

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

Кваліфікаційна наукова
на правах рукопису

КИЦАЙ КАТЕРИНА ЮРІЇВНА

УДК 616.37-002-036.12-06:616.345-008.87]-092

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОГО
ПАНКРЕАТИТУ БІЛІАРНОГО ГЕНЕЗУ В ПОЄДНАННІ З
ОЖИРІННЯМ, ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Кицай К.Ю.

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

Тернопіль – 2019

АНОТАЦІЯ

Кицай К.Ю. Клініко-патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного генезу в поєднанні з ожирінням, диференційовані підходи до лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 2019.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове наукове вирішення завдання – підвищення ефективності лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням на основі оцінки основних клініко-патогенетичних аспектів і механізмів формування трофологічної недостатності, а також розробки диференційованих програм комплексного лікування із включенням препарату метадоксину та курсу багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації.

Встановлено, що у хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням наявна глибша зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози порівняно з такими без ожиріння за рівнем фекальної α -еластази (на 27,8 %, $p < 0,05$) і сумарним показником копрограми у балах (на 28,5 %, $p < 0,05$), що ускладнило клінічний перебіг хронічного панкреатиту за кількістю пацієнтів з наявними основними клінічними синдромами (сумарно на 19,0 %, $p < 0,05$). Екскреторна недостатність і вираженість клінічних синдромів посилювались із прогресуванням змін у гепато-біліарній системі за наступним трендом: малоінвазивна холецистектомія < функціональні розлади < некам'яний хронічний холецистит < лапаротомічна холецистектомія.

При супутньому ожирінні стан жорсткості печінки ($7,70 \pm 0,15$) кПа і підшлункової залози ($7,08 \pm 0,11$) кПа досягав стеатозу (за даними еластографії хвилі зсуву). Структурний стан підшлункової залози за рівнем жорсткості був співставимим і взаємозалежним від структурного стану печінки (сильний кореляційний зв'язок $r=0,879$, $p<0,05$) і зростав із збільшенням ступеня ожиріння і погіршенням патологічних змін в гепато-біліарній системі. Погіршення структурних змін підшлункової залози взаємопов'язана із зниженням її функціональної здатності за статистично значимими кореляційними зв'язками між жорсткістю ПЗ та рівнем амілази і фекальної α -еластази ($r=0,720$, $r= - 0,754$ відповідно, $p<0,05$).

Наявність супутнього ожиріння у хворих на хронічний біліарний панкреатит асоціювалось з більш вираженими порушеннями трофологічного статусу (зниження обводу м'язів плеча на 10,0 %, гемоглобіну – на 9,4 %, загального білка – на 15,4 %) на тлі підвищеного індексу маси тіла на 23,6 % і шкірно-жирової складки над тріцепсом – на 27,1 % порівняно із хворими без ожиріння ($p<0,05$ для всіх показників). Рівень якості життя за шкалою SF-36 у хворих на хронічний біліарний панкреатит був достовірно нижчий (на 24,5 %) від такої групи з хронічним біліарним панкреатитом без супутнього ожиріння ($p<0,05$).

У хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням було констатовано достовірно вищу активність процесів пероксидного окиснення ліпідів (за вмістом малонового альдегіду на 29,9 %) і пригнічення показників антиоксидантної системи – (за активністю супероксиддисмутази – на 25,3 %, рівнем SH-груп – на 24,0 %, аскорбінової кислоти – на 32,8 %), більш виражену активацію системи протеолізу (за рівнем калікреїну – на 37,7 %) та ендотоксикозу (за рівнем еритроцитарного індексу – на 27,5 %) порівняно з хворими без ожиріння ($p<0,05$ для всіх показників). За впливом біліарного чинника на вираженість досліджуваних патологічних синдромів при хронічному біліарному панкреатиті із супутнім ожирінням було встановлено наступний рейтинг: лапаротомічна холецистектомія >

некам'яний хронічний холецистит > функціональні розлади > малоінвазивна холецистектомія. Патологічні зміни у системах протеолізу, ендотоксикозу і пероксидного окиснення ліпідів зростали із збільшенням ступеня ожиріння, віку хворих, тривалості захворювання.

Включення метадоксину до комплексної схеми корекції порушень у хворих на ХБП із супутнім ожирінням сприяло достовірному зниженню проявів основних клінічних синдромів (в середньому – на 72,8 %), підвищенню показників якості життя за шкалою SF-36 (в середньому – на 27,0 %), ліпідокоригуючому ефекту, що проявлявся у зниженні рівня ХС на 14,0 %, ТГ – на 19,0 % та підвищення рівня ЛПВЩ на 11,5 %; покращенню показників трофологічного статусу (показника обводу м'язів плеча – на 10,9 %, гемоглобіну – на 6,3 %, загального білка – на 8,1 %) і структурного стану печінки і підшлункової залози (зниження показника жорсткості відповідно на 30,0 % і 21,9 %) ($p < 0,05$ для всіх показників). Підвищення ефективності лікувального комплексу із включенням метадоксину доведено достовірно позитивною корекцією дисбалансу пероксидного окиснення ліпідів-антиоксидантної системи, протеолітичних процесів і ендотоксикозу.

Доведено ефективність застосування додаткового курсу багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації у хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням на основі статистично значимого зниження основних клінічних синдромів (в середньому – на 84,3 %), підвищення показників якості життя за шкалою SF-36 (в середньому – на 29,8 %), показників трофологічного статусу (сумарно на 10,0 %), покращення структури печінки і підшлункової залози на 36,4 % і 30,2 % відповідно ($p < 0,05$ для всіх показників), а також зниження ендогенної інтоксикації, протеолітичної активності інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, зростання активності антиоксидантної системи.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше визначено вплив біліарних чинників (функціональні розлади біліарної системи, некалькульозний холецистит, перенесена в анамнезі лапаротомічна та малоінвазивна холецистектомія) на формування зовнішньосекреторних порушень підшлункової залози, трофологічних розладів (білковий, ліпідний, вітамінний обміни, анемічний синдром) і якість життя при хронічному панкреатиті у поєднанні з ожирінням.

Вперше запропоновано, оцінено і доведено ефективність диференційованих медикаментозних програм корекції виявлених порушень з включенням препарату гепатопротекторної дії метадоксину і курсу багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації на основі покращення основних клінічних синдромів, структурного стану печінки і підшлункової залози, показників трофологічного статусу, підвищення якості життя, корекції дисбалансу оксидантно-антиоксидантної системи, порушень калікреїн-кінінової системи і ендотоксикозу.

Вперше розроблено новий спосіб оцінки функціональної спроможності підшлункової залози шляхом обрахунку сумарного показника копрограми, вираженого у балах. Вперше розроблено математичні формули прогнозування кількісного значення жорсткості підшлункової залози на основі врахування клініко-анамнестичних і лабораторних параметрів.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано використовувати математичні формули прогнозування кількісного значення жорсткості підшлункової залози на основі врахування клініко-анамнестичних і лабораторних параметрів – віку хворих, тривалості захворювання, рівнів амілази, фекальної α -еластази або сумарного показника копрограми у балах.

Запропоновано використовувати сумарний показник копрограми у балах для оцінки функціональної спроможності підшлункової залози (патент України №133394).

