂ >0,1)	50,86 ± 3,22 (p ₁₋₃ >0,1)
Рольове фізичне функціонування, RP	47,72 ± 2,51 (p ₁₋₂ >0,1)	49,62 ± 1,43 (p ₃₋₂ >0,1)	47,03 ± 1,52 (p ₁₋₃ >0,1)
Біль, VP	53,73 ± 2,73 (p ₁₋₂ >0,1)	54,12 ± 1,31 (p ₃₋₂ >0,1)	56,33 ± 1,24 (p ₁₋₃ >0,1)
Життєва активність, GH	39,52 ± 0,59 (p ₁₋₂ >0,1)	41,29 ± 0,64 (p ₃₋₂ >0,1)	37,42 ± 1,16 (p ₁₋₃ >0,1)
Сумарний середній бал фізичного компоненту ЗЯЖ	48,16 ± 1,72 (p ₁₋₂ >0,1)	49,05 ± 1,25 (p ₃₋₂ >0,1)	47,91 ± 1,22 (p ₁₋₃ >0,1)

Примітка. p₁₋₂ – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p₁₋₃ – 3-ої групи стосовно 1-ої, p₃₋₂ – 3-ої групи стосовно 2-ої.

Таблиця 5.20 – Параметри шкал фізичного компоненту ЗЯЖ за опитувальником SF-36 у групах дослідження після лікування

Параметр шкали психічного компоненту ЗЯЖ	Група порівняння		
	1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Фізичне функціонування, PF	86,74 ± 2,83	93,15 ± 2,77*	98,61 ± 1,53**
Рольове фізичне функціонування, RP	84,65 ± 1,67	88,18 ± 1,26*	97,13 ± 1,02**
Біль, VP	77,58 ± 2,19	82,15 ± 1,81*	93,82 ± 2,49**
Життєва активність, GH	76,72 ± 1,22	85,84 ± 1,67*	94,59 ± 2,53**
Сумарний середній бал психічного компоненту ЗЯЖ	84,2 ± 2,31	87,3 ± 1,81*	96,0 ± 1,29**

Примітка. * – вірогідність різниці показників (p₁₋₂<0,05); ** – вірогідність різниці показників (p₂₋₃<0,05).

У результаті дослідження хворих на Гт у коморбідності з ХП виявлено зниження показників за опитувальником SF-36 до лікування у хворих всіх трьох груп, на відміну від груп після лікування.

У 1-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, до лікування рівень RF показника дорівнював в середньому ($51,65 \pm 0,72$) балів, що було в 1,18 раза менше, ніж у групі після лікування – ($86,74 \pm 2,83$) балів, на 67,9 % ($p \leq 0,05$). Даний результат свідчить про помірне покращення виконання фізичної активності (ходьба, підйом по сходах).

У 2-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП виявлене значення цього показника під час терапії змінювався з ($51,18 \pm 2,62$) балів до ($93,15 \pm 2,77$) балів, тобто цей показник збільшився на 82,0 % ($p \leq 0,05$). Отримані результати свідчать, що покращення фізичного стану пацієнту при додаванні до ПЛ препарату α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон).

Після проведеного лікування у 3-ій групі хворих на Гт, сполучений з ХП, кількість балів за шкалою RF значно підвищилась – з ($50,86 \pm 3,22$) балів до ($98,61 \pm 1,53$) балів ($p \leq 0,05$), тобто в 1,99 раза (на 93,9 %), що свідчило про значну фізичну активність, пов'язану з покращенням здоров'я хворих. Отже, пацієнти, що належали до 3-ої групи мали найкращу динаміку відновлення фізичного функціонування.

Рівень RP 1-ої групи до лікування значно був нижчим у пацієнтів хворих на Гт, сполучений з ХП – ($47,72 \pm 2,51$) балів, а після – ($84,65 \pm 1,67$) балів, $p \leq 0,05$, (на 77,3 %), що свідчило про те, що повсякденна діяльність до лікування була суттєво обмежена фізичним станом. Водночас рівень показника RP був до лікування у хворих 2-ої групи в середньому ($49,62 \pm 1,43$) балів, а після лікування збільшився до ($88,18 \pm 1,26$) балів, $p \leq 0,05$ (на 78,0 %). У хворих 3-ої групи рівень RP в динаміці лікування підвищувався більш суттєво, від ($47,03 \pm 1,52$) балів до ($97,13 \pm 1,02$) балів, $p \leq 0,05$ (на 107,0 %) відповідно. Даний результат свідчить про значне полегшення здатності виконувати повсякденну роботу, що є наслідком покращення фізичного стану.

Показник ВР до лікування у хворих 1-ої групи був ($53,73 \pm 2,73$) балів., а після лікування – ($77,58 \pm 2,19$) балів, $p \leq 0,05$ (на 44,4 %). У процесі лікування рівень ВР збільшувався у хворих 2-ої групи порівняння – від ($54,12 \pm 1,31$) балів до ($82,15 \pm 1,81$) балів, $p \leq 0,05$ (на 52,0 %), що свідчило про зменшення обмежень займатися повсякденною діяльністю, включаючи домашню роботу та роботу поза домом, у результаті зменшення інтенсивності та тривалості болю. Про ефективність лікування хворих 3-ої групи, свідчить значне збільшення рівня показника ВР, на відміну від хворих 1-ої та 2-ої груп, від ($56,33 \pm 1,24$) балів до ($93,82 \pm 2,49$) балів, $p \leq 0,05$ (на 67,0 %). Отриманий результат свідчить про суттєве зменшення інтенсивності болю.

Рівень ГН у 1-ої групи хворих у процесі лікування збільшився від ($39,52 \pm 0,59$) балів до ($76,72 \pm 1,22$) балів, $p \leq 0,05$ (на 94,1 %). Рівень ГН у хворих 2-ої групи збільшувався від ($41,29 \pm 0,64$) балів до ($85,84 \pm 1,67$) балів, $p \leq 0,05$ (на 108,0 %), що свідчило про позитивну оцінку стану здоров'я. Прийом хворими 3-ої групи ПЛ та препарату α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон), та синбіотика (Лактімак Форте) сприяв значному покращенню цього показника – від ($37,42 \pm 1,16$) балів до ($94,59 \pm 2,53$) балів, $p \leq 0,05$ (на 153,0 %), що вказувало на поліпшення стану здоров'я на даний час та сприятливі перспективи лікування.

Порівнюючи отримані дані, можна зробити висновок, що у процесі лікування збільшувались показники ЯЖ за шкалами фізичного компоненту пацієнтів із коморбідністю Гт із ХП з додаванням до ПЛ препарату α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон), та синбіотика (Лактімак Форте) на 10,0 % ($p < 0,05$). Рівень РН на відміну від хворих, які отримували тільки ПЛ та ПЛ з додаванням ліпоєвої кислоти (Діаліпон) збільшився тільки на 3,7 % ($p < 0,05$) відповідно. Отже, корекція метаболічних порушень позитивно впливає на динаміку відновлення фізичного компоненту ЯЖ у пацієнтів з Гт коморбідним з ХП.

Констатовано, що у 1-ій групі значення показника шкали сумарний середній бал фізичного компоненту ЗЯЖ до лікування становило 48,16 балів,

що було нижче значень у практично здорових осіб в 2,08 раза, у другій групі цей показник – 49,05 балів, що відповідно нижче сумарної кількості у практично здорових осіб у 2,04 раза і відповідно в третій групі – 47,91 балів, що було нижче значень у практично здорових осіб в 2,09 раза.

В 1-ій підгрупі значення показника сумарного середнього балу фізичного компоненту ЗЯЖ після лікування, тобто завершення ПЛ становило в середньому 84,2 бала, що було вище вихідного значення в середньому в 1,75 раза, але при цьому нижче значень у практично здорових осіб в 1,19 раза. У 2-ій групі після завершення терапії з використанням ПЛ + препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) – значення показника сумарного середнього балу фізичного компоненту ЗЯЖ становило в середньому 87,3 балів, що було менше ніж у здорових у 1,14 раза, але при цьому вище ніж у 1-ій групі у 1,03 раза. У 3-ій групі, яка отримувала ПЛ, препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) та синбіотик (Лактімак Форте) відзначалася найбільш виражена позитивна динаміка, а саме сумарна кількість балів за сумарним середнім балом фізичного компоненту ЗЯЖ становила в середньому 96,0 балів, що було вище за цим же сумарним середнім балом фізичного компоненту ЗЯЖ в 1 групі в 1,14 раза і в 2 групі у 1,09 раза.

Наступним етапом було порівняння психічного компоненту у трьох груп до (табл. 5.21) та після (табл. 5.22) лікування.

У процесі лікування рівень показника VT у хворих 1-ої групи збільшувався – від $(52,13 \pm 3,12)$ балів до $(79,74 \pm 2,83)$ балів, $p \leq 0,05$ (на 53,0 %); у хворих 2-ої групи порівняння помірно збільшувався – від $(54,21 \pm 2,67)$ балів до $(89,15 \pm 2,77)$ балів, $p \leq 0,05$ (на 65,0 %) відповідно, що свідчило про те, що у хворих відновлювалися сили та енергія, підвищувалася життєва активність. При цьому показник VT також збільшувався у хворих 3-ої групи від $(53,11 \pm 2,54)$ балів до $(98,61 \pm 1,53)$ балів, $p \leq 0,05$ (на 86,0 %), що свідчило про ефективність додавання до ПЛ препарату комбінації препаратів α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон), та синбіотика (Лактімак Форте). Пацієнти цієї групи зазначали відчуття повноти сили та енергії, відновлення життєвої активності.

Таблиця 5.21 – Параметри шкал психічного компоненту ЗЯЖ за анкетною SF-36 у групах порівняння до лікування

Параметр шкали психічного компоненту ЗЯЖ	Група порівняння		
	1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Життєва активність, VT	52,13 ± 3,12 (p ₁₋₂ >0,1)	54,21 ± 2,67* (p ₃₋₂ >0,1)	53,11 ± 2,54** (p ₁₋₃ >0,1)
Соціальна активність, SF	45,51 ± 2,23 (p ₁₋₂ >0,1)	48,21 ± 1,18* (p ₃₋₂ >0,1)	45,84 ± 1,82** (p ₁₋₃ >0,1)
Роль емоційних проблем, RE	41,61 ± 3,59 (p ₁₋₂ >0,1)	46,36 ± 0,91* (p ₃₋₂ >0,1)	44,53 ± 2,16** (p ₁₋₃ >0,1)
Психічне здоров'я, MH	50,13 ± 3,22 (p ₁₋₂ >0,1)	49,19 ± 2,67* (p ₃₋₂ >0,1)	48,04 ± 1,53** (p ₁₋₃ >0,1)
Сумарний середній бал психічного компоненту ЗЯЖ	189,38 ± 1,21 (p ₁₋₂ >0,1)	197,97 ± 2,54* (p ₃₋₂ >0,1)	191,52 ± 2,17** (p ₁₋₃ >0,1)
Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при P<0,05, & – P<0,01, # – P<0,001; p ₁₋₂ – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p ₁₋₃ – 3-ої групи стосовно 1-ої, p ₃₋₂ – 3-ої групи стосовно 2-ої.			

Таблиця 5.22 – Параметри шкал психічного компоненту загальної ЯЖ за анкетною SF-36 у групах порівняння після лікування

Параметр шкали психічного компоненту ЗЯЖ	Група порівняння		
	1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Життєва активність, VT	79,74 ± 2,83	89,15 ± 2,77*	98,61 ± 1,53**
Соціальна активність, SF	81,65 ± 1,67	88,18 ± 1,26*	95,13 ± 1,02**
Роль емоційних проблем, RE	67,58 ± 2,19	82,15 ± 1,81*	93,82 ± 2,49**
Психічне здоров'я, MH	75,72 ± 1,22	85,82 ± 1,67*	94,59 ± 2,53**
Сумарний середній бал психічного компоненту ЗЯЖ	76,17 ± 2,25	86,33 ± 1,81*	95,54 ± 1,29**
Примітка. * – вірогідність різниці показників (p ₁₋₂ <0,05); ** – вірогідність різниці показників (p ₂₋₃ <0,05).			

Показник SF до лікування у хворих 1-ої групи збільшувався від (45,51 ± 2,23) балів до (81,65 ± 1,67) балів, p≤0,05 (на 79,4 %). Хворі 2-ої групи до лікування мали (48,21 ± 1,18) балів, а після (88,18 ± 1,26) балів,

$p \leq 0,05$ (на 83,0 %) відповідно, що вказувало на підвищення ступеня фізичного та емоційного стану, обумовленого соціальною активністю та спілкуванням. У процесі лікування хворих 3-ої групи порівняння рівень показника SF збільшувався ще істотніше – від $(45,84 \pm 1,82)$ балів до 95,13 балів, $p \leq 0,05$ (на 108,0 %), що вказувало на розширення соціальних контактів, підвищення рівня спілкування у зв'язку з поліпшенням фізичного та емоційного стану.

Показник RE у хворих 1-ої групи порівняння до лікування $((41,61 \pm 3,59)$ балів) збільшився до $(67,58 \pm 2,19)$ балів, $p \leq 0,05$ (на 62,4 %), що вказувало на полегшення виконання повсякденної діяльності, що було обумовлено покращенням емоційного здоров'я. Після проведеного лікування рівень RE значно збільшувався у хворих 2-ої групи – від $(46,36 \pm 0,91)$ балів до $(82,15 \pm 1,81)$ балів, $p \leq 0,05$ (на 77,2 %), що засвідчувало про відновлення емоційного стану і, як наслідок, підвищення якості роботи, зменшення витрат часу на побутові справи. У той же час, збільшення рівня RE спостерігалось у хворих 3-ої групи суттєвіше від $(44,53 \pm 2,16)$ балів до $(93,82 \pm 2,49)$ балів, $p \leq 0,05$ (на 111,0 %), що вказувало на ефективність лікування як ПЛ, так і додавання комбінації препаратів α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон), та синбіотика (Лактімак Форте) з метою корекції метаболічних порушень.

Показник МН до лікування у хворих 1-ої групи збільшувався помірно від $(50,13 \pm 3,22)$ балів до $(75,72 \pm 1,22)$ балів, $p \leq 0,05$ (на 51,0 %), що вказувало на зменшення депресивних і тривожних переживань, психічного неблагополуччя. У процесі лікування у хворих 2-ої групи порівняння спостерігалось суттєве підвищення рівня МН – від $(49,19 \pm 2,67)$ балів до $(85,82 \pm 1,67)$ балів, $p \leq 0,05$ (на 75,0 %), що свідчило про покращення настрою, зменшення депресії, тривоги, метаболічних розладів, збільшення показника позитивних емоцій. Ефективність додавання комбінації препаратів α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон), та синбіотика (Лактімак Форте) на тлі прийому ПЛ, підтверджувалася більш суттєвим збільшенням показника МН у хворих 3-ої групи від $(48,04 \pm 1,53)$ балів до $(94,59 \pm 2,53)$ балів, $p \leq 0,05$ (на 97,0 %).