Запропоновано включення у склад комплексної терапії хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням препарату

метадоксину по 1 (0,5 г) таблетці 2 рази на добу за 15-30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців (патент України № 103304), а для підсилення ефективності корекції супутнього ожиріння застосування курсу багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації на ділянку попереково-крижового відділів хребта паравертебрально (БАТ V17-28, V47-53, T3-8), чергуючи з зоною передньої поверхні живота (БАТ RP14-16, J4-12, E21-28, R13-19) тривалістю 20-25 хв. перед прийомом їжі за каскадним методом (процедури № 10 щоденно – 14 днів перерва – процедури № 10 – перерва один місяць – процедури №10) (патент України № 104159).

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику гастроентерологічного відділення та денного стаціонару поліклініки КНП Тернопільської комунальної міської лікарні № 2, терапевтичне відділення ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, I та II терапевтичне відділення КМКЛ швидкої медичної допомоги м. Львова, що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є значне підвищення ефективності лікування хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу у поєднанні з ожирінням.

За матеріалами дисертації опубліковано інформаційний лист (№ 341-2015) «Спосіб корекції трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу у поєднанні з ожирінням» (Київ, 2015).

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, біліарний генез, метадоксин, поверхнева багатоголчаста різнометалева аплікація.

ANNOTATION

Kytsai K.Yu. Clinical and pathogenetic aspects of chronic biliary pancreatitis combined with obesity, differentiated approaches to its treatment – qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

PhD thesis, specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 2019.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, 2020.

Theoretical generalization and new scientific solution of the problem is presented in the thesis, i.e. increasing the effectiveness of treatment of the patients with chronic biliary pancreatitis combined with obesity, on the basis of evaluation of the main clinical and pathogenetic aspects and mechanisms of development of trophological insufficiency, as well as development of differentiated complex treatment programs, which consist of the use of metadoxine and the surface multi-needle differently-metal application course.

It was established that exocrine pancreatic insufficiency was more severe in the patients with chronic biliary pancreatitis combined with obesity compare with those without obesity by the level of fecal α -elastase (by 27.8 %, $p<0.05$) and the total coprogram (by 28 %, $p<0.05$) that complicated the clinical course of chronic pancreatitis by the number of patients with main clinical syndromes (in total by 19.0 %, $p<0.05$). Excretory insufficiency and severity of clinical syndromes increased with the progression of changes in the hepatobiliary system according to the following trend: minimally invasive cholecystectomy < functional disorders < chronic cholecystitis < laparotomy cholecystectomy.

The stiffness of liver (7.70 ± 0.15) kPa and pancreas (7.08 ± 0.11) kPa reached steatosis (according to the data of shear wave elastography) in the patients with concomitant obesity. Structural state of the pancreas was comparable and interdependent with the structural state of the liver (high correlation $r=0.879$, $p<0.05$) by the stiffness level, and increased with worsening of obesity and biliary factor. The depth of structural changes in the pancreas was associated with its decreased functional capacity by statistically significant correlation between the pancreas stiffness and the amylase level and fecal α -elastase ($r=0.720$, $r= - 0.754$, respectively, $p<0.05$).

The presence of concomitant obesity in the patients with chronic biliary pancreatitis was associated with more significant disorders of trophological status (reduction of shoulder muscle circumference by 10.0 %, hemoglobin decrease – by 9.4 %, total protein decrease – by 15.4 %, $p<0.05$) with an increased body mass

index by 23.6 % and triceps skin fold thickness – by 27.1 % compare with the patients without obesity ($p<0.05$). The life quality of patients with chronic biliary pancreatitis combined with obesity (by SF-36) was significantly lower (by 24.5 %) than in those without concomitant obesity ($p<0.05$).

The significantly higher ($p<0.05$) activity of lipid peroxidation processes (malondialdehyde – by 29.9 %) and the inhibition of antioxidant system indices (SOD – by 25.3 %, SH-groups – by 24.0 %, ascorbic acid – by 32.8 %), more significant activation of the proteolysis system (kallikrein – by 37.7 %) and endotoxycosis (erythrocyte index of intoxication – by 27.5 %) was found in the patients with chronic biliary pancreatitis combined with obesity compare with the patients without obesity. The following rating was established: laparotomic cholecystectomy > chronic cholecystitis > functional disorders > minimally invasive cholecysectomy by effect of the biliary factor on the severity of pathological syndromes in chronic biliary pancreatitis combined with obesity. Pathological changes in the proteolysis system, endotoxycosis and the lipid peroxidation system were more significant with increasing of obesity degree, patient age, disease duration.

Inclusion of metadoxin in a complex treatment for correction of disorders in the patients with chronic biliary pancreatitis combined with obesity contributed to a significant decrease of main clinical syndromes (on average – by 72.8 %), increase of the life quality by SF-36 (on average – by 27.0 %), lipid-correcting effect, which was manifested by decrease of cholesterol by 14.0 %, $p<0.05$, triglycerides – by 19.0 %, $p<0.05$, and increase of the level of high-density lipoproteins by 11.5 %, $p<0.05$; improvement of trophological status (shoulder muscle circumference – by 10.9 %, hemoglobin – by 6.3 %, total protein – by 8.1 %, $p<0.05$) and structural state of the liver and the pancreas (reduction of stiffness index by 30.0 % and 21.9 %, respectively, $p<0.05$). Increasing of the efficacy of the treatment, which consisted of metadoxin was proved by statistically significant positive correction of the imbalance of oxidant-antioxidant system, proteolysis processes and endotoxycosis.

The efficacy of use of an additional surface multi-needle differently-metal application course in the patients with chronic biliary pancreatitis combined with obesity was proved according to statistically significant decrease of the main clinical syndromes (on average by 84.3 %), increase of life quality by SF-36 (on average by 29.8 %), trophological status indicators (in total by 10.0 %), improvement of the liver and pancreas structure by 36.4 % and 30.2 % respectively, $p < 0.05$, as well as decrease of endotoxemia, proteolysis and oxidant activity, increase of the antioxidant system activity.

Scientific novelty of the research results

The influence of biliary factors (functional disorders of the biliary system, chronic cholecystitis, laparotomic and minimally invasive cholecystectomy in the anamnesis) on the formation of exocrine pancreatic disorders, trophological disorders (protein, lipid, vitamin metabolism, anemic syndrome) and life quality in the patients with chronic pancreatitis combined with obesity was established for the first time.

The effectiveness of differentiated treatment programs for correction of the revealed disorders by inclusion of the hepatoprotective medication metadoxin and the surface multi-needle differently-metal application course on the basis of improvement of the main clinical syndromes, life quality, structural status of the liver and the pancreas, trophological status indicators, correction of imbalance of the oxidant-antioxidant system, disorders of the kallikrein-kinin system and endotoxemia was suggested, evaluated and proved for the first time.

A new way of the functional capacity assessment of the pancreas was developed for the first time by calculating the total coprogram expressed in points. Mathematic formulas for prediction of the quantitative point of pancreatic stiffness was worked out for the first time and based on the consideration of clinical, anamnestic and laboratory parameters.

The practical significance of the attained results

The use of mathematic formulas for predicting the quantitative point of pancreatic stiffness on the basis of taking into consideration clinical, anamnestic

and laboratory parameters: age of patients, duration of disease, amylase level, fecal α -elastase or total coprogram expressed in points.

It was suggested to use the total coprogram score expressed in points for evaluation of functional capacity of the pancreas (patent of Ukraine № 133394).

It was recommended to include medication metadoxin 1 (0.5 g) pill 2 times a day 15-30 minutes before meal for 3 months into a complex therapy for the patients with chronic biliary pancreatitis combined with obesity (patent of Ukraine № 103304); the course of surface multi-needle differently-metal application on the lumbosacral part of the spine paravertebrally (BAP V17-28, V47-53, T3-8) alternating with the anterior surface of abdomen (BAP RP14-16, J4-12, E21-28, R13-19) for 20-25 minutes before meal by cascading method (procedures No.10 daily – 14 days break – procedures No.10 – one month break – procedures No.10) was advised to enhance the effectiveness of concomitant obesity correction (patent of Ukraine № 104159).

The results of the research are implemented in the medical practice of the gastroenterology department and polyclinic out-patient department of Ternopil Municipal Hospital № 2, the therapeutic department of Emergency Hospital in Chernivtsi, therapeutic departments № 1 and № 2 of Lviv City Municipal Emergency Hospital, which is confirmed by related implementation acts. The implementation resulted in a significant increase of treatment efficacy in the patients with chronic pancreatitis of biliary genesis combined with obesity.

An information letter (№ 341-2015) is published according to the materials of the thesis “Technique of trophological insufficiency correction in the patients with chronic pancreatitis of biliary genesis combined with obesity” (Kyiv, 2015).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Бабінець Л. С., Назарчук Н. В., Кицай К. Ю. Структурний стан підшлункової залози та параметри копрограми в оцінці хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії. *Лікарська справа*. 2014. № 11. С. 82–84.
2. Babinets L. S., Halabitska I. M., Kytsai K. Yu. Patogenetic substantiation of trofologic impact of complex therapy of chronic pancreatitis. *Journal of Health Sciences*. 2014. № 4 (16). P. 272–275.
3. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Актуальні аспекти формування хронічного біліарного панкреатиту. *Вестник клуба панкреатологов*. 2015. № 4 (29). С. 46–50.
4. Babinets L. S., Kytsai K. Yu. Stool test parameters and pancreas structural condition among patients with chronic pancreatitis after cholecystectomy. *Sanatate publica, economie si management in medicina*. 2015. № 4 (61). С. 129–131.
5. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Клініко-патогенетичні паралелі хронічного панкреатиту біліарного генезу та ожиріння. *Гастроентерологія*. 2016. № 1 (59). С. 86–92.
6. Патогенетичні аспекти порушень ліпідного обміну при хронічному панкреатиті, підходи до їх корекції / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, К. Ю. Кицай, Б.О. Мігенько, О.С. Квасніцька. *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 1 (30). С. 16–19.
7. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С., Мігенько Б. О. Хронічний панкреатит після холецистектомії: особливості лікувальної тактики. *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 4 (33). С. 28–32.
8. Кореляції між трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного генезу / Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба, К. Ю. Кицай, І. М. Галабіцька. *Вестник клуба панкреатологов*. 2017. № 1 (33). С. 38–40.

9. Babinets L. S., Kytsai K. Yu. Structural condition of pancreas and liver in patients suffering from chronic biliary pancreatitis combined with obesity. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. № 2 (30). С. 108–110.

10. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Дисбаланс калікреїн-кінінової системи при хронічному панкреатиті у поєднанні з ожирінням і результати його комплексної корекції. *Гастроентерологія*. 2017. № 4 (51). С. 246–248.

11. Improvement of the Complex Medical Treatment for the Patients with Chronic Biliary Pancreatitis / L. Babinets, K. Kytsai, Yu. Kotsaba, I. Halabitska, N. Melnyk, I. Semenova, O. Zemlyak. *Wiedomosti Lekarskie*. 2017. № 2 (1). P. 213–216.

12. Стан соматичного пулу білка як маркер трофологічного статусу при хронічному панкреатиті у поєднанні з ожирінням / Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай, Г. М. Сасик, Н. В. Грималюк. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 2 (34). С. 235–237.

13. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Оцінювання параметрів еластографії підшлункової залози і печінки при коморбідності хронічного біліарного панкреатиту та ожиріння. *Семейная медицина*. 2019. № 2 (82). С. 123–125.

14. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Медикаментозна корекція показників абдомінального ожиріння у хворих на хронічний панкреатит ожирінням. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 2 (38). С. 187–189.

15. The Correlation Between Trofology Status and the Main Disease Characteristics of Patients with Biliary Genesis Chronic Pancreatitis / L. Babinets, Y. Kotsaba, K. Kytsai, I. Halabitska. *Bulletin of Akaki Tsereteli State University*. 2016. № 2 (8). P. 180–183.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

16. Оцінка показників еластографії печінки у хворих на хронічний панкреатит на тлі стеатогепатозу / Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай, І. О. Боровик,

Н. В. Грималюк. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали наук. практик. конф., 21 травня 2014 р. Тернопіль, 2014. С. 6–7.

17. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Еластографічні параметри печінки у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні зі стеатогепатозом. *Сучасні аспекти діагностики, лікування і реабілітації захворювань внутрішніх органів* : міжобласна наук.-практик. конф., 23-24 жовтня 2014 р. Тернопіль, 2014. С. 12–13.

18. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Назарчук Н. В. Порівняльна оцінка різних груп хворих на хронічний біліарний панкреатит. *Коморбідні стани в практиці лікаря-інтерніста* : матеріали наук.-практик. конф., 5 березня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 4–5.

19. Babinets L. S., Kytsai K. Yu. Clinical and paraclinical assessment of biliary genesis chronic pancreatitis. *Вопросы современной медицинской науки* : матеріали наукової конф. студентів-медиків з міжнарод. участю, 3-4 квітня 2015 г. Самарканд, 2015. С. 131–132.

20. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Порівняльна оцінка якості життя різних груп хворих на хронічний біліарний панкреатит. Матеріали XIX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 27-29 квітня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 29.

21. Структурні та клініко-лабораторні особливості хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу / Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай, І. О. Боровик, С. С. Рябоконт. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали наук. практик. конф. з участю міжнар. спеціалістів, 17 червня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 141.

22. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Порівняльна характеристика перебігу хронічного панкреатиту біліарного генезу у різних групах хворих. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової наук. практик. конф., 17 червня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 5–6.

23. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Марків Н. В. Ефективність багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації у лікуванні хронічного

біліарного панкреатиту в поєднанні з ожирінням. *Методи рефлексотерапії в медичній реабілітації дорослих та дітей* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 15–16 жовтня 2015 р. Київ, 2015. С. 33–34.

24. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Грималюк Н. В. Ефективність включення препарату Ліверія ІС до комплексної терапії хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням. *Медицина XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 26 листопада 2015 р. Харків, 2015. С. 36.

25. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Динаміка показників оксидантно-антиоксидантної системи при лікуванні хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням. *Університетська клініка: захворювання гепато-біліарної системи з позицій поліпрофільного підходу* : матеріали щорічної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 січня 2016 р. Харків, 2016. С. 49.

26. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С., Грималюк Н. В. Динаміка показників ендогенної інтоксикації при лікуванні хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням. *Університетська клініка: захворювання гепато-біліарної системи з позицій поліпрофільного підходу* : матеріали щорічної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 січня 2016 р. Харків, 2016. С. 50.

27. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Криськів О. І. Стан показників калікреїн-кінінової системи хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2016. № 2 (26). С. 105.

28. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Складанюк Л. І. Скринінг структурного стану підшлункової залози у хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням. *Здоров'я українців в руках сімейного лікаря* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 8-9 грудня 2016 р. Київ, 2016. С. 12–13.

29. Корекція дисліпідних порушень у хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням / К. Ю. Кицай, Л. С. Бабінець, І. О.