Порівнюючи отримані дані, можна зробити висновок, що у процесі лікування збільшувались показники ЯЖ за шкалами психічного компоненту пацієнтів із коморбідністю Гт із ХП з додаванням до ПЛ препарату α -ліпоевої кислоти (Діаліпон), та синбіотика (Лактімак Форте) 25,4 % ($p<0,05$) у порівнянні з ПЛ. Рівень РН на відміну від хворих, які отримували тільки ПЛ та ПЛ процесі лікування з додаванням ліпоевої кислоти (Діаліпон) збільшився тільки на – 13,3 % ($p<0,05$) відповідно. Отже, в пацієнтів 3 групи спостерігалася найкраща динаміка зростання показників якості життя, в порівнянні з іншими групами, що підтверджує ефективність корекції метаболічних порушень.

Наступним етапом досліджень було порівняння ЯЖ у групі з ХП і Гт до (табл. 5.23) та після (табл. 5.24) лікування.

Таблиця 5.23 – Порівняльний аналіз ЯЖ пацієнтів із коморбідним перебігом Гт і ХП за опитувальником GSRS до лікування

Параметр шкал ЯЖ опитувальника GSRS	Група порівняння		
	1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Абдомінальний біль	6,13 ± 1,23 ($p_{1-2}>0,1$)	6,37 ± 3,48* ($p_{3-2}>0,1$)	6,22 ± 7,18** ($p_{1-3}>0,1$)
Рефлюкс-синдром	5,47 ± 2,61 ($p_{1-2}>0,1$)	5,16 ± 2,16* ($p_{3-2}>0,1$)	5,31 ± 3,68** ($p_{1-3}>0,1$)
Закреп	5,96 ± 1,28 ($p_{1-2}>0,1$)	6,27 ± 0,27* ($p_{3-2}>0,1$)	6,13 ± 3,14** ($p_{1-3}>0,1$)
Діарея	2,97 ± 1,16 ($p_{1-2}>0,1$)	3,21 ± 3,41* ($p_{3-2}>0,1$)	2,86 ± 6,39** ($p_{1-3}>0,1$)
Диспепсія	4,73 ± 3,37 ($p_{1-2}>0,1$)	4,18 ± 1,16* ($p_{3-2}>0,1$)	4,15 ± 2,29** ($p_{1-3}>0,1$)
Середній бал ЯЖ-ШКТ	5,05 ± 3,15 ($p_{1-2}>0,1$)	5,10 ± 2,20* ($p_{3-2}>0,1$)	4,87 ± 5,21** ($p_{1-3}>0,1$)
Сумарний бал ЯЖ-ШКТ	25,26 ± 2,13 ($p_{1-2}>0,1$)	25,39 ± 4,30* ($p_{3-2}>0,1$)	24,37 ± 4,11** ($p_{1-3}>0,1$)

Примітка. Вірогідність різниці стосовно норми: * – при $P<0,05$, ** – $P<0,01$; p_{1-2} – достовірна відмінність показників 2-гої групи стосовно 1-шої, p_{1-3} – 3-ої групи стосовно 1-ої, p_{3-2} – 3-ої групи стосовно 2-ої.

Таблиця 5.24 – Порівняльний аналіз ЯЖ пацієнтів із коморбідним перебігом Гт і ХП за опитувальником GSRS після лікування

Параметр шкал ЯЖ опитувальника GSRS	Група порівняння		
	1 група (n=38)	2 група (n=42)	3 група (n=44)
Абдомінальний біль	1,74 ± 2,30	1,53 ± 1,30*	1,44 ± 3,18**
Рефлюкс-синдром	2,03 ± 2,36	1,91 ± 2,16*	1,37 ± 2,10**
Закреп	2,12 ± 1,56	1,88 ± 2,20*	1,16 ± 2,12**
Діарея	1,97 ± 2,18	1,14 ± 1,29*	0,84 ± 3,39**
Диспепсія	1,65 ± 1,32	1,27 ± 3,14*	1,03 ± 1,26**
Середній бал ЯЖ-ШКТ	1,91 ± 2,03	1,55 ± 2,38*	1,17 ± 1,57**
Сумарний бал ЯЖ-ШКТ	9,51 ± 1,27	7,73 ± 2,13*	5,84 ± 2,86**
Примітка. * – вірогідність різниці показників (p ₁₋₂ <0,05); ** – вірогідність різниці показників (p ₂₋₃ <0,05).			

Абдомінальний біль у хворих 1-ої групи порівняння до лікування ((6,13 ± 1,23) балів) зменшився до (1,74 ± 2,30) балів, p<0,05 (на 252,3 %). Після проведеного лікування абдомінального болю з додаванням до ПЛ препарату α-ліпоєвої кислоти (Діаліпон), значно зменшувався у хворих 2-ої групи – від (6,37 ± 3,48) балів до (1,53 ± 1,30) балів, p<0,05 (на 316,3 %). У той же час, зменшення рівня абдомінального болю спостерігалось у хворих 3-ої групи суттєвіше від інших двох груп (6,22 ± 7,18) балів до (1,44 ± 3,18) балів, p<0,05 (на 332,0 %), що вказувало на ефективність лікування з додаванням комбінації препаратів α-ліпоєвої кислоти (Діаліпон) та синбіотика (Лактімак Форте) до ПЛ.

Рефлюкс-синдром у пацієнтів 1 групи до проведеного лікування ((5,47 ± 2,61) балів) зменшився до (2,03 ± 2,36) балів, p<0,05 (на 169,5 %). Натомість після лікування рефлюкс-синдрому спостерігалось його зменшення у хворих 2-ої групи – від (5,16 ± 2,16) балів до (1,91 ± 2,16) балів, p<0,05 (на 170,2 %). У той же час, найбільш суттєве зменшення рефлюкс-синдрому було зафіксовано у пацієнтів 3 групи – від (5,31 ± 3,68) балів до

(1,37 ± 2,10) балів, $p < 0,05$ (на 288,0 %), що підтверджує ефективність лікування.

Закреп зменшився у всіх трьох груп після лікування, зокрема у хворих 1-ої групи порівняння до лікування ((5,96 ± 1,28) балів) зменшився до (2,12 ± 1,56) балів, $p < 0,05$ (на 181,1 %). У 2 групі спостерігалось більш суттєве зниження даного показника від (6,27 ± 0,27) балів до (1,88 ± 2,20) балів, $p < 0,05$ (на 234,0 %). Що стосується 3 групи, то там виявлена найбільш сприятлива динаміка стабілізації даного показника від (6,13 ± 3,14) балів до (1,16 ± 2,12) балів, $p < 0,05$ (на 428,4 %), що вказувало на позитивний вплив лікування з додаванням комбінації препаратів α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон), та синбіотика (Лактімак Форте) до ПЛ.

Діарея у хворих 1 групи зменшилась з (2,97 ± 1,16) балів до (1,97 ± 2,18) балів, $p < 0,05$ (на 51,0 %). У 2 групі зафіксовано таку зміну показників – від (3,21 ± 3,41) балів до (1,14 ± 1,29) балів, $p < 0,05$ (на 182,0 %). Даний результат вказує на значне покращення стану у пацієнтів, які приймали препарати α -ліпоєвої кислоти. Проте, дещо кращим був результат у 3 групі, зокрема відбулось зниження показника діареї з (2,86 ± 6,39) балів до (0,84 ± 3,39) балів, $p < 0,05$ (на 241,0 %), що підтверджувало ефективність комбінованої терапії.

Диспепсія суттєво знизилась у всіх груп пацієнтів. Зокрема, у хворих 1-ої групи порівняння до лікування показник становив (4,73 ± 3,37) балів, а після терапії знизився до (1,65 ± 1,32) балів, $p < 0,05$ (на 187,0 %). У другій групі показник знизився – від (4,18 ± 1,16) балів до (1,27 ± 3,14) балів, $p < 0,05$ (на 229,1 %). Натомість у пацієнтів 3 групи було зафіксовано зниження показника від (4,15 ± 2,29) балів до (1,03 ± 1,26) балів, $p < 0,05$ (на 303,0 %). Отже, рівень диспепсії знизився у всіх груп пацієнтів, найкраща динаміка спостерігалась у хворих 3 групи.

Отримані дані можуть бути проілюстровані наступним клінічним прикладом.

Приклад № 1.

Хвора Т. (№ амб. карти 11243), 47 років, 9 років тому був діагностований гіпотиреоїдний стан, 11 років тому був встановлений діагноз хронічного панкреатиту. Скарги: хвора скаржитья на слабкість, сонливість, інколи відмічає "повзання мурашок" та оніміння кінцівок, часті головні болі під час яких бувають запаморочення, надмірну сухість та лущення шкіри, біль в епігастральній ділянці інтенсивний, яка посилюється після вживання жирної, смаженої, гострої, копченої їжі, відсутність апетиту, здуття живота, зниження апетиту.

При фізикальному обстеженні виявлено: пацієнтка перебуває в активному положенні, стан задовільний. При огляді: гіперкератоз епідермісу на ліктях, блідість шкіри, набряк повік, язик обкладений білим нальотом, ЧД 17 за хв, гіпотрофія проксимальних м'язів верхніх кінцівок. При пальпації живіт м'який, болісний у точках Шоффара, зоні проекції всієї ПЗ. При пальпації щитоподібної залози – не збільшена.

Показники до лікування:

Біохімічний аналіз крові: фекальна α -еластаза – 156,8 мкг/г, панкреатична α -амілаза – 49,24 Од/л, трипсин – 4,12 мкмоль/мл·хв, фосфоліпаза А – 1,39 од/мл, ліпаза – 1,28 нмоль/с·л. ЗХ – 4,19 ммоль/л, ТГ – 2,61 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,29 ммоль/л, ЛПНЩ – 2,93 ммоль/л, ЛПДНЩ – 0,95 ммоль/л, АТПО 617 МЕ/мл, ТТГ 6,14 мк МЕ/мл, Т4віл – 7,88 пмоль/л.

УЗД щитоподібної залози: щитоподібна залоза не деформована, візуалізація її повна, розміщена типово, контури залози чіткі, нерівні, ехогенність нерівномірно знижена. Права доля: 5,7 см³, ліва доля: 6,7 см³. Сумарний об'єм: 12,4 см³ (норма 12,0 ± 1,92 см³). Структура неоднорідна за рахунок дрібновогнещевих фіброзних включень. Об'ємні утвори в щитоподібній залозі не візуалізуються. Васкуляризація щитоподібної залози посилена.

УЗД органів черевної порожнини: печінка звичайних розмірів і структури; підшлункова залоза збільшена, неоднорідна, звичайної форми, контур нечіткий, нерівний, ехогенність знижена, розмір головки в межах 32 мм, тіло

– 19 мм, хвіст – 34 мм, діаметр протоки – 3 мм, досить щільна паренхіма.

Копрограма – колір коричневий, вид – кашцеподібний, нейтральний жир – у великій кількості (+++), поза- та внутрішньоклітинний крохмаль – у значній кількості (+++), неперетравлені м'язові волокна – (+++), наявність клітковини, слизу, лейкоцитів. Мікробіологічне дослідження фекалій – *Bifidobacterium bifidum* – $5,19 \times 10^6$, *Lactobacillus* – $5,17 \times 10^6$, *E.coli* загальне число – $6,12 \times 10^7$, *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями – $8,27 \times 10^6$, *Staphylococcus aureus* – $3,28 \times 10^3$, *Candida albicans* – $5,33 \times 10^4$, гемолітичні мікроорганізми – $4,84 \times 10^2$, УПМ (палички, коки) – $2,19 \times 10^5$.

При імунологічному обстеженні: вміст у сироватці крові $\text{TNF}\alpha$ – 88,27 пг/мл, $\text{IL-1}\beta$ – 37,72 пг/мл, IL-2 – 59,63 пг/мл, IL-4 – 33,16 пг/мл, IL-6 – 27,58 пг/мл. Індeksi співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінов: $\text{TNF}\alpha/\text{IL-4}$ – 2,66, $\text{IL-1}\beta/\text{IL-4}$ – 1,25, $\text{IL-2}/\text{IL-4}$ – 1,92, $\text{IL-6}/\text{IL-4}$ – 0,91. Продукція цитокінів: $\text{IL-1}\beta$ спонтанна – 145,18 пг/мл, $\text{IL-1}\beta$ стимульована – 231,85 пг/мл, $\text{TNF}\alpha$ спонтанна – 201,56 пг/мл, $\text{TNF}\alpha$ стимульована – 336,48 пг/мл. Концентрація СМ у сироватці крові 2,68 г/л.

Клінічний діагноз: Аутоімунний тиреоїдит. Гіпотиреоз, середнього ступеня важкості, стадія медикаментозної компенсації. Хронічний панкреатит з помірним порушенням зовнішньої секреторної функції підшлункової залози, стадія загострення.

Призначено лікування: левотироксин (еутирокс) 50 мкг 1т вранці, за 40 хвилин до сніданку, ферментний препарат чистого панкреатину (креон) 10000 під час або одразу після вживання їжі перорально 2 рази на день протягом 14 днів, інгібітор протонної помпи (золопент) 40 мг 1т вранці 1 раз на добу перорально протягом 14 днів, спазмолітик (мебеверин) та/або прокінетик (мотиліум) 10 мг 2 рази на добу перорально протягом 14 днів. Діаліпон у дозі 300 мг по 1 капсулі на добу перорально протягом 14 днів, Лактімак форте по 1 капсулі 1 раз на добу перорально протягом 14 днів.

Повторний огляд пацієнтки після лікування: пацієнтка в активному положенні, стан задовільний, скарг не пред'являє. При пальпації живіт

м'який, помірно болісний у точці Дежардена. При пальпації щитоподібної залози – не збільшена.

УЗД дослідження щитоподібної залози: не деформована, візуалізація її повна, розміщена типово, контур чіткий, рівний, ехогенність зменшена, структурно однорідна. Васкуляризація щитоподібної залози в межах норми, в вузлах по периферії.

УЗД дослідження органів черевної порожнини: печінка нормальної структури й звичайних розмірів, жовчний міхур овальної форми 52,8x26.7 мм, стінка жовчного міхура візуалізується з чітким рівним контуром товщиною до 2,3 мм, вміст анлуногенний, однорідний, внутрішньопечінкові жовчні протоки не змінені, візуалізація холедоуху без особливостей на всьому протязі, до 3-4 мм в діаметрі. Портальна вена 1,4 см. Підшлункова залоза не збільшена, визначається підвищена ехогенність.