Боровик, Л. І. Складанюк, Т. В. Войцехівська. *Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря* : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф., 16-17 березня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 48–49.

30. Влияние ожирения на состояние паренхимы печени и поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / К. Ю. Кыцай, Л. С. Бабинец, И. А. Боровик, Л.И. Складанюк, Т.В. Войцеховская. *Актуальные проблемы современной медицины* : материалы 71 науч.-практ. конф., 18-19 мая 2017 г. Самарканд, 2017. С. 166.

31. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Показники трофологічного статусу при хронічному біліарному панкреатиті. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф., 1-2 березня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 7.

32. Кицай К. Ю. Динаміка показників абдомінального ожиріння у хворих на хронічний панкреатит під впливом лікування. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 33–34.

33. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Аналіз параметрів еластографії хвилі зсуву підшлункової залози при хронічному панкреатиті і супутньому ожирінні. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., 13 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 15.

34. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Раціональне ведення хронічного панкреатиту у пацієнта з раком підшлункової залози. *Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку* : зб. тез. Харків, 2019. С. 43–44.

35. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Ефективність застосування метадоксину для корекції абдомінального ожиріння у хворих на хронічний панкреатит. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії* : матеріали

Всеукр. міждисциплінарн. наук.-практ. конф., 26-27 вересня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 27–28.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

36. Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит : пат. № 103304 Україна, МПК А61К 31/00, А61К. № u201505790 ; заявл. 12.06.15 ; опубл. 10.12.15, Бюл. № 23.

37. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Спосіб лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням : пат. № 104159 Україна, МПК А61М 31/00. № u201507750 ; заявл. 03.08.15 ; опубл. 12.01.16, Бюл. № 1.

38. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С., Дроняк Ю. В. Спосіб оцінки зовнішньо секреторної недостатності підшлункової залози : пат. № 133394 Україна, МПК А61М 31/00. № u201808835 ; заявл. 20.08.18 ; опубл. 10.04.19, Бюл. № 7/2019.

39. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Хронічний біліарний панкреатит: етіологічні аспекти, патогенетичні механізми. *Здоров'я України*. 2015. № 3 (37). С. 42–46.

40. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Оптимізація лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням. *Здоров'я України*. 2016. № 1 (39). С. 64–65.

41. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Спосіб корекції трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу у поєднанні з ожирінням : інформаційний лист № 341-2015. Київ : Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2017. 4 с.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень і термінів.....	20
Вступ.....	22
Розділ 1 Сучасні погляди на патогенез, діагностику і лікування хронічного біліарного панкреатиту в поєднанні з ожирінням (огляд літератури).....	29
1.1 Сучасні погляди на етіопатологенетичні чинники хронічного біліарного панкреатиту.....	29
1.2 Клініко-патогенетичні паралелі хронічного панкреатиту біліарного генезу та ожиріння.....	45
1.3 Сучасні погляди на лікування хронічного панкреатиту біліарного генезу асоційованого з ожирінням.....	61
Розділ 2 Клінічна характеристика хворих і методи дослідження.....	66
2.1 Характеристика клінічних груп хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу у поєднанні з ожирінням.....	66
2.2 Характеристика методів дослідження.....	79
2.3 Характеристика лікувальних комплексів.....	91
Розділ 3 Вплив етіологічних чинників формування біліарного хронічного панкреатиту у поєднанні з ожирінням на основні клініко-діагностичні параметри хворих та структурні характеристики підшлункової залози і печінки.....	97
3.1 Аналіз клінічних синдромів, показників ліпідограми у хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням залежно від етіологічного фактора.....	97

3.2	Оцінка структурного стану підшлункової залози та печінки хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням за допомогою методу еластографії хвилі зсуву.....	110
Розділ 4	Аналіз стану патогенетичних синдромів при хронічному біліарному панкреатиті в поєднанні з ожирінням	122
4.1	Дослідження стану показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням.....	122
4.2	Аналіз показників ендогенної інтоксикації при хронічному біліарному панкреатиті в поєднанні з ожирінням.....	129
4.3	Стан калікреїн-кінінової системи при хронічному біліарному панкреатиті в поєднанні з ожирінням.....	134
Розділ 5	Оцінка ефективності диференційованих програм лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожиріння.....	140
5.1	Динаміка клінічного перебігу і показників якості життя хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням під впливом запропонованих програм комплексного лікування.....	141
5.2	Аналіз ефективності лікувальних програм за динамікою показників ліпідного обміну, трофологічного статусу і ферментних показників крові печінки та підшлункової залози.....	146
5.3	Динаміка параметрів еластографії хвилі зсуву підшлункової залози та печінки і патогенетичних	

синдромів при хронічному панкреатиті біліарного генезу в поєднанні з ожирінням під впливом комплексних програм лікування.....	152
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	160
Висновки.....	176
Практичні рекомендації.....	179
Список використаних джерел.....	180
Додатки.....	204

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АОС	–	антиоксидантна система
БРПА	–	багатоцільова різнометалева поверхнева аплікація
БС	–	біліарний сладж
ВСФ	–	внутрішньосекреторна функція
ГГТ	–	гамаглутамілтрансфераза
ЕІ	–	еритроцитарний індекс
ЕХЗ	–	еластографія хвилі зсуву
ЖКХ	–	жовчно-кам'яна хвороба
ЖП	–	жорсткість печінки
ЗСН	–	зовнішньосекреторна недостатність
ЗСФ	–	зовнішньосекреторна функція
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІР	–	інсулінорезистентність
КА	–	коефіцієнт атерогенності
ККС	–	калікреїн-кінінова система
ЛПВЩ	–	ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	–	ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїди низької щільності
ЛТХЕ	–	лапаротомічна холецистектомія
ЛФ	–	лужна фосфатаза
МА	–	малоновий альдегід
МІХЕ	–	малоінвазивна холецистектомія
НМТ	–	надмірна маса тіла
МС	–	метаболический синдром
ОМП	–	обвід м'язів плеча

ОТ	–	обвід талії
ПРА	–	протеолітична активність
ПЗ	–	підшлункова залоза
ПХЕС	–	постхолецистектомічний синдром
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів
СОД	–	супероксиддисмутаза
СМП	–	середньо молекулярні пептиди
ТГ	–	тригліцериди
ТН	–	трофологічна недостатність
ТС	–	трофологічний статус
УЗД	–	ультразвукова діагностика
ФР	–	функціональні розлади
ХП	–	хронічний панкреатит
ХБП	–	хронічний біліарний панкреатит
ХС	–	холестерин
ХХ	–	хронічний холецистит
ЦД	–	цукровий діабет
ШЖСТ	–	шкірно-жирова складка над тріцепсом
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
ЖМ	–	жовчний міхур
ЯЖ	–	якість життя
α_1 - ІІ	–	α_1 - інгібітор протеїназ
α_2 - МГ	–	α_2 - макроглобулін

ВСТУП

Актуальність теми. Важливою соціальною-економічною проблемою сучасної медицини є захворювання ПЗ, а саме ХП, що обумовило доцільність його детального вивчення [14, 40, 164, 179, 187, 212].

Захворювання реєструється у 6-8 % гастроентерологічних хворих, а в загальній клінічній практиці – 0,25-0,60 % р [65]. Захворюваність на ХП у різних країнах Європи становить від 4 до 8 випадків на 100 тис. населення на рік, а поширеність – 25 випадків на 100 тис.

За даними світової літератури, ХП має тенденцію до зростання. Це значною мірою пов'язано із підвищеним споживанням алкоголю, а також покращенням методів діагностики, в тому числі і захворювань гепатобіліарної системи [104].

До числа найбільш поширених причин розвитку ХП відносяться ураження печінки і жовчевивідних шляхів (ЖВШ). За різними даними світової наукової літератури, в 35-60 % випадків патологія ЖВШ визнана фактором, що призводить до виникнення ХП [104].

У розвинених країнах Європи ХП значно «помолодшав» – середній вік пацієнтів із таким діагнозом значно знизився із 50 до 39 років, а також на 30 % збільшилась кількість жінок.

Щодо етіологічних варіантів ХП, то ризик розвитку даного захворювання у осіб з ожирінням найвищий при біліарному та алкогольному типах [37]. Наявний зв'язок між ожирінням та захворюваннями біліарної системи.

Патогенетичний механізм розвитку ХП при ожирінні – жирова інфільтрація ацинарних клітин, мікроемболія судин ПЗ жировими часточками, тромбози мікросудин з повільним прогресуванням дистрофічних змін в органі. Ожиріння знижує зовнішню секрецію ПЗ внаслідок жирового переродження ацинарних клітин або ліпоїдозу органа.

Також відомий механізм токсичної дії на тканину ПЗ надмірної концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) у крові [38].

Залишається недостатньо вивченим диференційований вплив біліарних чинників та ожиріння на виникнення та перебіг ХП.

Актуальною є також оптимізація лікування таких хворих з урахуванням етіопатогенетичного чинника. Обгрунтованим є застосування гепатопротектора, який сприятиме нормалізації ліпідного обміну, покращенню структурного стану органу, корекції трофологічних розладів, зниженню інтоксикаційного синдрому, оптимізації в системі ПОЛ/АОС і зниження активності процесів протеолізу.

Враховуючи вищенаведене, в науково-дослідній роботі передбачається вивчення особливостей клінічного перебігу та розробка ефективних диференційованих схем лікування для корекції виявлених порушень у хворих на ХБП із коморбідним ожирінням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, тезами. Робота виконана згідно із планом НДР ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб: предиктори розвитку, рання діагностика, профілактика і лікування» (№ державної реєстрації 0113U001244), співвиконавцем якої є дисертантка.

Мета дослідження – встановити клініко-патогенетичні особливості клінічного перебігу і порушень трофологічного статусу (ТС), а також (ЯЖ) у хворих на ХБП у поєднанні з ожирінням і розробити диференційовані програми лікування на підставі комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих.

Завдання дослідження:

1) дослідити характер і глибину порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ (копрограма, фекальна α -еластаза) та клінічний перебіг ХБП залежно від етіологічного чинника і супутнього ожиріння;

2) дослідити щільність печінки та ПЗ методом еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ) у хворих на ХБП із супутнім ожирінням;

3) проаналізувати взаємозв'язки між показниками трофологічного статусу (гемоглобін, еритроцити, білок загальний, індекс маси тіла, обвід м'язів плеча, шкірно – жирова складка над трицепсом) і вивчити ЯЖ за міжнародною шкалою SF-36 у хворих ХП залежно від наявності ожиріння;

4) вивчити показники оксидантно – антиоксидантної системи (малоновий альдегід, каталаза, супероксиддисмутаза, SH-групи, церулоплазмін, вітаміни А, Е, С), ендогенної інтоксикації (ЕІ, СМП 254, СМП 280) і показники калікреїн-кінінової системи (протеолітична активність (ПРА), калікреїн (КК), прекалікреїн (ПКК), α_1 – ІІ, α_2 – МГ, кініназа ІІ) у хворих ХБП з супутнім ожирінням;

5) розробити диференційовані комплексні програми лікування встановлених патогенетичних і трофологічних порушень у хворих на ХБП із включенням в комплексну терапію метадоксину та курсу багатоголчастої поверхневої різнометалевої аплікації (БРПА).

Об'єкт дослідження. ХБП у хворих з ожирінням у фазі ремісії або неповної ремісії.

Предмет дослідження. Закономірності змін взаємозв'язків між порушенням біліарних чинників та ожирінням з функціональним і структурним станом ПЗ, порушень в оксидантно-антиоксидантному статусі, системі ендотоксикозу та протеолізу; лікувальна ефективність препарату метадоксину (М) та курсу багатоголчастої поверхневої різнометалевої аплікації на корекцію основних клінічних синдромів, показників ТС, ліпідного спектру крові, структурного стану, дисбалансу в системі ПОЛ/АОС, ендотоксикозу та системи протеолізу.

Методи дослідження: загальноклінічні (скарги, анамнез, об'єктивні дані), антропометричні (індекс маси тіла (ІМТ), обвід м'язів плеча (ОМП), шкірно-жирова складка над трицепсом (ШЖСТ)), лабораторні (кількість еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобін, амілаза крові та сечі), біохімічні

(загальний білок, амілаза крові, малоновий альдегід (МА), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, церулоплазмін (ЦП), SH-групи, вітаміни А, С, Е, ЕІ, СМП 254, СМП 280, протеолітична активність, калікреїн, прекалікреїн, α_1 – ІІ, α_2 – МГ, кініназа ІІ), імуноферментні (фекальна α -еластаза), інструментально-функціональні (ультразвукове дослідження (УЗД) ПЗ та печінки з ЕХЗ, соціологічні (анкетування), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше визначено вплив біліарних чинників (функціональні розлади біліарної системи, некалькульозний холецистит, перенесена в анамнезі лапаротомічна та малоінвазивна холецистектомія) на формування зовнішньосекреторних порушень підшлункової залози, трофологічних розладів (білковий, ліпідний, вітамінний обміни, анемічний синдром) і якість життя при хронічному панкреатиті у поєднанні з ожирінням.

Вперше запропоновано, оцінено і доведено ефективність диференційованих медикаментозних програм корекції виявлених порушень з включенням препарату гепатопротекторної дії метадоксину і курсу багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації на основі покращення основних клінічних синдромів, структурного стану печінки і підшлункової залози, показників трофологічного статусу, підвищення якості життя, корекції дисбалансу оксидантно-антиоксидантної системи, порушень калікреїн-кінінової системи і ендотоксикозу.

Вперше розроблено новий спосіб оцінки функціональної спроможності підшлункової залози шляхом обрахунку сумарного показника копрограми, вираженого у балах. Вперше розроблено математичні формули прогнозування кількісного значення жорсткості підшлункової залози на основі врахування клініко-анамнестичних і лабораторних параметрів.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано використовувати математичні формули прогнозування кількісного значення жорсткості підшлункової залози на основі врахування клініко-анамнестичних

і лабораторних параметрів – віку хворих, тривалості захворювання, рівнів амілази, фекальної α -еластази або сумарного показника копрограми у балах.

Запропоновано використовувати сумарний показник копрограми у балах для оцінки функціональної спроможності підшлункової залози (патент України № 133394).

Запропоновано включення у склад комплексної терапії хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням препарату метадоксину по 1 (0,5 г) таблетці 2 рази на добу за 15-30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців (патент України № 103304), а для підсилення ефективності корекції супутнього ожиріння застосування курсу багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації на ділянку попереково-крижового відділів хребта паравертебрально (БАТ V17-28, V47-53, T3-8), чергуючи з зоною передньої поверхні живота (БАТ RP14-16, J4-12, E21-28, R13-19) тривалістю 20-25 хв. перед прийомом їжі за каскадним методом (процедури № 10 щоденно – 14 днів перерва – процедури №10 – перерва один місяць – процедури № 10) (патент України № 104159).