Лабораторне обстеження: фекальна α -еластаза – 254,82 мкг/г, панкреатична α -амілаза – 49,96 Од/л, трипсин – 3,63 мкмоль/мл·хв, фосфоліпаза А – 0,98 од/мл, ліпаза – 1,13 нмоль/с·л. Імунореактивний інсулін – 31,6 мкОд/мл, глікозильований гемоглобін – 5,36 %. ЗХ – 3,61 ммоль/л, ТГ – 1,98 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,57 ммоль/л, ЛПНЩ – 1,89 ммоль/л, ЛПДНЩ – 0,74 ммоль/л, КА – 1,98 од., АТПО – 124 МЕ/мл, ТТГ – 3,02 мк МЕ/мл, Т4віл – 13,1 пмоль/л.

Копрограма – колір коричневий, оформлений, нейтральний жир – відсутній, поза- та внутрішньоклітинний крохмаль – відсутній, неперетравлені м'язові волокна – у невеликій кількості (+), клітковина, слиз, лейкоцитів, еритроцити – відсутні. Мікробіологічне дослідження фекалій – *Bifidobacterium bifidum* – $6,6 \times 10^9$, *Lactobacillus* – $6,8 \times 10^8$, *E.coli* загальне число – $7,11 \times 10^8$, *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями – $8,02 \times 10^5$, *Staphylococcus aureus* – 0, *Candida albicans* – 0, гемолітичні мікроорганізми – 0, УПМ (палички, коки) – 0.

При імунологічному обстеженні: вміст у сироватці крові TNF α – 48,27 пг/мл, IL-1 β – 29,72 пг/мл, IL-2 – 34,63 пг/мл, IL-4 – 52,16 пг/мл, IL-6 – 29,58 пг/мл. Індeksi співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінов:

TNF α /IL-4 – 1,12, IL-1 β /IL-4 – 0,87, IL-2/IL-4 – 0,97, IL-6/IL-4 – 0,83. Продукція цитокінів: IL-1 β спонтанна – 62,18 пг/мл, IL-1 β стимульована – 107,85 пг/мл, TNF α спонтанна – 84,52 пг/мл, TNF α стимульована – 159,42 пг/мл. Концентрація СМ у сироватці крові 0,89 г/л.

Параметри шкал фізичного компоненту загальної ЯЖ (ЗЯЖ) за опитувальником SF-36: PF – 92,5; RP – 90,53; BP – 86,54; GH – 92,9.

Параметри шкал психічного компоненту загальної ЯЖ за опитувальником SF-36: VT – 85,4; SF – 88,52; RE – 85,9; MH – 89, 48.

Параметри ЯЖ за опитувальником GSRS: абдомінальний біль 0,87; рефлюкс-синдром – 1,2; закріп – 0,6; діарея – 0,45; диспепсія – 0,55.

Висновок. Клінічний приклад демонструє ефективність додаткового включення комбінації препарату α -ліпоєвої кислоти Діаліпон та засобу симбіотичного складу Лактімак Форте за запропонованою схемою, що сприяло достовірному прискоренню клінічного одужання пацієнтів із відновлення екскреторної функції ПЗ і покращенням інкреторної функції ПЗ, а також гормонального статусу ЩЗ.

Наводимо результати розділу 5 щодо ефективності застосування запропонованих програм комплексного лікування та їх обговорення:

Додаткове включення препарату α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) до ПЛ покращило корекцію синдрому абдомінального болю в 1,2 раза (21,0 %), метеоризму – в 1,2 раза (18,0 %), загальної слабкості – в 1,2 раза (22,0 %), денної сонливості – в 1,2 раза (23,0 %) стосовно результатів ПЛ, $p < 0,05$.

Застосування препарату α -ліпоєвої кислоти як доповнення ПЛ призвело до зменшення екзокринної недостатності за вмістом фекальної α -еластази в 1,0 разів (6,3 %), зменшило активацію ферментів запалення (панкреатичної α -амілази – в 1,0 разів (3,0 %), трипсина – в 1,2 раза (17,0 %), $p > 0,01$), призвело до покращення ендокринної функції ПЗ (за параметром імунореактивного інсуліна – в 1,0 разів (3,3 %), глікозильованого гемоглобіна – в 1,0 разів (3,0 %), $p < 0,05$, зменшило атеросклеротичні розлади ліпідного обміну (знизило ЗХ в 1,2 раза (15,4 %), ТГ – в 1,1 раза (12,0 %), а також більш

ефективно вплинуло на ознаки дисбіозу товстої кишки (збільшило *Bifidobacterium bifidum* – в 20,4 рази, *Lactobacillus* – в 17 разів, зменшило загальне число *E.coli* – в 1,5 рази ($p < 0,05$)), а також краще зменшило активацію цитокінового викиду ($\text{TNF}\alpha$ – в 1,0 разів (7,3 %), $\text{IL-1}\beta$ – в 1,0 разів (8,1 %), IL-2 – в 1,0 разів (2,0 %), $p < 0,01$, IL-4 – в 1,0 разів (2,0 %), $p < 0,05$, IL-6 – в 1,0 разів (3,0 %), $p < 0,01$) та ендотоксикозу (вміст СМ – в 1,4 рази (37,2 %), $p < 0,01$).

Отже, застосування препарату α -ліпоєвої кислоти у ПЛ сприяло достовірному покращенню клінічних симптомів, розладів функціонального стану ПЗ, зниженню активності запалення за станом ферментів ПЗ і цитокінових маркерів, зниженню ендотоксикозу, дисліпідних порушень та дисбіозу товстої кишки. Це призвело до більш значного покращення параметрів якості життя пацієнтів з коморбідністю ГТ і ХП стосовно результативності ПЛ: за опитувальником SF-36 – до більш значного покращення фізичного функціонування – в 1,0 разів (7,3 %), рольового фізичного функціонування – в 1,0 разів (4,1 %), життєвої активності – в 1,1 рази (12,0 %), соціальної активності – в 1,0 разів (8,0 %), $p < 0,05$, за опитувальником GSRS – показники більш значно покращилися (абдомінальний біль – в 1,1 рази (14,0 %), рефлюкс-синдром – в 1,1 рази (6,2 %), закріп – в 1,1 рази (13,0 %), діарея – в 1,7 рази (73,0 %), диспепсія – в 1,3 рази (30,0 %), $p < 0,05$, сумарний бал ЯЖ-ШКТ – в 1,2 рази (23,0 %).

Довели, що додаткове включення до плану ПЛ хворих з ГТ, сполученим з ХП, препарату α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) та засобу симбіотичного складу Лактімак Форте за запропонованою методикою сприяло зменшенню абдомінального болю – в 1,5 рази (53,0 %), метеоризму – в 1,4 рази (39,3 %), загальної слабкості – в 1,5 рази (54,2 %), денної сонливості – в 2,2 рази стосовно аналогічних результатів комплексу ПЛ із додатковим включенням лише препарату α -ліпоєвої кислоти, що сприяло прискоренню клінічного одужання пацієнтів ($p < 0,05$).

Крім того, лікування із застосуванням препарату α -ліпоевої кислоти Діаліпон та симбіотику Лактімак Форте сприяло кращій корекції показників екзокринної функції ПЗ до рівня нормалізації (фекальна α -еластази – в 1,3 раза (27,0 %), корекції прозапального викиду ферментів ПЗ в кров (більш значне зниження панкреатичної α -амілази – в 1,1 раза (10,2 %), трипсина – в 1,3 раза (32,0 %), $p < 0,01$, та ендокринної функції ПЗ (зниження імунореактивного інсуліна – в 1,1 раза (13,0 %), глікозильованого гемоглобіна – в 1,1 раза (9,4 %), $p < 0,05$), більш ефективної корекції ліпідного обміну (зменшення ЗХ в – 1,2 раза (21,0 %), ТГ – в 1,3 раза (30,0 %), порушень мікробіоценозу товстої кишки (більш значне збільшення *Bifidobacterium bifidum* – в 107 разів, *Lactobacillus* – в 175 разів, зменшення загального числа *E.coli* – в 16 разів ($p < 0,001$), а також зниження вмістів цитокінів та ендотоксинів як біомаркерів запалення та оксидативного стресу (TNF α – в 1,3 раза (29,0 %), IL-1 β - в 1,2 раза (22,0 %), IL-2 – в 1,3 раза (31,0 %), IL-4 – в 1,1 раза (7,0 %), IL-6 – в 1,0 разів, вміст СМ – в 1,7 раза (69,0 %), $p < 0,05$).

Вищенаведені ефекти дії комбінації препарату α -ліпоевої кислоти (Діаліпон) і симбіотика (Лактімак Форте) як доповнення до ПЛ призвело до покращення параметрів якості життя пацієнтів із поєднанням Гт і ХП за опитувальником SF-36 – покращення фізичного функціонування – в 1,1 раза (14,0 %), рольового фізичного функціонування – в 1,2 раза (15,0 %), життєвої активності – в 1,2 раза (24,0 %), соціальної активності – в 1,2 раза (17,0 %), а також за опитувальником GSRS – зменшення абдомінального болю – в 1,2 раза (21,0 %), рефлюкс-синдрому – в 1,5 раза (48,2 %), закрепи – в 1,8 раза (83,0 %), діареї – в 2,4 раза, диспепсії – в 1,6 раза ($p < 0,05$), сумарний бал ЯЖ-ШКТ збільшився в 1,3 раза (32,3 %) ($p < 0,05$).

Результати, описані в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора [26, 29, 30].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і науково-практичне вирішення завдання – оптимізація комплексного лікування гіпотиреозу у поєднанні із хронічним панкреатитом на підставі встановлення клініко-патогенетичних особливостей коморбідного перебігу даних захворювань:

1. Встановлено наступні особливості клінічного перебігу коморбідності ГТ з ХП стосовно пацієнтів з ізольованим ХП (вища інтенсивність болю – на 13,6 %, менше нападаподібного болю – на 16,1 %, менша дієвість спазмолітиків і ферментів – на 12,5 %, а добового голодування – на 9,7 %, диспепсичний синдром із наступними особливостями (на 10,9 % більше зниження апетиту, на 28,1 % – закріпів, на 24,5 % – печії, метеоризму – на 15, %, нудоти – на 9,3 %), значне зниження працездатності – на 18,8 %, збільшення загальної втоми – на 15,2 %, денної сонливості – на 16,7 % ($p < 0,05$).

2. При коморбідності ГТ і ХП констатовано наявність більш тяжкого ураження ПЗ, ніж при ізольованому ХП (екзокринну недостатність ПЗ на рівні тяжкого ступеня за вмістом фекальної α -еластази ($94,63 \pm 4,19$) мкг/г стосовно середньо-легкого ступеня ($150,21 \pm 3,45$) мкг/г відповідно), а також за вищим рівнем сумарного балу копрограми ($(12,58 \pm 0,18)$ бала проти $(7,43 \pm 0,22)$ бала), за сумарним бальним УЗ-показником ($(6,7 \pm 0,7)$ бала проти $(4,6 \pm 0,7)$ бала відповідно, $p < 0,05$).

3. Наявність ГТ у хворих на ХП у порівнянні із такими з ізольованим ХП суттєво посилювала прозапальну активацію ПЗ із незначним, але достовірним відхиленням ферментів ПЗ у кров (за вищими вмістами у крові трипсину – в 1,31 раза, фосфоліпази А – в 1,22 раза та ліпази – на 29,0 % стосовно параметрів при ізольованому ХП), із вищим рівнем ендотоксикозу (за вмістом середніх молекул на 41,0 %, $p < 0,001$), із вищими вмістами прозапальних цитокінів (TNF α – на 28,0 %, IL-1 β – на 24,4 %, IL-2 – на

27,3 %, однак нижчі вмісти протизапального ІЛ-4 – на 28,0 % і прозапального ІЛ-6 – на 22,0 %), із атеросклеротичними розладами ліпідного обміну (вищі вмісти ЗХ у 1,2 раза, ТГ – в 1,3 раза, ЛПДНЩ – на 11,0 %, КА – на 31,0 %, зниження показника ЛПВЩ – на 19,6 %, ($p < 0,05$). Активація цитокінів при коморбідності Гт і ХП відбувалась менш значимо, із виснаженням захисних резервів стосовно ізольованого ХП. Цитокіновий дисбаланс, ендотоксикоз та атеросклеротичний ліпідний дисбаланс можна розглядати як можливі механізми функціональної недостатності органів – ЩЗ і ПЗ.

4. Констатовано наявність більш виражених дисбіотичних змін товстої кишки при коморбідності Гт з ХП стосовно ізольованого ХП: меншу у 8,9 раза кількість *Bifidobacterium bifidum*, у 10,7 раза – *Lactobacillus*, на 10,7 % – *E.coli*, більшу кількість *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями – у 8,5 раза, *Staphylococcus aureus* – в 15,4 раза, *Candida albicans* – у 8,4 раза, гемолітичних *E.coli* – у 2,4 раза, умовнопатогенних паличок і коків – у 11,6 раза ($p < 0,05$).

6. Підвищення вмісту ТТГ і зниження Т4 при коморбідності Гт з ХП призводила до посилення екскреторної недостатності ПЗ (за виявленням достовірних кореляційних зв'язків ($p < 0,05$) між ТТГ і фекальною α -еластазою ($r = -0,619$), між Т4 і фекальною α -еластазою ($r = 0,650$), а також між ТТГ і сумарним бальним показником копрограми ($r = 0,344$) і між Т4 і сумарним бальним показником копрограми ($r = -0,676$), а також до негативного впливу на ендокринну функцію ПЗ (за виявленням достовірних зв'язків між ТТГ і глікозильованим гемоглобіном ($r = 0,657$), Т4 і глікозильованим гемоглобіном ($r = -0,401$), а також між ТТГ і імунореактивним інсуліном ($r = -0,407$), між Т4 та імунореактивним інсуліном ($r = 0,594$), що довело достовірну тенденцію при Гт на тлі ХП до формування інсулінорезистентності та ЦД 2 типу.

7. Встановлено достовірно нижчий рівень якості життя пацієнтів із коморбідним перебігом Гт і ХП стосовно такої при ізольованому ХП за опитувальником SF-36 за сумарним психічним компонентом на 29,5 % і за

фізичним – на 45,3 % ($p < 0,05$), а також за сумарним балом шкал міжнародного опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS – на 20,28 % ($p < 0,05$) із більшою значимістю різниць шкал синдромів закрепку та рефлюксу.

8. Доведено доцільність додаткового застосування препарату α -ліпоєвої кислоти до протокольного лікування, оскільки сприяло достовірному покращенню клінічних симптомів (зниження абдомінального болю на 21,0 %, метеоризму – на 18,0 %, загальної слабкості – на 22,0 %, денної сонливості – на 23,0 %), зменшенню екзокринної недостатності ПЗ за збільшенням фекальної α -еластази на 6,3 %, зниженню активності запалення за станом ферментів ПЗ (панкреатичної α -амілази – на 3,0 %, трипсина – на 17,0 %), і цитокінових маркерів (TNF α – на 7,3 %, IL-1 β – на 8,1 %, IL-6 – на 3,0 %, $p < 0,01$), зниженню ендотоксикозу (зменшення вмісту СМ – на 37,2 %), дисліпідних порушень (зниження ЗХ на 15,4 %, ТГ – на 12,0 %), кращій корекції дисбіозу товстої кишки (збільшення *Bifidobacterium bifidum* – в 20,4 рази, *Lactobacillus* – в 17,0 разів, зменшення загального числа *E.coli* – в 1,5 рази, $p < 0,05$), що призвело до більш значного покращення параметрів якості життя пацієнтів з коморбідністю Гт і ХП стосовно результативності ПЛ (за фізичним і психічним компонентом опитувальника SF-36 відповідно на 7,85 % і 10,4 %, за сумарним балом опитувальника GSRS – на 23,0 %, $p < 0,05$).

9. Встановлено вищий рівень ефективності додаткового включення засобу симбіотичного складу (Лактімак Форте) до програми лікування пацієнтів із коморбідністю Гт із ХП, а саме до ПЛ+препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) за кращою дієвістю на клінічний перебіг (зменшення абдомінального болю на 53,0 %, метеоризму – на 39,3 %, загальної слабкості – на 54,2 %, денної сонливості – в 2,2 рази стосовно аналогічних результатів комплексу ПЛ із додатковим включенням лише препарату α -ліпоєвої кислоти), за кращою корекцією показників екзокринної функції ПЗ до рівня нормалізації (збільшення фекальної α -еластази на 27,0 %), прозапального

викиду ферментів ПЗ в кров (більш значне зниження панкреатичної α -амілази – на 10,2 %, трипсина – на 32,0 %), ендокринної функції ПЗ (зниження імунореактивного інсуліна – на 13,0 %, глікозильованого гемоглобіна – на 9,4 %, ліпідного обміну (зменшення ЗХ на 21,0 %, ТГ – на 30,0 %, порушень мікробіоценозу товстої кишки (більш значне збільшення *Bifidobacterium bifidum* – в 107 разів, *Lactobacillus* – в 175 разів, зменшення загального числа *E.coli* – в 16 разів ($p < 0,001$), а також зниження вмістів цитокінів та ендотоксинів як біомаркерів запалення та оксидативного стресу (TNF α – на 29,0 %, IL-1 β – на 22,0 %, IL-2 – на 31,0 %, IL-4 – на 7,0 %, вмісту СМ – на 69,0 %, $p < 0,05$), що призвело вищого рівня покращення якості життя за фізичним (на 17,5 %) і психічним компонентом (на 12,4 %) опитувальника SF-36, а також сумарним балом опитувальника GSRS – на 32,30 %, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою більш якісної оцінки стану і динаміки лікування пацієнтів із поєднанням Гт і ХП рекомендовано включення до плану діагностики і після лікування визначення параметрів функціонального стану ПЗ, показників мікробіоценозу товстої кишки, цитокінового і ліпідного профілів, а також проведення тестування за міжнародними шкалами ЯЖ SF-36 і GSRS.

2. Рекомендовано додатково до комплексного ПЛ пацієнтів із Гт у поєднанні з ХП, що включає левотироксин згідно із гормональною недостатністю ЩЗ, дієту, ферментний препарат чистого панкреатину згідно із рівнем екзокринної недостатності ПЗ, за вимогою – інгібітор протонної помпи, спазмолітик та/або прокінетик, призначати препарат α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) у дозі 300 мг по 1 капсулі на добу протягом 14 днів з метою покращення посилення ефективності корекції клінічних симптомів, функціональної недостатності ПЗ, зменшення запалення, покращення ліпідного статусу, покращення ЯЖ.

3. Для підсилення ефективності наведеного вище комплексного лікування пацієнтів із коморбідністю Гт і ХП із включенням до ПЛ і препарату α -ліпоєвої кислоти (Діаліпон) у дозі 300 мг по 1 капсулі на добу протягом 14 днів рекомендовано підсилення засобом синбіотичної дії (Лактімак Форте) по 1 капсулі 1 раз на добу 14 днів з метою нормалізації дисбіозу товстої кишки, зменшення нутритивних розладів і покращення ЯЖ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабінець, Л. С. (2019). Ведення хворих на гострий і хронічний панкреатит у практиці сімейного лікаря. *Сімейна медицина*, 4(84), 6-8. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.4.2019.184333>
2. Бабінець, Л., & Кицай, К. (2023). Порівняльний аналіз структурно-функціонального стану підшлункової залози у пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі метаболічного синдрому. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (2), 30-34. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2023.281214>
3. Бабінець, Л. С., (2020) Оцінка стану мікробіоценозу товстої кишки при хронічному обструктивному захворюванні легень у коморбідності з хронічним панкреатитом. *Infusion & Chemotherapy*, (1), 24-29. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-1-24-29>
4. Бабінець, Л. С., & Галабіцька, І. М. (2023). Можливості інформаційної системи прогнозування при оцінці клініко-інструментальних симптомів хронічного панкреатиту за умов коморбідності. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*, (2 (68)), 169-175. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.68.28>
5. Боднар П.М. & Петро М. Боднар. (2017) *Ендокринологія: підручник*, 4 Вінниця: Нова Книга, 328
6. Вацеба, Т. С., & Скрипник, Н. В. (2013). Спосіб оптимізації лікування гіпотиреозу в умовах йодної недостатності шляхом впливу на інсулінорезистентність. *Ліки України*, (8), 62-66. http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2013_8_12
7. Власенко, М.В. (2021). Книга *Лабораторна діагностика, діагностичні тести в ендокринології*. Вид-во «Медкнига», 120 с.
8. Гук-Лешневська, З. О., & Заремба, Є. Х. (2018). Патоморфологічні особливості підшлункової залози у хворих на гострий інфаркт міокарда, 9.

[https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/42913/1/ПАЦІЄНТ-ОРИЄНТОВАНА %20ДОПОМОГА.pdf](https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/42913/1/ПАЦІЄНТ-ОРИЄНТОВАНА%20ДОПОМОГА.pdf)

9. Журавльова, Л. В., & Лопіна, Н. А. (2018). Використання альфаліпоєвої кислоти в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2-го типу та без нього. *Ендокринологія*, (23, № 1), 65-72. [https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/20158/1/ВИКОРИСТАННЯ %20АЛЬФА-.pdf](https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/20158/1/ВИКОРИСТАННЯ%20АЛЬФА-.pdf)

10. Камінський О.В. (2017) Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної та прищитоподібних залоз в умовах дії негативних чинників довкілля (видання третє, розширене). Харків: «Юрайт», 312

11. Катеренчук, І.П. (2020). Книга Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. Вид-во «Медкнига», 228 с.

12. Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину Рада Європи, Європейський Союз; Конвенція, Міжнародний документ від 25.01.2005 https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334#Text

13. Лаповець, Л.Є., Лебедь, Г.Б., Ястремська, О.О., Порохнавець, Л.Є., Андрушевська, О.Ю., Акімова, В.М., Залецький М.П., та ін. (2021). Клінічна лабораторна діагностика: підручник. Всеукр. спеціаліз. вид-во «Медицина», 472 с. <https://library.pdpu.edu.ua/images/2021/medbook/89.pdf>

14. Ляшук, П. М., et al. (2020). Деякі дискусійні питання проблеми гіпотиреозу. *Клінічна та експериментальна патологія*, 19(4), 102-106. <https://DOI:10.24061/1727>

15. Махніцька, І., & Бабінець, Л. (2023). Особливості клінічного перебігу та якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гастродуоденальними змінами. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (2), 45-49. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2023.282493>

16. Мігенько, Б., & Бабінець, Л. (2022). Ефективність кишкового лаважу для корекції запальних, про- та антиоксидантних процесів при веденні терапевтичного загострення хронічного панкреатиту. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (4), 43-46. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2022.274654>

17. Наказ від 10.09.2014 № 638 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хронічний панкреатит МОЗ України» <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0638282-14/ed20140910#Text>

18. Наказ від 12.07.2023 № 1266 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хронічний панкреатит МОЗ України» <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0638282-14#Text>

19. Паньків, В. І. (2020). Новые возможности фитотерапии гипотиреоза. *Международный эндокринологический журнал*, 16(2), 152-155. <https://DOI:10.22141/2224-0721.16.2.2020.201301>

20. Процюк, О. (2022). Діагностика та лікування первинного гіпотиреозу в закладах первинної медичної допомоги. *Сімейна медицина*, (1-2), 76-80. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1-2.2022.260508>

21. Раца, В.В., et al. (2021). Оцінка стану оксидантно-протиоксидантної системи та пероксидного окиснення ліпідів у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом. *Буковинський медичний вісник*, 25.3 (99): 97-101. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.15>

22. Раца, В. В., & Федів, О. І. Особливості фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові у пацієнтів з хронічним панкреатитом, поєднаним з гіпотиреозом. *Зміст Contents*, 233. <https://doi:10.26693/jmbs06.05.233>

23. Рикова, О. В. (2019). Тиреотропний гормон: важливі фактори впливу, які потрібно врахувати. Частина 2. *International Journal of*

Endocrinology/Miznarodnij Endokrinologicnij Zurnal, 15(8).
<https://DOI:10.22141/2224-0721.15.8.2019.191688>

24. Сабат З. І., & Бабінець Л. С. (2021) Можливості вивчення вегетативного статусу при хронічному панкреатиті в амбулаторній практиці і науці. Здобутки клінічної і експериментальної медицини № 1. 17-22
<https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i1.11989>

25. Salamadze, O., & Babinets, L. (2023). Lipid and hormonal disorders correlation at patients with hypothyroidism. 84-го Всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя» (з міжнародною участю) присвяченого 93-й річниці Донецького національного медичного університету та 93-й річниці студентського наукового товариства імені професора М.Д. Довгялло, О. Salamadze & L. Babinets (с. 11–12), Лиман, Україна.

26. Саламадзе, О. & Бабінець, Л. Ефективність комплексної терапії на функціональний стан підшлункової та щитоподібної залоз при гіпотиреозі у поєднанні з хронічним панкреатитом. Підсумкової LXVI науково-практичної конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”. О. Саламадзе & Л. Бабінець (с. 29–30). Тернопіль: ТДМУ, 2023.

27. Саламадзе, О. О., Бабінець, Л. С. (2022). Кореляційні взаємовпливи дисліпідних і дисгормональних порушень у хворих на гіпотиреоз. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 159-162.
<https://doi:10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13510>

28. Саламадзе, О. О., Бабінець, Л. С. (2023). Оцінка якості життя пацієнтів із коморбідністю гіпотиреозу і хронічного панкреатиту. Сімейна Медицина. Європейські практики, (1), 57-59. <https://doi:10.30841/2786-720x.1.2023.277484>

29. Саламадзе, О. О., & Бабінець, Л. С. (2023). Порівняльний аналіз ефективності програм комплексної корекції мікробіоценозу товстої кишки пацієнтів із гіпотиреозом на тлі хронічного панкреатиту. Інфекційні хвороби, (2), 26-31. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2023.277484>

30. Саламадзе, О. О., Бабінець, Л. С. (2023). Аналіз дієвості комбінації препарату α -ліпоєвої кислоти і синбіотика у протокольній терапії гіпотиреозу у поєднанні з хронічним панкреатитом. Український терапевтичний журнал, (3), 32-36. <https://doi.org/10.30978/UTJ2023-3-32>

31. Свінціцький, А.С. (2019) Методи діагностики в клініці внутрішньої медицини: навчальний посібник. Видавництво: Медицина. 1088 с. https://www.academia.edu/40716875/Свінціцький_А_С_Методи_діагностики_в_клініці_внутрішньої_медицини_навчальний_посібник_K_VCB_Медицина_2_019_1008_c

32. Христич, Т. М., & Гонцарюк, Д. О. (2020). Хронічний панкреатит та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: патогенетичні особливості поєднання. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гематологія. Колопроктологія, (1), 22. https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Gastro_1_2020/Gastro_1_2020_str_22_25.pdf

33. Чекаліна, Н. (2023). Особливості тиреоїдного кровотоку за даними ультразвукової доплерографії при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози. Перспективи та інновації науки, 14 (32) [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1103-1110](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1103-1110)

34. Шідловський, О. В., Шідловський, В. О., Шеремет, М. І., Паньків, І. В., Кравців, В. В., Лазарук, О. В., Головатий, В. З. (2022). Патогенетичні механізми, клінічні ознаки і наслідки впливу аутоімунного тиреоїдиту на системи організму (огляд літератури) *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. – 18, (1), 70-77. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1147>

35. Шевченко, Н. О., & Бабінець, Л. С. (2021). Нові можливості корекції нутрієнтної недостатності у хворих на хронічний панкреатит середнього віку. Вісник морської медицини, (4 (93)), 65-75. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5837800>

36. Aakre, I., Tveito Evensen, L., Kjellefold, M., Dahl, L., Henjum, S., Alexander, J., Madsen, L., & Markhus, M. W. (2020). Iodine Status and Thyroid

Function in a Group of Seaweed Consumers in Norway. *Nutrients*, 12(11), 3483. <https://doi.org/10.3390/nu12113483>

37. Alarcon, G., Figueredo, V., & Tarkoff, J. (2021, November 1). Thyroid Disorders. *Pediatrics in Review*, 42(11), 604–618. <https://doi.org/10.1542/pir.2020-001420>

38. Alkhayyat, M., Saleh, M.A., Abureesh, M., Khoudari, G., Qapaja, T., Mansoor, E., Simons-Linares, C.R., Vargo, J., Stevens, T., Rubio-Tapia, A., & Chahal P.(2021). The Risk of Acute and Chronic Pancreatitis in Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 66(8):2691-2699. <https://doi:10.1007/s10620-020-06546-2>

39. Almandoz, J. P., & Gharib, H. (2012, March). Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management. *Medical Clinics of North America*, 96(2), 203–221. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.005>

40. Amouzegar, A., Dehghani, M., Abdi, H., Mehran, L., Masoumi, S., & Azizi F. (2022). Natural history of subclinical hypothyroidism and prognostic factors for the development of overt hypothyroidism: Tehran Thyroid Study (TTS). *J.Endocrinol Invest*. 45(12):2353-2364. <https://doi:10.1007/s40618-022-01876-6>

41. Ashcroft, Richard E. "The declaration of Helsinki." *The Oxford textbook of clinical research ethics* (2008): 141-148. <https://doi.org/10.1093/oso/9780195168655.003.0014>

42. Asvold, B. O., Vatten, L. J., & Bjørø, T. (2013). Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. *European journal of endocrinology*, 169(5), 613–620. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0459>

43. Babić Leko, M., Gunjača, I., Pleić, N., & Zemunik, T. (2021, June 17). Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6521. <https://doi.org/10.3390/ijms22126521>

44. Balaban, D. V., Enache, I., Ciochina, M., Popp, A., & Jinga, M. (2022). Pancreatic involvement in celiac disease. *World journal of gastroenterology*, 28(24), 2680–2688. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i24.2680>