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику гастроентерологічного відділення та денного стаціонару поліклініки КНП Тернопільської комунальної міської лікарні № 2, терапевтичне відділення ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, I та II терапевтичне відділення КМКЛ швидкої медичної допомоги м. Львова, що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є значне підвищення ефективності лікування хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу у поєднанні з ожирінням.

Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі кафедри клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» і кафедри терапії № 1 та медичної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Опубліковано інформаційний лист (№ 341-2015) «Спосіб корекції трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу у поєднанні з ожирінням» (Київ, 2015).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею дисертанта. Самостійно виконано пошук та аналіз літератури відповідно до теми дисертації. Дисертантка брала участь у проведенні клінічних, антропометричних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних обстеженнях хворих, проводила відбір хворих, розподіл їх на групи, контролювала результати терапії, провела оцінку та узагальнення отриманих даних а також виконала їх статистичну обробку. Самостійно написала всі розділи дисертації, сформулювала висновки і практичні рекомендації, впровадила результати в практичну діяльність та науковий процес, підготувала до друку роботи на основі результатів власних досліджень. Дисертантка не використовувала ідеї та результати співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на: міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2015, 2019); підсумкових науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2014, 2015, 2019); міжобласній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики, лікування і реабілітації захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, 2014); науково-практичній конференції «Коморбідні стани в практиці лікаря-інтерніста» (Тернопіль, 2015); 69 і 71 науковій конференції студентів-медиків з міжнародною участю «Вопросы современной медицинской науки» (Самарканд, 2015, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Методи рефлексотерапії в медичній реабілітації дорослих і дітей» (Київ, 2015); науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XIX століття» (Харків, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Університетська клініка: захворювання гепато-біліарної системи з позицій поліпрофільного підходу» (Харків, 2016); науково-практичній

конференції з міжнародною участю «Здоров'я українців в руках сімейного лікаря» (Київ, 2016); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря» (Тернопіль, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога: кращі практики сімейної медицини» (Київ, 2017); Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (Тернопіль, 2018); Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я : імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (Тернопіль, 2019).

Публікації. Основні положення дисертації викладені у 41-ій науковій праці, з них 11 статей у наукових фахових виданнях України (1 – у виданні, що індексується наукометричною базою Scopus), 4 – в іноземних періодичних виданнях (1 – у виданні, що індексується наукометричною базою Scopus), 20 – у матеріалах конгресів та конференцій, 3 патенти на корисну модель, 1 інформаційний лист.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 222 сторінках (основний обсяг становить 157 сторінок), ілюстрована 44 таблицями і 19 рисунками, складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 215 наукових праць (135 – кирилицею, 80 – латиницею), додатків.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ І
ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО БІЛІАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ В
ПОСДНАННІ З ОЖИРІННЯМ
(огляд літератури)

1.1 Сучасні погляди на етіопатогенетичні чинники хронічного біліарного панкреатиту

Захворювання органів травлення невпинно зростають у всьому світі, що пов'язано із збільшеним вживанням алкоголю, надмірним споживанням гострої та жирної їжі, курінням, психо-емоційними факторами, зниженням соціального рівня населення, супутньою патологією [14, 46, 101, 187, 197]. За останні роки поширеність захворювань органів травлення серед населення України збільшилось на 24,7 %, захворюваність на – 8,7 %, смертність на – 14,0 % [117,124, 150, 155, 161, 189].

Хронічний панкреатит (ХП) є поширеною, актуальною проблемою у сучасній гастроентерології через труднощі в ранній діагностиці та низьку ефективність лікування [3, 70, 71, 140, 150, 152, 159, 169]. Рання діагностика захворювання залишається утрудненою, особливо при легких та стертих формах ХП, при яких метаболічні та патоморфологічні порушення в тканині залози компенсовані, клінічні симптоми захворювання стерті або практично не проявляються [44]. ХП являє собою хронічне, тривалістю понад 6 міс., прогресивне захворювання, що характеризується запально-дистрофічними і, меншою мірою, некротичними змінами в підшлунковій залозі (ПЗ); порушенням прохідності її проток, повторними загостреннями і поступовим заміщенням паренхіми органа сполучною тканиною з розвитком його екзо- й ендокринної недостатності [3, 20, 149, 156, 165, 191, 206].

ХП – це поліетіологічне захворювання. Основні етіологічні фактори: алкоголізм, захворювання печінки та жовчовивідних шляхів (ЖВШ),

гіперліпідемія, дія хімічних речовин (включаючи ліки), захворювання 12-палої кишки, недостатність білка в їжі, спадкові чинники, гіперпаратиреодизм, муковісцидоз, травми ПЗ, алергія [14, 101, 120, 160, 162, 204].

Значимість проблеми ранньої діагностики і адекватного лікування ХП обумовлена інвалідизацією хворих працездатного віку [39, 64]. Дане захворювання збільшує ризик розвитку раку ПЗ [40, 65, 72, 154]. Паралельно з порушеннями екскреторної функції ПЗ, що призводить до вираженого дисбалансу процесів травлення, у хворих часто відмічається порушення інкреторної функції, що сприяє розвитку панкреатогенного цукрового діабету [40, 64, 97, 169].

У 30 % випадків при рецидивуючому перебігу ХП виникають ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок слизової оболонки гастродуоденальної ділянки, тромбоз в системі ворітної вени, стеноз 12-палої кишки і ін.), летальність складає 5,1 %. Від ускладнень, пов'язаних з атаками захворювання помирають 15-20 % хворих на ХП, інші – внаслідок вторинних порушень травлення і інфекційних ускладнень. В літературі зустрічаються дані, що двадцятирічний анамнез захворювання підвищує ризик розвитку раку ПЗ у 5 разів [179, 206, 214].

ХП за поширеністю, ростом захворювання, частковій недієздатності і причині інвалідизації, є важливою соціально-економічною проблемою сучасної медицини і в структурі захворюваності органів ШКТ. Діагностика ХП залишається складним питанням, оскільки прижиттєве морфологічне дослідження є практично неможливим. При постановці діагнозу приблизно у 50 % хворих наявні помилки (можлива гіпо- та гіпердіагностика) [195, 198]. Найпоширеніші діагностичні помилки виникають через особливості топографічного розміщення органу, поліморфізм клініки даного захворювання. А найінформативніші дослідження є важкодоступні у повсякденній клінічній практиці.

Захворювання реєструється у 6-8 % гастроентерологічних хворих, а в загальній клінічній практиці – 0,25-0,6 % [113]. Особливістю ХП є його

схильність до поєднання з іншими захворюваннями. У 70-90 % випадків захворювання органів травлення поєднуються між собою, а з віком – із захворюваннями інших органів та систем [78, 113]. В 10,9 % випадків захворювання ПЗ є причиною інвалідизації хворих [119, 121].

Захворюваність на ХП у різних країнах Європи становить від 4 до 8 випадків на 100 тис. населення на рік, а поширеність – 25 випадків на 100 тис. [14, 28, 35, 94, 138, 164]. Помітна певна залежність частоти ХП від соціально-економічного рівня країни. Найвищий рівень захворювання спостерігається, як у бідних країнах, що пов'язано з недостатнім харчуванням, так і у розвинених – через підвищене вживання алкоголю та тваринних жирів [180, 186, 194]. Захворювання має тенденцію до зростання. У розвинених країнах Європи ХП значно «помолодшав» – середній вік пацієнтів із таким діагнозом значно знизився із 50 до 39 років, а також на 30 % збільшилась кількість жінок. Частота виникнення патології постійно зростає, що пов'язано із підвищеним споживанням алкоголю і покращенням методів діагностики, в тому числі і захворювань гепатобіліарної системи [14, 125, 139, 151, 168].