45. Barkin, J.A., Barkin, J.S. (2020) Chronic Pancreatitis and Bone Disease. *J Clin Densitom.* 23 (2), 237-243. <https://doi:10.1016/j.jocd.2019.08.004>
46. Beigneux, A. P., Miyashita, K., Ploug, M., Blom, D. J., Ai, M., Linton, M. F., Khovidhunkit, W., Dufour, R., Garg, A., McMahon, M. A., Pullinger, C. R., Sandoval, N. P., Hu, X., Allan, C. M., Larsson, M., Machida, T., Murakami, M., Reue, K., Tontonoz, P., Goldberg, I. J., ... Young, S. G. (2017). Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. *The New England journal of medicine*, 376(17), 1647–1658. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611930>
47. Bekkering, G. E., Agoritsas, T., Lytvyn, L., Heen, A. F., Feller, M., Moutzouri, E., Abdulazeem, H., Aertgeerts, B., Beecher, D., Brito, J. P., Farhoumand, P. D., Singh Ospina, N., Rodondi, N., van Driel, M., Wallace, E., Snel, M., Okwen, P. M., Siemieniuk, R., Vandvik, P. O., Kuijpers, T., ... Vermandere, M. (2019). Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ (Clinical research ed.)*, 365, l2006. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2006>
48. Biondi, B., Cappola, A. R., & Cooper, D. S. (2019). Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*, 322(2), 153–160. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9052>
49. Benjamin, O., & Lappin, S. L. (2022). Chronic Pancreatitis. 2022 Jun 21. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat-Pearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482325/>
50. Beyer, G., Hoffmeister, A., Lorenz, P., Lynen, P., Lerch, M. M., & Mayerle, J. (2022). Clinical Practice Guideline—Acute and Chronic Pancreatitis. *Deutsches Arzteblatt international*, 119(29-30), 495–501. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0223>
51. Biondi, B., Cappola, A. R., & Cooper, D. S. (2019). Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*, 322(2), 153–160. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9052>

52. Biondi, B., & Cooper, D. S. (2019). Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine*, 66(1), 18–26. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02023-7>
53. Biondi, B., Kahaly, G. J., & Robertson, R. P. (2019). Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocrine reviews*, 40(3), 789–824. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>
54. Birjandi, B., Ramezani Tehrani, F., Amouzegar, A., Tohidi, M., Bidhendi Yarandi, R., & Azizi, F. (2021). The association between subclinical hypothyroidism and TPOAb positivity with infertility in a population-based study: Tehran thyroid study (TTS). *BMC endocrine disorders*, 21(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00773-y>
55. Böger, M., van Leeuwen, S. S., Lammerts van Bueren, A., & Dijkhuizen, L. (2019, November 20). Structural Identity of Galactooligosaccharide Molecules Selectively Utilized by Single Cultures of Probiotic Bacterial Strains. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(50), 13969–13977. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b05968>
56. Boutzios, G., Koukouloti, E., Goules, A. V., Kalliakmanis, I., Giovannopoulos, I., Vlachoyiannopoulos, P., Moutsopoulos, H. M., & Tzioufas, A. G. (2022). Hashimoto Thyroiditis, Anti-Parietal Cell Antibodies: Associations With Autoimmune Diseases and Malignancies. *Frontiers in endocrinology*, 13, 860880. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.860880>
57. Brancato, D., Biondi, B., Attardo, T. M., Fierro, A., Nizzoli, M., Vettor, R., Monaco, E., Romano, R., Ariete, V., Usai, C., Zagarrì, E., & Campanini, M. (2022). Management of Hypothyroidism in Internal Medicine: Patient Profile and Effects of an Educational Programme in the Cluster-Randomized FADOI TIAMO Study. *Frontiers in endocrinology*, 13, 839300. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.839300>
58. Cakina, S., Pek, E., Ozkavak, O., Kocyigit, D., & Beyazit, F. (2022). The role of paraoxonase and myeloperoxidase as oxidative stress markers in pregnant women with hypothyroidism. *Gynecological endocrinology : the official*

journal of the International Society of Gynecological Endocrinology, 38(10), 840–843. <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2114449>

59. Cañamares-Orbís, P., García-Rayado, G., & Alfaro-Almajano, E. (2022). Nutritional Support in Pancreatic Diseases. *Nutrients*, 14(21), 4570. <https://doi.org/10.3390/nu14214570>

60. Capece, U., Moffa, S., Improta, I., Di Giuseppe, G., Nista, E. C., Cefalo, C. M. A., Cinti, F., Pontecorvi, A., Gasbarrini, A., Giaccari, A., & Mezza, T. (2022). Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. *Nutrients*, 15(1), 18. <https://doi.org/10.3390/nu15010018>

61. Centanni, M., Benvenga, S., & Sachmechi, I. (2017). Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *Journal of endocrinological investigation*, 40(12), 1289–1301. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0706-y>

62. Chaker, L., Bianco, A. C., Jonklaas, J., & Peeters, R. P. (2017). Hypothyroidism. *Lancet (London, England)*, 390(10101), 1550–1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)

63. Chaker, L., Razvi, S., Bensenor, I. M., Azizi, F., Pearce, E. N., & Peeters, R. P. (2022). Hypothyroidism. *Nature reviews. Disease primers*, 8(1), 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>

64. Chen, X., Xie, W., Zhou, H., & Luo, F. (2022). Recurrent chronic pancreatitis with intractable pancreatolithiasis. *Revista Española De Enfermedades Digestivas*. <https://doi.org/10.17235/reed.2022.9378/2022>

65. Chen, Y., & Tai, H. Y. (2020). Levothyroxine in the treatment of overt or subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Journal*, 67(7), 719–732. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej19-0583>

66. Chiovato, L., Magri, F., & Carlé, A. (2019). Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Advances in therapy*, 36(Suppl 2), 47–58. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01080-8>

67. Chiswick, E. L., Duffy, E., Japp, B., & Remick, D. (2012). Detection and quantification of cytokines and other biomarkers. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 844, 15–30. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-527-5_2

68. Chubirko, K. I., Horlenko, O. M., Bentsa, T. M., Derbak, M. A., Tomey, A. I., Kossey, G. B., Pushkash, L. Y., Brych, V. V., & Pushkash, I. I. (2020). Syndromal characteristics of the combined course of chronic pancreatitis and arterial hypertension. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland : 1960), 73(3), 428–433. <https://doi.org/10.36740/WLek202003103>

69. Civantos Modino, S., Pacheco Delgado, M. S., Martínez-Piñeiro Muñoz, J. A., Cancer Minchot, E., Cánovas Molina, G., & Rodríguez Robles, A. (2021). Consumptive hypothyroidism in patient with previous primary hypothyroidism. *Hipotiroidismo consuntivo en paciente con hipotiroidismo primario previo. Endocrinología, diabetes y nutrición*, 68(1), 76–78. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.10.009>

70. Conwell, D. L., & Wu, B. U. (2012). Chronic pancreatitis: making the diagnosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 10(10), 1088–1095. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.05.015>

71. Cosgrove, D., Barr, R., Bojunga, J., Cantisani, V., Chammas, M. C., Dighe, M., Vinayak, S., Xu, J. M., & Dietrich, C. F. (2017). WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid. *Ultrasound in medicine & biology*, 43(1), 4–26. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.022>

72. Cuan-Baltazar, Y., & Soto-Vega, E. (2020). Microorganisms associated to thyroid autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 19(9), 102614. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102614>

73. Davis, M. G., & Phillippi, J. C. (2022). Hypothyroidism: Diagnosis and Evidence-Based Treatment. *Journal of Midwifery & Women's Health*. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13358>

74. de la Iglesia, D., Vallejo-Senra, N., López-López, A., Iglesias-García, J., Lariño-Noia, J., Nieto-García, L., & Domínguez-Muñoz, J. E. (2019). Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 34(1), 277–283. <https://doi.org/10.1111/jgh.14460>

75. de Simone C. (2019). The Unregulated Probiotic Market. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 17(5), 809–817. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.018>

76. Delitala, A. P., Fanciulli, G., Maioli, M., & Delitala, G. (2017). Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *European journal of internal medicine*, 38, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.015>

77. Dew, R., Okosieme, O., Dayan, C., Eligar, V., Khan, I., Razvi, S., Pearce, S., & Wilkes, S. (2017). Clinical, behavioural and pharmacogenomic factors influencing the response to levothyroxine therapy in patients with primary hypothyroidism-protocol for a systematic review. *Systematic reviews*, 6(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0457-z>

78. Djurovic, M., Pereira, A. M., Smit, J. W. A., Vasovic, O., Damjanovic, S., Jemuovic, Z., Pavlovic, D., Miljic, D., Pekic, S., Stojanovic, M., Asanin, M., Krljanac, G., & Petakov, M. (2018). Cognitive functioning and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement. *Endocrine*, 62(1), 136–143. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1649-6>

79. Docimo, G., Cangiano, A., Romano, R. M., Pignatelli, M. F., Offi, C., Paglionico, V. A., Galdiero, M., Donnarumma, G., Nigro, V., Esposito, D., Rotondi, M., Candela, G., & Pasquali, D. (2020, December 4). The Human Microbiota in Endocrinology: Implications for Pathophysiology, Treatment, and Prognosis in Thyroid Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.586529>

80. Dommel, F. W., & Alexander, D. (1997). The Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe. *Kennedy Institute of Ethics journal*, 7(3), 259–276. <https://doi.org/10.1353/ken.1997.0023>
81. Dündar, İ., Büyükavcı, M. A., & Çiftçi, N. (2022). Etiological, clinical, and laboratory evaluation of congenital hypothyroidism and determination of levothyroxine (LT4) dose at treatment interruption in differentiating permanent vs. transient patients. *Turkish journal of medical sciences*, 52(6), 1863–1871. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5533>
82. Duntas, L. H., & Yen, P. M. (2019). Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. *Endocrine*, 66(1), 63–69. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02067-9>
83. Ejtahed, H. S., Angoorani, P., Soroush, A. R., Siadat, S. D., Shirzad, N., Hasani-Ranjbar, S., & Larijani, B. (2020, March 24). Our Little Friends with Big Roles: Alterations of the Gut Microbiota in Thyroid Disorders. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*, 20(3), 344–350. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190930110605>
84. Erchinger, F., Tjora, E., Nordaas, I. K., Dimcevski, G., Olesen, S. S., Jensen, N., Dahl, E. E., Borch, A., Nøjgaard, C., Novovic, S., Barauskas, G., Ignatavicius, P., Vujasinovic, M., Löhr, M., Laukkarinen, J., Parhiala, M., Drewes, A. M., & Engjom, T. (2022, August 18). Pancreatic enzyme treatment in chronic pancreatitis: Quality of management and adherence to guidelines—A cross-sectional observational study. *United European Gastroenterology Journal*, 10(8), 844–853. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12276>
85. Ershow, A. G., Skeaff, S. A., Merkel, J. M., & Pehrsson, P. R. (2018). Development of Databases on Iodine in Foods and Dietary Supplements. *Nutrients*, 10(1), 100. <https://doi.org/10.3390/nu10010100>
86. Ettleson, M. D., & Bianco, A. C. (2020). Individualized Therapy for Hypothyroidism: Is T4 Enough for Everyone?. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(9), e3090–e3104. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa430>

87. Feng, T., & Wang, J. (2020). Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic: a systematic review. *Gut microbes*, 12(1), 1801944. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1801944>
88. Fenneman, A. C., Bruinstroop, E., Nieuwdorp, M., van der Spek, A. H., & Boelen, A. (2023, January 1). A Comprehensive Review of Thyroid Hormone Metabolism in the Gut and Its Clinical Implications. *Thyroid*, 33(1), 32–44. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0491>
89. Fernández-Millán, E., & Guillén, C. (2022, January 8). Multi-Organ Crosstalk with Endocrine Pancreas: A Focus on How Gut Microbiota Shapes Pancreatic Beta-Cells. *Biomolecules*, 12(1), 104. <https://doi.org/10.3390/biom12010104>
90. Finn, S. M. B., & Bellin, M. D. (2022). Total Pancreatectomy with Islet Autotransplantation: New Insights on the Pathology and Pathogenesis of Chronic Pancreatitis from Tissue Research. *Surgical pathology clinics*, 15(3), 503–509. <https://doi.org/10.1016/j.path.2022.05.005>
91. Fiore, A. A., Pfeiffer, W. B., Rizvi, S. A. A., Cortes, A., Ziembinski, C., Pham, R., Graves, S., & Patel, U. (2019). Hashimoto Encephalopathy as a Complication of Autoimmune Thyroiditis. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 28(1), 91–95. <https://doi.org/10.1159/000494800>
92. Friedman, E. S., Bittinger, K., Esipova, T. V., Hou, L., Chau, L., Jiang, J., Mesaros, C., Lund, P. J., Liang, X., FitzGerald, G. A., Goulian, M., Lee, D., Garcia, B. A., Blair, I. A., Vinogradov, S. A., & Wu, G. D. (2018). Microbes vs. chemistry in the origin of the anaerobic gut lumen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(16), 4170–4175. <https://doi.org/10.1073/pnas.1718635115>
93. Fröhlich, E., & Wahl, R. (2019, August). Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(8), 479–490. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.05.008>

94. Fu, Y., & Lucas, A. L. (2022). Genetic Evaluation of Pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 32(1), 27–43. <https://doi:10.1016/j.giec.2021.08.006>
95. Fuller R. (1989). Probiotics in man and animals. *The Journal of applied bacteriology*, 66(5), 365–378.
96. Futagami, S., Yamawaki, H., Agawa, S., Ikeda, G., Noda, H., Kirita, K., Higuchi, K., Gudis, K., Murakami, M., Kodaka, Y., Ueki, N., & Iwakiri, K. (2020, February 15). Comparison of Functional Dyspepsia and Early Chronic Pancreatitis. *Journal of Nippon Medical School*, 87(1), 2–6. https://doi.org/10.1272/jnms.jnms.2020_87-101
97. Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H., Hennessey, J. V., Klein, I., Mechanick, J. I., Pessah-Pollack, R., Singer, P. A., Woeber, K. A., & American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults (2012). Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 18(6), 988–1028. <https://doi.org/10.4158/EP12280.GL>
98. García-Collinot, G., Madrigal-Santillán, E. O., Martínez-Bencomo, M. A., Carranza-Muleiro, R. A., Jara, L. J., Vera-Lastra, O., Montes-Cortes, D. H., Medina, G., & Cruz-Domínguez, M. P. (2020). Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis. *Digestive diseases and sciences*, 65(4), 1134–1143. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05830-0>
99. Garg, R., & Rustagi, T. (2018). Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *BioMed research international*, 2018, 4721357. <https://doi.org/10.1155/2018/4721357>
100. Garmendia Madariaga, A., Santos Palacios, S., Guillén-Grima, F., & Galofré, J. C. (2014, March 1). The Incidence and Prevalence of Thyroid

Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(3), 923–931. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>

101. Głombik, K., Detka, J., Kukla-Bartoszek, M., Maciejska, A., & Budziszewska, B. (2022). Changes in regulators of lipid metabolism in the brain: a study of animal models of depression and hypothyroidism. *Pharmacological reports : PR*, 74(5), 859–870. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00395-8>