Хворі на ХП складають близько 25 % від всіх пацієнтів, що звертаються за допомогою в гастроентерологічні кабінети поліклінік України, а в гастроентерологічних стаціонарах ці хворі займають 9-12 % від загальної кількості ліжок [35, 37, 195].

До числа найбільш поширених причин розвитку ХП відносяться ураження печінки і ЖВШ. За різними даними світової наукової літератури, в 35-60 % випадків патологія ЖВШ визнана фактором, який призводить до виникнення ХП [104]. Близько третини населення усєї планети страждає на біліарну патологію. Патологія біліарної системи характеризується широкою розповсюдженістю, різноманітністю клінічних проявів, розвитком ускладнень. Тому своєчасна кваліфікована діагностика, раціональне лікування та профілактика мають велике значення і можуть запобігти

розвитку низки ускладнень. Протягом останніх десятиліть спостерігається невинний ріст захворювань біліарно-панкреатодуоденальної зони.

Холестероз жовчного міхура (ЖМ) вперше описав у 1857 році R. Virchow, який виявив у стінці ЖМ жирові відкладення зернистого характеру. Довгий час ця патологія була малознайомою практикуючим лікарям і вважалася рідкісним і важким у діагностиці захворюванням. При холестерозі ЖМ була встановлена природа ліпідів. W. Boyd дослідив біохімію ліпідів стінки ЖМ і довів, що це ефіри холестерину (ХС). На сьогоднішній день існують суперечливі думки з приводу етіологічних чинників, однак більшість авторів вважають холестероз ЖМ місцевим проявом порушень холестеринового обміну [135].

Описані також позаміхурові варіанти локалізації холестерозу: у міхуровій протоці, холедосі, вірсунговій протоці, що призводить до виникнення ХП з екзокринною недостатністю ПЗ [135].

Гістологічна картина холестерозу ЖМ характеризується відкладанням ефірів ХС переважно в слизовій оболонці в так званих пінистих чи ксантомних клітинах. Вважається, що для виникнення холестерозу ЖМ провокуючими факторами є не тільки підвищення літогенних властивостей жовчі. Запальні процеси, підвищення процесів перекисного окиснення епітелію слизової оболонки призводять до порушень процесів всмоктування компонентів жовчі, у тому числі білків, що прискорює нуклеацію і утворення жовчних каменів.

Клініка холестерозу ЖМ поліморфна і залежить від вираженості холестерозу, його локалізації, функціонального стану ЖМ. Виражені клінічні прояви характерні при ураженні шийки ЖМ, що порушує евакуацію жовчі з порожнини ЖМ і може викликати біль [42, 47, 122].

Жовчно-кам'яна хвороба (ЖКХ) – захворювання гепатобіліарної системи, зумовлене порушенням метаболізму холестерину і/або білірубину в поєднанні з іншими чинниками, що призводять до утворення каменів у жовчному міхурі, та є однією з найчастіших причин виникнення хронічного

біліарного панкреатиту (ХБП), який протягом останніх років має тенденцію до зростання. Захворюваність на ЖКХ з кожним десятиріччям збільшується у 2 рази. Також статистичні дані свідчать про омолодження даної патології. В Україні поширеність ЖКХ становить 5-12 %, тоді як у країнах Північної Америки та Європи, де населення вживає переважно їжу, багату на ХС, становить 30 % [43, 47].

Деякі автори наводять суперечливі дані про дещо нижчий відсоток захворюваності на дану патологію у країнах Північної Америки та Європи порівняно з Україною, що пов'язано з раннім проведенням оперативних втручань та широким застосуванням літолітичної терапії [47].

На думку В.Х. Василенко, «ЖКХ – це плата за довге і ситне життя». Фактори ризику об'єднують поняття «чотирьох f»: 1) female over forty (жінки, старші 40), 2) fat (схильність до ожиріння), 3) flatulent (метеоризм), 4) fertile (спроможні до народження). Жінки на ЖКХ хворіють у 2 рази частіше, ніж чоловіки, проте у осіб обох статей захворювання зустрічається частіше з віком, досягаючи максимуму до 60 років. Частота захворюваності у жінок зумовлена гормональними впливами на обмін ХС [207]. Естрогени пригнічують синтез жовчних кислот, збільшуючи при цьому концентрацію ХС в жовчі. Також часто у жінок під час вагітності спостерігається підвищений вміст ХС в жовчі, що є наслідком гормональних змін [45, 93, 111]. Встановлено, що введення прогестерону викликає секретиноподібний ефект, тобто призводить до підвищеної секреції панкреатичного соку з підвищеним вмістом у ньому бікарбонатів, зменшеним вмістом ХС в крові, зростанням холато-холестеринового коефіцієнта, збільшення об'єму ЖМ (за даними УЗД). Введення прогестерону призводить до виникнення панкреозимін-холецистокінінового ефекту, що веде до підвищення літогенності жовчі. Почали вивчати і зробили значний внесок у вивчення даної етіологічної форми ХП Bernard C. и Opie E (1901).

Вперше жовчні камені людини були описані ще у XIV столітті. Розрізняють такі типи каменів: холестеринові (містять холестерин),

пігментні (містять білірубін і його полімери), вапняні (складаються з вуглекислого вапна) і змішані.

Холестеринові камені округлої чи овальної форми, білого або жовтого кольору, гладкі, на розрізі мають променисту будову. Пігментні камені містять білірубін і глину, вони зазвичай є множинними, дрібні, чорного кольору. Змішані камені є різними за кольором, формою і величиною. У 80-90 % хворих на ЖКХ мешканців Європи та Північної Америки утворюються холестеринні камені, а у мешканців Азії та Африки переважають пігментні камені.

Ще у 1901 р. відомий вчений Е. Оріє пояснив механізм розвитку ХП – виникнення біліарно-панкреатичного рефлюксу при обтурації сфінктера Одді (СО) конкрементом (теорія спільної протоки) [28, 101, 153]. Ця теорія пояснюється анатомічними особливостями місць впадіння у 12-палу кишку загальної жовчної та панкреатичної проток.

Як відомо, тиск у загальній жовчній протоці (250 мм вод. ст.) нижчий, ніж у вірсунговій (300-500 мм. вод. ст), що запобігає закиду жовчі у протоку ПЗ. Слизова оболонка протоків ПЗ стійка до суміші жовчі та панкреатичних ферментів при нормальному тиску в протоковій системі. Її резистентність порушується при гіпертензії.

Останнім часом з'явилися дані, що для розвитку ХП необхідні патологічні зміни самої жовчі, яку називають “агресивною” або “токсичною” [28, 47]. Проникнення в панкреатичні протоки саме такої жовчі і спричиняє виникнення ХП біліарного генезу. Хоча на даний час пускові механізми, що викликають активацію ферментів у клітинах ацинусів остаточно невідомі. Є твердження, що при холелітіазі жовч містить велику кількість продуктів перекисного окислення ліпідів, що надає їй тих особливо агресивних властивостей при рефлюксі у панкреатичні протоки. Тривала інкубація жовчі у суміші з панкреатичним секретом чи культурою бактерій змінює її склад. При взаємодії жовчі і панкреатичного секрету відбувається

звільнення раніше зв'язаних жовчних кислот, лізолецитину, котрі пошкоджують захисний бар'єр проток ПЗ [28, 44, 45].