102. Gluvic, Z. M., Obradovic, M. M., Sudar-Milovanovic, E. M., Zafirovic, S. S., Radak, D. J., Essack, M. M., Bajic, V. B., Takashi, G., & Isenovic, E. R. (2020). Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 124, 109881. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109881>

103. Goldenberg, J. Z., Yap, C., Lytvyn, L., Lo, C. K., Beardsley, J., Mertz, D., & Johnston, B. C. (2017). Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD006095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4>

104. Gong, B., Wang, C., Meng, F., Wang, H., Song, B., Yang, Y., & Shan, Z. (2021, November 17). Association Between Gut Microbiota and Autoimmune Thyroid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.774362>

105. Groeneweg, S., van Geest, F. S., Peeters, R. P., Heuer, H., & Visser, W. E. (2020). Thyroid Hormone Transporters. *Endocrine reviews*, 41(2), bnz008. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz008>

106. Guarner, F., & Schaafsma, G. J. (1998). Probiotics. *International journal of food microbiology*, 39(3), 237–238. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(97\)00136-0](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(97)00136-0)

107. Guideline for Good Clinical Practice. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf

108. Gukovskaya, A. S., Gukovsky, I., Algül, H., & Habtezion, A. (2017). Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*, 153(5), 1212–1226. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.071>
109. Guo, N., Xue, M., & Liang, Z. (2023). Advances in the differential diagnosis of transient hyperthyroidism in pregnancy and Graves' disease. *Archives of gynecology and obstetrics*, 308(2), 403–411. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06774-z>
110. Habtezion, A., Gukovskaya, A. S., & Pandol, S. J. (2019). Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. *Gastroenterology*, 156(7), 1941–1950. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.082>
111. Hart, P. A., & Conwell, D. L. (2019, November 18). Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 115(1), 49–55. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000421>
112. Hashimoto K. (2022). Update on subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine journal*, 69(7), 725–738. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ22-0182>
113. Hatch-McChesney, A., & Lieberman, H. R. (2022). Iodine and Iodine Deficiency: A Comprehensive Review of a Re-Emerging Issue. *Nutrients*, 14(17), 3474. <https://doi.org/10.3390/nu14173474>
114. Hegedüs, L., Bianco, A. C., Jonklaas, J., Pearce, S. H., Weetman, A. P., & Perros, P. (2022). Primary hypothyroidism and quality of life. *Nature reviews. Endocrinology*, 18(4), 230–242. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00625-8>
115. Hegyi, P., Párniczky, A., Lerch, M. M., Sheel, A. R. G., Rebours, V., Forsmark, C. E., Del Chiaro, M., Rosendahl, J., de-Madaria, E., Szücs, Á., Takaori, K., Yadav, D., Gheorghe, C., Rakonczay, Z., Jr, Molero, X., Inui, K., Masamune, A., Fernandez-Del Castillo, C., Shimosegawa, T., Neoptolemos, J. P., ... Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis (2020). *International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group*

for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ...* [et al.], 20(4), 579–585. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.03.014>

116. Hehemann, J. H., Correc, G., Barbeyron, T., Helbert, W., Czjzek, M., & Michel, G. (2010). Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*, 464(7290), 908–912. <https://doi.org/10.1038/nature08937>

117. Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 11(8), 506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>

118. Hsu, M. T., Lin, C. L., & Chung, W. S. (2016). Increased Risk of Acute Coronary Syndrome in Patients With Chronic Pancreatitis: A Nationwide Cohort Analysis. *Medicine*, 95(20), e3451. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003451>

119. Hughes, K., & Eastman, C. (2021, February 1). Thyroid disease: Long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Australian Journal of General Practice*, 50(1–2), 36–42. <https://doi.org/10.31128/ajgp-09-20-5653>

120. Huis in't Veld, J. H., Havenaar, R., & Marteau, P. (1994). Establishing a scientific basis for probiotic R&D. *Trends in biotechnology*, 12(1), 6–8. [https://doi.org/10.1016/0167-7799\(94\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0167-7799(94)90004-3)

121. Iida, T., Wagatsuma, K., Hirayama, D., Yokoyama, Y., & Nakase, H. (2019). The Etiology of Pancreatic Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of clinical medicine*, 8(7), 916. <https://doi.org/10.3390/jcm8070916>

122. Jabbar, A., Ingoe, L., Thomas, H., Carey, P., Junejo, S., Addison, C., Vernazza, J., Austin, D., Greenwood, J. P., Zaman, A., & Razvi, S. (2021). Prevalence, predictors and outcomes of thyroid dysfunction in patients with acute myocardial infarction: the ThyAMI-1 study. *Journal of endocrinological investigation*, 44(6), 1209–1218. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01408-0>
123. Jonklaas, J., Bianco, A. C., Cappola, A. R., Celi, F. S., Fliers, E., Heuer, H., McAninch, E. A., Moeller, L. C., Nygaard, B., Sawka, A. M., Watt, T., & Dayan, C. M. (2021). Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *European thyroid journal*, 10(1), 10–38. <https://doi.org/10.1159/000512970>
124. James, T. W., & Crockett, S. D. (2018). Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Current opinion in gastroenterology*, 34(5), 330–335. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000456>
125. Jasim, S., & Gharib, H. (2018). THYROID AND AGING. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 24(4), 369–374. <https://doi.org/10.4158/EP171796.RA>
126. Jiang, W., Lu, G., Gao, D., Lv, Z., & Li, D. (2022). The relationships between the gut microbiota and its metabolites with thyroid diseases. *Frontiers in endocrinology*, 13, 943408. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.943408>
127. Jiang, W., Yu, X., Kosik, R. O., Song, Y., Qiao, T., Tong, J., Liu, S., Fan, S., Luo, Q., Chai, L., Lv, Z., & Li, D. (2021). Gut Microbiota May Play a Significant Role in the Pathogenesis of Graves' Disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 31(5), 810–820. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0193>
128. Johnson, C. D. (2021, April 16). Quality of Life in Chronic Pancreatitis. *Clinical Pancreatology for Practising Gastroenterologists and Surgeons*, 265–272. <https://doi.org/10.1002/9781119570097.ch35>
129. Jonklaas J. (2022). Restoration of euthyroidism with levothyroxine: implications of etiology of hypothyroidism and the degree of residual endogenous

thyroid function. *Frontiers in endocrinology*, 13, 934003. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.934003>

130. Kahaly, G. J., Diana, T., & Olivo, P. D. (2020). TSH RECEPTOR ANTIBODIES: RELEVANCE & UTILITY. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 26(1), 97–106. <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0363>

131. Kandikattu, H. K., Venkateshaiah, S. U., & Mishra, A. (2020). Chronic Pancreatitis and the Development of Pancreatic Cancer. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 20(8), 1182–1210. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200423095700>

132. Kalra S, Khandelwal SK, Goyal A. Clinical scoring scales in thyroidology: A compendium. *Ind J Endocrinol Metab*. 2011 Jul;15(Suppl 2):S89-94. PMID: 21966660; PMCID: PMC3169861. <https://doi:10.4103/2230-8210.83332>

133. Khan, D., Abureesh, M., Alkhayyat, M., Sadiq, W., Alshami, M., Munir, A. B., Karam, B., Deeb, L., & Lafferty, J. (2021). Prevalence of Myocardial Infarction in Patients With Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, 50(1), 99–103. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001721>

134. Khan, H., Singh, T. G., Dahiya, R. S., & Abdel-Daim, M. M. (2022). α -Lipoic Acid, an Organosulfur Biomolecule a Novel Therapeutic Agent for Neurodegenerative Disorders: An Mechanistic Perspective. *Neurochemical research*, 47(7), 1853–1864. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03598-w>

135. Kichler, A., & Jang, S. (2020, July 9). Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs*, 80(12), 1155–1168. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01360-6>

136. Kiran, M., Ejaz, S., Iqbal, M. N., Malik, W. N., Zahoor, S., & Ejaz, S. A. (2022). Hypothyroidism correlates with dyslipidemia and protein contents in patients with various metabolic disorders. *The Journal of international medical research*, 50(9), 3000605221119656. <https://doi.org/10.1177/03000605221119656>

137. Kleeff, J., Whitcomb, D. C., Shimosegawa, T., Esposito, I., Lerch, M. M., Gress, T., Mayerle, J., Drewes, A. M., Rebours, V., Akisik, F., Muñoz, J. E. D., & Neoptolemos, J. P. (2017). Chronic pancreatitis. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17060. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.60>
138. Knezevic, J., Starchl, C., Tmava Berisha, A., & Amrein, K. (2020, June 12). Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*, 12(6), 1769. <https://doi.org/10.3390/nu12061769>
139. Kocełak, P., Mossakowska, M., Puzianowska-Kuźnicka, M., Sworzczak, K., Wyszomirski, A., Handzlik, G., Stefański, A., Zdrojewski, T., & Chudek, J. (2022). Prevalence and risk factors of untreated thyroid dysfunctions in the older Caucasian adults: Results of PolSenior 2 survey. *PloS one*, 17(8), e0272045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272045>
140. Köhler, V. F., & Spitzweg, C. (2021, October). Update zur Hypothyreose. *MMW – Fortschritte Der Medizin*, 163(17), 44–49. <https://doi:10.1007/s15006-021-0264-2>
141. Konrad, P., Chojnacki, J., Kaczka, A., Pawłowicz, M., Rudnicki, C., & Chojnacki, C. (2018). Ocena czynności tarczycy u osób z zespołem przerostu bakteryjnego jelita cienkiego [Thyroid dysfunction in patients with small intestinal bacterial overgrowth]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 44(259), 15–18.
142. Korkmaz, O., Ozen, S., Ozdemir, T. R., Goksen, D., & Darcan, S. (2019). A novel thyroid hormone receptor alpha gene mutation, clinic characteristics, and follow-up findings in a patient with thyroid hormone resistance. *Hormones (Athens, Greece)*, 18(2), 223–227. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00094-9>
143. Kraszewska, A., Ziemnicka, K., Sowiński, J., Ferensztajn-Rochowiak, E., & Rybakowski, J. K. (2019). No Connection between Long-Term Lithium Treatment and Antithyroid Antibodies. *Pharmacopsychiatry*, 52(5), 232–236. <https://doi.org/10.1055/a-0838-6062>

144. Küçükemre Aydın, B., Yıldız, M., Akgün, A., Topal, N., Adal, E., & Önal, H. (2020). Children with Hashimoto's Thyroiditis Have Increased Intestinal Permeability: Results of a Pilot Study. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 12(3), 303–307. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2019.0186>
145. Kunst, C., Schmid, S., Michalski, M., Tümen, D., Buttenschön, J., Müller, M., & Gülow, K. (2023, May 8). The Influence of Gut Microbiota on Oxidative Stress and the Immune System. *Biomedicines*, 11(5), 1388. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051388>
146. Kwon, O. (2018, May 17). An update in the treatment preference for hyperthyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(7), 438–438. <https://doi:10.1038/s41574-018-0023-3>
147. Larsen, C. B., Petersen, E. R. B., Overgaard, M., & Bonnema, S. J. (2021). Macro-TSH: A Diagnostic Challenge. *European thyroid journal*, 10(1), 93–97. <https://doi.org/10.1159/000509184>
148. Lauffer, P., Zwaveling-Soonawala, N., Naafs, J. C., Boelen, A., & van Trotsenburg, A. S. P. (2021). Diagnosis and Management of Central Congenital Hypothyroidism. *Frontiers in endocrinology*, 12, 686317. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.686317>
149. Lee, H., & Koh, D. H. (2020, May 25). Obesity and Pancreatobiliary Disease. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 75(5), 240–245. <https://doi:10.4166/kjg.2020.75.5.240>
150. Leventogiannis, K., Gkolfakis, P., Spithakis, G., Tsatali, A., Pistiki, A., Sioulas, A., Giamarellos-Bourboulis, E. J., & Triantafyllou, K. (2019). Effect of a Preparation of Four Probiotics on Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Association with Intestinal Bacterial Overgrowth. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 11(2), 627–634. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9401-3>
151. Li, Q., Yang, W., Li, J., & Shan, Z. (2022). Emerging trends and hot spots in autoimmune thyroiditis research from 2000 to 2022: A bibliometric

analysis. *Frontiers in immunology*, 13, 953465.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953465>

152. LILLY, D. M., & STILLWELL, R. H. (1965). PROBIOTICS: GROWTH-PROMOTING FACTORS PRODUCED BY MICROORGANISMS. *Science* (New York, N.Y.), 147(3659), 747–748.
<https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747>

153. Liu, S., An, Y., Cao, B., Sun, R., Ke, J., & Zhao, D. (2020, November 10). The Composition of Gut Microbiota in Patients Bearing Hashimoto's Thyroiditis with Euthyroidism and Hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology*, 2020, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/5036959>

154. Löhr, J. M., Dominguez-Munoz, E., Rosendahl, J., Besselink, M., Mayerle, J., Lerch, M. M., Haas, S., Akisik, F., Kartalis, N., Iglesias-Garcia, J., Keller, J., Boermeester, M., Werner, J., Dumonceau, J. M., Fockens, P., Drewes, A., Ceyhan, G., Lindkvist, B., Drenth, J., Ewald, N., ... HaPanEU/UEG Working Group (2017). United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European gastroenterology journal*, 5(2), 153–199.
<https://doi.org/10.1177/2050640616684695>

155. Long, W., Guo, F., Yao, R., Wang, Y., Wang, H., Yu, B., & Xue, P. (2021). Genetic and Phenotypic Characteristics of Congenital Hypothyroidism in a Chinese Cohort. *Frontiers in endocrinology*, 12, 705773.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.705773>

156. Lowe, J. R., Briggs, A. M., Whittle, S., & Stephenson, M. D. (2020). A systematic review of the effects of probiotic administration in inflammatory arthritis. *Complementary therapies in clinical practice*, 40, 101207.
<https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101207>

157. Majumder, S., & Chari, S. T. (2016). Chronic pancreatitis. *Lancet* (London, England), 387(10031), 1957–1966. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00097-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00097-0)

158. Makar, M., Vodusek, Z., Xia, W., Greenberg, P., & Abdelsayed, G. G. (2022). Rising Prevalence of Anxiety and Depression in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, 51(4), 325–329. <https://doi:10.1097/MPA.0000000000002019>
159. Mancino, W., Lugli, G. A., van Sinderen, D., Ventura, M., & Turrone, F. (2019, December 2). Mobilome and Resistome Reconstruction from Genomes Belonging to Members of the Bifidobacterium Genus. *Microorganisms*, 7(12), 638. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7120638>
160. Martinez Quintero, B., Yazbeck, C., & Sweeney, L. B. (2021). Thyroiditis: Evaluation and Treatment. *American family physician*, 104(6), 609–617.
161. Mathieu, S., Briend, M., Abner, E., Couture, C., Li, Z., Bossé, Y., Thériault, S., Esko, T., Arsenault, B. J., & Mathieu, P. (2022). Genetic association and Mendelian randomization for hypothyroidism highlight immune molecular mechanisms. *iScience*, 25(9), 104992. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104992>
162. Matsuoka-Uchiyama, N., Tsuji, K., Sang, Y., Takahashi, K., Fukushima, K., Takeuchi, H., Inagaki, K., Uchida, H. A., Kitamura, S., Sugiyama, H., & Wada, J. (2022). The association between hypothyroidism and proteinuria in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Scientific reports*, 12(1), 14999. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19226-0>
163. Mayerle, J., Sendler, M., Hegyi, E., Beyer, G., Lerch, M. M., & Sahin-Tóth, M. (2019). Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*, 156(7), 1951–1968.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.081>
164. McAninch, E. A., & Bianco, A. C. (2016). The History and Future of Treatment of Hypothyroidism. *Annals of internal medicine*, 164(1), 50–56. <https://doi.org/10.7326/M15-1799>
165. Mikulska, A. A., Karaźniewicz-Łada, M., Filipowicz, D., Ruchała, M., & Główska, F. K. (2022). Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management-An

Overview. *International journal of molecular sciences*, 23(12), 6580.
<https://doi.org/10.3390/ijms23126580>

166. Mohamed, A. H., Naji, N. S., & Al-Saadi, A. H. (2022). Study of the relationship between FT3, FT4, and TSH with bone resorption indices in men with hypothyroidism. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharmacologie clinique*, 29(2), e33–e39. <https://doi.org/10.47750/jptcp.2022.929>

167. Molewijk, E., Fliers, E., Dreijerink, K., van Dooren, A., & Heerdink, R. (2024). Quality of life, daily functioning, and symptoms in hypothyroid patients on thyroid replacement therapy: A Dutch survey. *Journal of clinical & translational endocrinology*, 35, 100330. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2024.100330>

168. Moran, C., Schoenmakers, N., Visser, W. E., Schoenmakers, E., Agostini, M., & Chatterjee, K. (2022). Genetic disorders of thyroid development, hormone biosynthesis and signalling. *Clinical endocrinology*, 97(4), 502–514. <https://doi.org/10.1111/cen.14817>

169. O'Brien, S. J., & Omer, E. (2019). Chronic Pancreatitis and Nutrition Therapy. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 34 Suppl 1, S13–S26. <https://doi.org/10.1002/ncp.10379>

170. Ohkusa, T., Koido, S., Nishikawa, Y., & Sato, N. (2019). Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Frontiers in medicine*, 6, 19. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00019>

171. Olesen, S. S., Hagn-Meincke, R., Drewes, A. M., Steinkohl, E., & Frøkjaer, J. B. (2020). Pancreatic atrophy and exocrine insufficiency associate with the presence of diabetes in chronic pancreatitis patients, but additional mediators are operative. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 56(3), 321–328. <https://doi:10.1080/00365521.2020.1867891>

172. Park, C., Brietzke, E., Rosenblat, J. D., Musial, N., Zuckerman, H., Ragugett, R. M., Pan, Z., Rong, C., Fus, D., & McIntyre, R. S. (2018, October). Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory

mechanism? *Brain, Behavior, and Immunity*, 73, 115–124.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.07.006>

173. Peeters, R.P. (2017). Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*, 376, 2556–2565. <https://doi:10.1056/nejmcp1611144>

174. Perros, P., Hegedüs, L., Nagy, E. V., Papini, E., Hay, H. A., Abad-Madroñero, J., Tallett, A. J., Bilas, M., Lakwijk, P., & Poots, A. J. (2022). The Impact of Hypothyroidism on Satisfaction with Care and Treatment and Everyday Living: Results from E-Mode Patient Self-Assessment of Thyroid Therapy, a Cross-Sectional, International Online Patient Survey. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 32(10), 1158–1168. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0324>

175. Petnehazy, E., & Buchinger, W. (2020). Hashimoto Thyreoiditis, therapeutische Optionen und extrathyreoidale Assoziationen – ein aktueller Überblick [Hashimoto thyroiditis, therapeutic options and extrathyroidal options – an up-to-date overview]. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 170(1-2), 26–34. <https://doi.org/10.1007/s10354-019-0691-1>

176. Pirahanchi, Y., Toro, F., & Jialal, I. (2023). Physiology, Thyroid Stimulating Hormone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>

177. Polák, P., Špeldová, J., Bratová, M., Zavřelová, J., & Penka, M. (2021). Pembrolizumab-induced hypothyreosis and subcutaneous bleeding. Podkožní krvácení při hypotyreóze indukované pembrolizumabem. *Vnitřní lékařství*, 67(3), 175–179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171958/>

178. Raksha, N. G., Halenova, T. I., Vovk, T. B., Sukhodolia, S. A., Beregova, T. V., & Ostapchenko, L. I. (2019). Proteolytic imbalance as a key factor of the development of chronic pancreatitis with and without type 1 diabetes mellitus. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*, 3(152), 186. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-186-191>

179. Rayman, M. P. (2018, September 13). Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid

disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(1), 34–44.
<https://doi.org/10.1017/s0029665118001192>

180. Redford, C., & Vaidya, B. (2017). Subclinical hypothyroidism: Should we treat?. *Post reproductive health*, 23(2), 55–62.
<https://doi.org/10.1177/2053369117705058>

181. Riffenburgh, R. H., & Gillen, D. (2020). *Statistics in Medicine* 4th Edition. Elsevier Science & Technology Books, 800.
https://books.google.es/books/about/Statistics_in_Medicine.html?id=mXbLDwAAQBAJ&redir_esc=y

182. Rizzo, L. F. L., & Mana, D. L. (2020). Treatment of hypothyroidism in special situations. *Tratamiento del hipotiroidismo en situaciones especiales. Medicina*, 80 Suppl 6, 83–93.
<https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/33481737.pdf>

183. Ruscio, M., Guard, G., Piedrahita, G., & D'Adamo, C. R. (2022). The Relationship between Gastrointestinal Health, Micronutrient Concentrations, and Autoimmunity: A Focus on the Thyroid. *Nutrients*, 14(17), 3572.
<https://doi.org/10.3390/nu14173572>

184. Sadek, S. H., Khalifa, W. A., & Azoz, A. M. (2017). Pulmonary consequences of hypothyroidism. *Annals of thoracic medicine*, 12(3), 204–208.
https://doi.org/10.4103/atm.ATM_364_16

185. Salamadze, O., Babinets, L., Havrish, O., Frolova, I., & Salamadze, T. (2023). Clinical signs and quality of life analysis in the patients with hypothyreosis and chronic pancreatitis. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 51(3), 255-259.
<https://doi:10.36740/Merkur202303112>

186. Salehi, B., Berkay Yılmaz, Y., Antika, G., Boyunegmez Tumer, T., Fawzi Mahomoodally, M., Lobine, D., Akram, M., Riaz, M., Capanoglu, E., Sharopov, F., Martins, N., Cho, W. C., & Sharifi-Rad, J. (2019). Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*, 9(8), 356.
<https://doi.org/10.3390/biom9080356>

187. Saluja, A., Dudeja, V., Dawra, R., & Sah, R.P. (2019). Early Intra-Acinar Events in Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*, 156(7). <https://doi:10.1053/j.gastro.2019.01.268>
188. Santander Ballestín, S., Giménez Campos, M. I., Ballestín Ballestín, J., & Luesma Bartolomé, M. J. (2021). Is Supplementation with Micronutrients Still Necessary during Pregnancy? A Review. *Nutrients*, 13(9), 3134. <https://doi.org/10.3390/nu13093134>
189. Satokari R. (2019). Modulation of Gut Microbiota for Health by Current and Next-Generation Probiotics. *Nutrients*, 11(8), 1921. <https://doi.org/10.3390/nu11081921>
190. Schneider, C., Feller, M., Bauer, D. C., Collet, T. H., da Costa, B. R., Auer, R., Peeters, R. P., Brown, S. J., Bremner, A. P., O'Leary, P. C., Feddema, P., Leedman, P. J., Aujesky, D., Walsh, J. P., & Rodondi, N. (2018). Initial evaluation of thyroid dysfunction – Are simultaneous TSH and fT4 tests necessary?. *PloS one*, 13(4), e0196631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196631>
191. Shahid, M.A., Ashraf, M.A., & Sharma, S. (2022 May 8). Physiology, Thyroid Hormone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
192. Shimizu, K., Ito, T., Irisawa, A., Ohtsuka, T., Ohara, H., Kanno, A., Kida, M., Sakagami, J., Sata, N., Takeyama, Y., Tahara, J., Hirota, M., Fujimori, N., Masamune, A., Mochida, S., Enomoto, N., Shimosegawa, T., & Koike, K. (2022, August 22). Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *Journal of Gastroenterology*, 57(10), 709–724. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01911-6>
193. Shimosegawa T. (2019). A New Insight into Chronic Pancreatitis. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 248(4), 225–238. <https://doi.org/10.1620/tjem.248.225>
194. Shin, Y. W., Choi, Y. M., Kim, H. S., Kim, D. J., Jo, H. J., O'Donnell, B. F., Jang, E. K., Kim, T. Y., Shong, Y. K., Hong, J. P., & Kim, W. B. (2016). Diminished Quality of Life and Increased Brain Functional Connectivity in

Patients with Hypothyroidism After Total Thyroidectomy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 26(5), 641–649. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0452>

195. Signoretti, M., Roggiolani, R., Stornello, C., Delle Fave, G., & Capurso, G. (2017). Gut microbiota and pancreatic diseases. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 63(4), 399–410. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.17.02387-X>

196. Singh, V. K., Yadav, D., & Garg, P. K. (2019). Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*, 322(24), 2422–2434. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19411>

197. Soh, S. B., & Aw, T. C. (2019). Laboratory Testing in Thyroid Conditions – Pitfalls and Clinical Utility. *Annals of laboratory medicine*, 39(1), 3–14. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.3>

198. Sokolova, L., Pushkarev, V., & Tronko, M. (2021). Нейропротекторні властивості α -ліпоєвої кислоти у хворих на діабет. *Problems of Endocrine Pathology*, 78(4), 146-158. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.4.19>

199. Solomon, R., Anne, P., Swisher, J., Nazeer, B., Rosman, H., Mehta, R.H., & Maciejko, J.J. (2022). Evaluating Statin Tolerability in Historically Intolerant Patients After Correcting for Subclinical Hypothyroidism and Vitamin D Insufficiency. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* <https://doi:10.1007/s40292-022-00537-2>

200. Sonnenburg J. L. (2010). Microbiology: Genetic pot luck. *Nature*, 464(7290), 837–838. <https://doi.org/10.1038/464837a>

201. Stasiak, M., Michalak, R., Stasiak, B., & Lewinski, A. (2019). Clinical characteristics of subacute thyroiditis is different than it used to be – current state based on 15 years own material. *Neuro endocrinology letters*, 39(7), 489–495. <https://europemc.org/article/med/30860680>

202. Štěpánek, L., Horáková, D., Štěpánek, L., Janout, V., Janoutová, J., Bouchalová, K., & Martiník, K. (2021). Free triiodothyronine/free thyroxine

(FT3/FT4) ratio is strongly associated with insulin resistance in euthyroid and hypothyroid adults: a cross-sectional study. *Endokrynologia Polska*, 72(1), 8–13. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0066>

203. Stuart H. Ralston., Ian D. Penman., Mark W. J. Strachan., & Richard Hobson. (2018). *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, 23rd Edition, 1440.

204. Su, X., Chen, X., Peng, H., Song, J., Wang, B., & Wu, X. (2022). Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 22(3), 326–339. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.6606>

205. Su, X., Zhao, Y., Li, Y., Ma, S., & Wang, Z. (2020, June). Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis. *Clinical Science*, 134(12), 1521–1535. <https://doi.org/10.1042/cs20200475>

206. Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., Scott, K. P., Holscher, H. D., Azad, M. B., Delzenne, N. M., & Sanders, M. E. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 17(11), 687–701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>

207. Sweeney, L. B., Stewart, C., & Gaitonde, D. Y. (2014). Thyroiditis: an integrated approach. *American family physician*, 90(6), 389–396. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2014/0915/p389.pdf>

208. Talebi, S., Karimifar, M., Heidari, Z., Mohammadi, H., & Askari, G. (2020). The effects of synbiotic supplementation on thyroid function and inflammation in hypothyroid patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 48, 102234. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102234>

209. Țarnă, M., Cima, L. N., Panaitescu, A. M., Martin, C. S., Sîrbu, A. E., Barbu, C. G., Pavel, B., Șerbănică, A. N., & Fica, S. (2022). Preconception

Counseling in Patients with Hypothyroidism and/or Thyroid Autoimmunity. *Medicina* (Kaunas, Lithuania), 58(8), 1122. <https://doi.org/10.3390/medicina58081122>

210. Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018, March 23). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 301–316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>

211. Tirkes, T., Dasyam, A. K., Shah, Z. K., & Fogel, E. L. (2021, June 18). Role of standardized reporting and novel imaging markers in chronic pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*, 37(5), 512–519. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000766>

212. Tovkai, A. O. (2022). Iodine deficiency and prevalence of nodular goitre in Ukraine. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*, 18(4), 226–230. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.4.2022.1176>

213. Udovcic, M., Pena, R. H., Patham, B., Tabatabai, L., & Kansara, A. (2017). Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 13(2), 55–59. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-55>

214. Vanderpump, M. P., & Tunbridge, W. M. (2002). Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 12(10), 839–847. <https://doi.org/10.1089/105072502761016458>

215. Vargas-Uricoechea, H. (2023). Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*, 12(6), 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>

216. Vipperla, K., Somerville, C., Furlan, A., Koutroumpakis, E., Saul, M., Chennat, J., Rabinovitz, M., Whitcomb, D. C., Slivka, A., Papachristou, G. I., & Yadav, D. (2017). Clinical Profile and Natural Course in a Large Cohort of Patients With Hypertriglyceridemia and Pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 51(1), 77–85. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000579>

217. Wang, C., Niu, Q., Lv, H., Li, Q., Ma, Y., Tan, J., & Liu, C. (2020). Elevated TPOAb is a Strong Predictor of Autoimmune Development in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 13, 4369–4378. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S280231>
218. Weetman A. P. (2021). An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*, 44(5), 883–890. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1>
219. West, N. P., Horn, P. L., Pyne, D. B., Gebiski, V. J., Lahtinen, S. J., Fricker, P. A., & Cripps, A. W. (2014). Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 33(4), 581–587. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.10.002>
220. WHO, UNICEF and ICCIDD. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 2001.
221. Wilson, S. A., Stem, L. A., & Bruehlman, R. D. (2021). Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, 103(10), 605–613. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0515/p605.pdf>
222. Wolske, K. M., Ponnatapura, J., Kolokythas, O., Burke, L. M. B., Tappouni, R., & Lalwani, N. (2019, November). Chronic Pancreatitis or Pancreatic Tumor? A Problem-solving Approach. *RadioGraphics*, 39(7), 1965–1982. <https://doi:10.1148/rg.2019190011>
223. Wong, C. B., Odamaki, T., & Xiao, J. Z. (2020, April 22). Insights into the reason of Human-Residential Bifidobacteria (HRB) being the natural inhabitants of the human gut and their potential health-promoting benefits. *FEMS Microbiology Reviews*, 44(3), 369–385. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa010>
224. Wouters, H. J. C. M., Slagter, S. N., Muller Kobold, A. C., van der Klauw, M. M., & Wolffenbuttel, B. H. R. (2020). Epidemiology of thyroid

disorders in the Lifelines Cohort Study (the Netherlands). *PloS one*, 15(11), e0242795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242795>

225. Wu, Y., Shi, X., Tang, X., Li, Y., Tong, N., Wang, G., Zhang, J. A., Wang, Y., Ba, J., Chen, B., Du, J., He, L., Lai, X., Li, Y., Chi, H., Liao, E., Liu, C., Liu, L., Qin, G., Qin, Y., ... Shan, Z. (2020). The Correlation Between Metabolic Disorders And Tpoab/Tgab: A Cross-Sectional Population-Based Study. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 26(8), 869–882. <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0008>

226. Yao, Z., Zhao, M., Gong, Y., Chen, W., Wang, Q., Fu, Y., Guo, T., Zhao, J., Gao, L., & Bo, T. (2020). Relation of Gut Microbes and L-Thyroxine Through Altered Thyroxine Metabolism in Subclinical Hypothyroidism Subjects. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 495. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00495>

227. Yaylali, O., Kirac, S., Yilmaz, M., Akin, F., Yuksel, D., Demirkan, N., & Akdag, B. (2009). Does Hypothyroidism Affect Gastrointestinal Motility? *Gastroenterology Research and Practice*, 2009, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2009/529802>

228. Yoshikawa, T., Watanabe, T., Kamata, K., Hara, A., Minaga, K., & Kudo, M. (2021, March 23). Intestinal Dysbiosis and Autoimmune Pancreatitis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.621532>

229. Youssefi, M., Tafaghodi, M., Farsiani, H., Ghazvini, K., & Keikha, M. (2021). *Helicobacter pylori* infection and autoimmune diseases; Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(3), 359–369. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.08.011>

230. Zangiabadian, M., et al. (2021). Associations of *Yersinia Enterocolitica* Infection with Autoimmune Thyroid Diseases: A Systematic

Review and Meta-Analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 21(4), 682-687. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200621180515>

231. Zhao, H., Yuan, L., Zhu, D., Sun, B., Du, J., & Wang, J. (2022, June 1). Alterations and Mechanism of Gut Microbiota in Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *Polish Journal of Microbiology*, 71(2), 173–189. <https://doi.org/10.33073/pjm-2022-016>

232. Zheng, D., Liao, H., Chen, S., Liu, X., Mao, C., Zhang, C., Meng, M., Wang, Z., Wang, Y., Jiang, Q., Xue, Y., Zhou, L., & Chen, Y. (2021). Elevated Levels of Circulating Biomarkers Related to Leaky Gut Syndrome and Bacterial Translocation Are Associated With Graves' Disease. *Frontiers in endocrinology*, 12, 796212. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.796212>

233. Zhong, F., Guan, Q., Zhang, H., Zhang, X., Zhao, M., Yuan, Z., Fan, X., Han, J., Li, Q., Wang, Z., Shao, S., & Zhao, J. (2022). Association of longitudinal changes in serum lipids with the natural history of subclinical hypothyroidism: A retrospective cohort study using data from the REACTION study. *EClinicalMedicine*, 53, 101629. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101629>

234. Zimmermann, M. B., & Andersson, M. (2021). GLOBAL ENDOCRINOLOGY: Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *European journal of endocrinology*, 185(1), R13–R21. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0171>

235. Zynych O. V., Zynych P. P., & Zynych O. V. (2018) Sovremennye predstavleniya ob osobennostyah zames-titelnoj terapii tireoidnyhmi gormonami v pozhilom vozraste I pri komorbidnyh sostoyaniyah. *Zdorovya Ukr.* (427). <https://orcid.org/0000-0002-5038-3375>

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

1. Саламадзе, О. О., Бабінець, Л. С. (2022). Кореляційні взаємовпливи дисліпідних і дисгормональних порушень у хворих на гіпотиреоз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 159-162. doi:10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13510.
2. Саламадзе, О. О., Бабінець, Л. С. (2023). Оцінка якості життя пацієнтів із коморбідністю гіпотиреозу і хронічного панкреатиту. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (1), 57-59. doi:10.30841/2786-720x.1.2023.277484.
3. Salamadze, O., Babinets, L., Havrish, O., Frolova, I., & Salamadze, T. (2023). Clinical signs and quality of life analysis in the patients with hypothyreosis and chronic pancreatitis. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 51(3), 255-259. doi:10.36740/Merkur202303112.
4. Саламадзе, О. О., & Бабінець, Л. С. (2023). Порівняльний аналіз ефективності програм комплексної корекції мікробіоценозу товстої кишки пацієнтів із гіпотиреозом на тлі хронічного панкреатиту. *Інфекційні хвороби*, (2), 26-31. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2023.277484>.
5. Саламадзе, О. О., Бабінець, Л. С. (2023). Аналіз дієвості комбінації препарату α -ліпоєвої кислоти і синбіотика у протокольній терапії гіпотиреозу у поєднанні з хронічним панкреатитом. *Український терапевтичний журнал*, (3), 32-36. doi:0.30978/UTJ2023-3-32.
6. Salamadze, O., & Babinets, L. (2023). Lipid and hormonal disorders correlation at patients with hypothyroidism. Тези 84-го Всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя» (з міжнародною участю) присвяченого 93-й річниці Донецького національного медичного університету та 93-й річниці студентського наукового товариства імені професора М.Д. Довгялло, О. Salamadze & L. Babinets (с. 11–12). 13-14 квітня 2023, Лиман, Україна.

7. Саламадзе, О. & Бабінець, Л. Ефективність комплексної терапії на функціональний стан підшлункової та щитоподібної залоз при гіпотиреозі у поєднанні з хронічним панкреатитом. Тези підсумкової LXVI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». О. Саламадзе & Л. Бабінець (с. 29–30). 16-17 червня, 2023, Тернопіль, Україна.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- науковий симпозіум з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 15-16 грудня 2022 р.) – *усна доповідь*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики – сімейного лікаря», у рамках якої відбулась науково-практична конференція «Основні сучасні концепції діагностики та лікування захворювань і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози» (м. Тернопіль, 23-24 лютого 2023 р.) – *усна доповідь*;
- Всеукраїнський науковий медичний конгрес студентів та молодих вчених (з міжнародною участю) «Медицина XXI сторіччя» (м. Лиман, 13-14 квітня 2023 р.) – *усна доповідь і публікація*;
- 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.) – *усна доповідь*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Медикаментозні і немедикаментозні можливості ведення пацієнтів у загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 26-27 жовтня, 2023 р.) – *усна доповідь*;
- науковий симпозіум з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в

загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 14–15 грудня, 2023 р.) – усна доповідь;

- науково-практична конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 22-23 лютого 2024 р.) – усна доповідь.

ДОДАТОК В.1

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар
 КП «Полтавська обласна
 клінічна лікарня
 ім. М.В. Скліфосовського ПОР»
 Григорій ОКСАК
 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу ефективності включення комбінації препарату α -ліпоєвої кислоти та синбіотика до комплексного лікування хворих на гіпотиреоз у коморбідності з хронічним панкреатитом задля корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки.
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 Саламадзе О.О.
3. **Джерело інформації:** Саламадзе, О.О., Бабінець, Л.С. (2023). Порівняльний аналіз ефективності програм комплексної корекції мікробіоценозу товстої кишки пацієнтів із гіпотиреозом на тлі хронічного панкреатиту. Інфекційні хвороби, (2), 26-31. doi: 10.11603/1681-2727.2023.2.14099
4. **Впроваджено:** гастроентерологічний центр КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» м. Полтава за адресою м. Полтава, вул. Шевченка, 23.
5. **Термін впровадження:** червень 2023 року по вересень 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 47.
Позитивні результати (39): збільшилась частка пацієнтів із нормальним складом МБК у групі протокової терапії до 18,8 %, у групі із включенням α -ліпоєвої кислоти – до 25,0 %, у групі із включенням α -ліпоєвої кислоти і синбіотика – до 59,0 %, а кількість пацієнтів з ДБК різного ступеня після лікування зменшувалась відповідно з 81,3 % у 1 групі, до 75,0 % у 2 групі і до 41,0 % у 3 групі
Негативні результати (кількість спостережень): відсутні.
7. **Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
8. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів із гіпотиреозом у коморбідності із хронічним панкреатитом.
9. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
 Завідуюча гастроентерологічного центру
 КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
 ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

Валентина ПЕТРЕНКО

ДОДАТОК В.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи

Державного закладу

Луганський державний медичний
університет

доцент Олександр ПОМПІЙ

« 14 » 09 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу ефективності включення комбінації препарату α -ліпоєвої кислоти та синбіотика до комплексного лікування хворих на гіпотиреоз у коморбідності з хронічним панкреатитом задля корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки.
2. **Ким запропонований, 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 Саламадзе О.О.
3. **Джерело інформації:** Саламадзе, О.О., Бабінець, Л.С. (2023). Порівняльний аналіз ефективності програм комплексної корекції мікробіоценозу товстої кишки пацієнтів із гіпотиреозом на тлі хронічного панкреатиту. Інфекційні хвороби, (2), 26-31. doi: 10.11603/1681-2727.2023.2.14099
4. **Впроваджено:** Державний заклад «Луганський державний медичний університет», кафедра поліклінічної терапії, сімейної, військової медицини та фармакології, клінічної фармакології медичного факультету.
5. **Терміни впровадження:** червень 2023 року по вересень 2023 року
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для здобувачів вищої освіти, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, здобувачів кафедри поліклінічної терапії, сімейної, військової медицини та фармакології, клінічної фармакології медичного факультету.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно впливу комплексу ефективності включення комбінації препарату α -ліпоєвої кислоти та синбіотика до комплексного лікування хворих на гіпотиреоз у коморбідності з хронічним панкреатитом задля корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри поліклінічної терапії,
сімейної, військової медицини та
фармакології, клінічної фармакології
Державного закладу Луганський
державний медичний університет,
кандидат медичних наук, доцент

Сергій НАПРАСНИКОВ

ДОДАТОК В 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного
 університету
 к.мед.н. Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
 «18» _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу ефективності включення комбінації препарату α -ліпоевої кислоти та синбіотика до комплексного лікування хворих на гіпотиреоз у коморбідності з хронічним панкреатитом задля корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки.
2. **Ким запропонований, 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 Саламадзе О.О.
3. **Джерело інформації:** Саламадзе, О.О., Бабінець, Л.С. (2023). Порівняльний аналіз ефективності програм комплексної корекції мікробіоценозу товстої кишки пацієнтів із гіпотиреозом на тлі хронічного панкреатиту. Інфекційні хвороби, (2), 26-31. doi: 10.11603/1681-2727.2023.2.14099
4. **Впроваджено:** кафедра сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** червень 2023 року по вересень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес (у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, здобувачів).
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань здобувачів вищої освіти, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, стосовно впливу комплексу ефективності включення комбінації препарату α -ліпоевої кислоти та синбіотика до комплексного лікування хворих на гіпотиреоз у коморбідності з хронічним панкреатитом задля корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри сімейної медицини
 Буковинського державного медичного університету,
 д.мед.н., професорка



Лариса СИДОРЧУК

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти

з науково-педагогічної роботи

Державного закладу

Луганський державний медичний

університет

доцент Олександр ПОМПІЙ

« 14 » _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу ефективності включення комбінації препарату α -ліпосвої кислоти та синбіотика до комплексного лікування хворих на гіпотиреоз у коморбідності з хронічним панкреатитом задля корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки.
2. **Ким запропонований, 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 Саламадзе О.О.
3. **Джерело інформації:** Саламадзе, О.О., Бабінець, Л.С. (2023). Порівняльний аналіз ефективності програм комплексної корекції мікробіоценозу товстої кишки пацієнтів із гіпотиреозом на тлі хронічного панкреатиту. Інфекційні хвороби, (2), 26-31. doi: 10.11603/1681-2727.2023.2.14099
4. **Впроваджено:** Державний заклад «Луганський державний медичний університет», кафедра внутрішніх хвороб №2.
5. **Терміни впровадження:** червень 2023 року по вересень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для здобувачів вищої освіти, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, здобувачів кафедри внутрішніх хвороб №2 медичного факультету.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань здобувачів вищої освіти, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, стосовно впливу комплексу ефективності включення комбінації препарату α -ліпосвої кислоти та синбіотика до комплексного лікування хворих на гіпотиреоз у коморбідності з хронічним панкреатитом задля корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри внутрішніх хвороб №2

Державного закладу Луганський
державний медичний університет,
кандидат медичних наук, доцент

Свєтєн БЕРЕЖНИЙ

ДОДАТОК В 5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 Комунального підприємства
 «Рівненська обласна клінічна лікарня
 імені Юрія Семеновка» Рівненської
 обласної ради



Віктор ТКАЧ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу ефективності включення комбінації препарату α -ліпосвої кислоти та синбіотика до комплексного лікування хворих на гіпотиреоз у коморбідності з хронічним панкреатитом задля корекції порушень мікробіоценозу товстої кишки.
 2. **Ким запропонований, 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 Саламадзе О.О.
 3. **Джерело інформації:** Саламадзе, О.О., Бабінець, Л.С. (2023). Порівняльний аналіз ефективності програм комплексної корекції мікробіоценозу товстої кишки пацієнтів із гіпотиреозом на тлі хронічного панкреатиту. Інфекційні хвороби, (2), 26-31. doi: 10.11603/1681-2727.2023.2.14099
 4. **Впроваджено:** Комунальне підприємство «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семеновка» Рівненської обласної ради, вулиця Київська, 78г, Рівне.
 5. **Термін впровадження:** червень 2023 року по вересень 2023 року.
 6. **Загальна кількість спостережень:** 39.
- Позитивні результати (39):** підвищення кількості осіб, в яких спостерігалася нормалізація видового та кількісного складу мікробіоценозу товстої кишки в ході лікування гіпотиреозу у сполученні з хронічним панкреатитом із застосуванням α -ліпосвої кислоти та синбіотику, в середньому на 59,0% у порівнянні із протоколною терапією.
- Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
7. **Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
 8. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів із гіпотиреозом у коморбідності із хронічним панкреатитом.
 9. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка гастроентерологічного центру
 Комунального підприємства
 «Рівненська обласна клінічна
 лікарня імені Юрія Семеновка»
 Рівненської обласної ради



Ірина ОЛІЙНИК