При подразненні дрібними конкрементами великого дуоденального сосочка (ВДС) розвивається запальний процес у ньому (папіліт), а згодом формується стеноз.

При проходженні конкременту у дванадцятипалу кишку запальний процес у ПЗ стихає, а при його затримці наростає гіпертензія, утруднюється відтік панкреатичного секрету і відповідно виникає холедохо- та дуоденопанкреатичний рефлюкси. Клінічно це все проявляється виникненням і наростанням больового синдрому [47, 48].

Виникнення болю при ХБП пояснюється двома основними механізмами [183, 184]. Підвищений тиск у крупних протоках ПЗ призводить до обструкції та запалення проток, що супроводжується злущенням протокового епітелію і, агресивний панкреатичний секрет контактує з оголеними нервовими закінченнями. Другою причиною виникнення болю є механічна компресія головкою ПЗ жовчного протоку з виникненням жовтяниці. Також головка ПЗ може здавлювати дванадцятипалу кишку з виникненням болю в епігастрії, який не зв'язаний з прийомом їжі. При підвищеній ацидифікації дванадцятипалої кишки виникає дискінетична біль [126].

Ще у 1884 р. була проведена операція по видаленню конкременту, що знаходився в отворі ВДС [126, 153]. Це явище описали двоє вчених, по імені яких його названо первинним стенозуючим папілітом або хворобою Дель-Вале-Донована і визнано як причину механічної жовтяниці при відсутності каменів у жовчному міхурі.

Вторинний стеноз ВДС виникає після його травматизації при проходженні дрібних конкрементів або внаслідок патологічних змін з боку дванадцятипалої кишки чи слизової холедоха. Патологія ВДС поділяється на функціональну та органічну (папіліт, аденома, стан після папілосфінктеротомії, парафатеральний диветрикульоз з дивертикулітом та ін.)

Не завжди холедохолітіаз призводить до розвитку ХБП. Найчастіше це ампулярний літіаз та конкременти ВДС. В більшості випадків камені в ампулі ВДС мають жовчне походження, але є дані про панкреатогенний літіаз з виникненням панкреатиту і жовтяниці. Наявність у жовчному міхурі конкрементів діаметром до 5 мм збільшує ризик виникнення ХП у 4 рази [97, 126].

ЖКХ часто поєднується з іншими захворюваннями. Багато дослідників та науковців стверджують, що ЖКХ не є самостійною нозологічною одиницею, а завжди поєднується із хронічним холециститом (ХХ), який вважають початковою (фізико – хімічною) стадією [14, 45]. ХХ – хронічне запальне захворювання стінки жовчного міхура, що супроводжується порушенням його моторної функції і всмоктувальної здатності, зміною структури і властивостей жовчі (дисхолія) з частим залученням до процесу жовчних судин (ангіохоліт) і проток (холангіт) [171, 210].

Важливою ознакою розвитку ЖКХ на ранніх стадіях є виявлення біліарного сладжу (БС) в жовчному міхурі. БС є початковою стадією утворення конкрементів, виникає внаслідок порушення біохімічного складу жовчі, що призводить до приципітації її основних компонентів [45, 135]. Термін «biliaris» з лат. означає жовтий, «sludge» – осад, випадання на дно ЖМ солей кальцію і натрію, жовчних кислот, пігментів, ХС, білірубину, слизу. БС діагностують у 80 % пацієнтів протягом доби після гострої панкреатичної атаки, і у 30-75 % людей з ідіопатичним панкреатитом [45, 135]. Враховуючи тісний зв'язок між БС та розвитком гострого панкреатиту, вважають, що діагноз ідіопатичного панкреатиту може бути встановленим тільки після виключення мікролітіазу у пацієнта.

У нормі жовч – це жовта або коричнева в'язка рідина, основними компонентами якої є жовчні кислоти, жовчні пігменти, ХС, вода і фосфоліпіди. ХС в перекладі з давньогрецької мови «тверда частина жовчі». Жовчні кислоти і лецитин підтримують ХС у рідкому стані, тобто запобігають його кристалізації.

Виникненню БС сприяють: перенасичення жовчі ХС, порушення співвідношення у ній компонентів, наявність пронуклеарів (глікопротеїни слизу, імуноглобуліни, іонізований кальцій, білірубін, фосфоліпіди) та антинуклеарів (аполіпопротеїни A_1 і A_2 , жовчні кислоти, лецитин, ацетилсаліцилова кислота). Пронуклеари викликають кристалізацію ХС та приципітацію погано розчинних компонентів жовчі.

На УЗД БС має вигляд хмарки з множинними ехопозитивними часточками без акустичної тіні в просвіті ЖМ. Проте УЗД не завжди є інформативною, а саме коли включення великих розмірів і не дають акустичної тіні. Надійнішим методом виявлення БС є мікроскопія жовчі, що зібрана при гастродуоденальному зондуванні.

Розрізняють 3 типи БС: мікролітіаз (дрібні гіперехогенні включення без акустичної тіні), згустки замазкоподібної жовчі і поєднання обох цих видів. БС може зникати самостійно, а може бути субстратом для подальшого формування конкрементів. Сладж, що містить мікроліти, може вільно проходити по всій протоковій системі, подразнюючи слизову оболонку жовчних шляхів, при цьому викликаючи біль. За новими даними, причиною нез'ясованого болю у правому підребер'ї у 83 % пацієнтів може бути БС [45, 94].

Одне з найбільш частих ускладнень наявного БС є виникнення ХБП. БС виявляють у 50 % хворих на ХП. У 90 % випадків при сладжі спостерігається гіпотонус СО, і відбувається рефлюкс жовчі у вірсунгову протоку. За даними японських дослідників, БС є маркером раннього раку ЖМ. Тому рекомендують ендоскопічну катетеризацію з цитологічним дослідженням БС на наявність атипівих клітин.

Рання діагностика БС та відповідне раціональне лікування має важливе клінічне значення через велику імовірність подальшого розвитку різноманітних ускладнень біліарнопанкреатичної зони.

Захворювання гастро-дуоденальної системи часто супроводжують ЖКХ і сприяють рецидивам ХБП. Частота ЖКХ та супутніх ерозивно-

виразкових уражень гастродуоденальної ділянки становить близько 25-27 % [74]. При цьому підвищується кислотність шлункового соку, обумовлена гіпергастринемією, що є надмірною стимуляцією для ПЗ і при додатковому утрудненні відтоку її секрету призводить до внутрішньопротокової гіпертензії і загострення патологічного процесу.

Серед біліарної патології, що призводить до виникнення ХП, виділяють також дискінезії жовчовивідних шляхів, які проявляються порушенням моторно-евакуаторної функції ЖМ та жовчних шляхів [45, 47]. Дискінезії можуть бути як самостійним захворюванням, так і супроводжувати ЖКХ, холецистит. Частка дискінезій у системі захворювань жовчовидільної системи складає 12-25 % [45].

Серед причин розвитку виділяють: аліментарні причини (харчова алергія, нерегулярне харчування, вживання низькокалорійної їжі, смаженої, жирної в поєднанні з малорухомим способом життя), порушення нервової регуляції роботи ЖМ, зміни рівня гормонів ШКТ і ендокринних залоз (клімакс, недостатність наднирникових залоз, одиночні кісти і полікістоз яєчників, гіпотиреоз, тиреотоксикоз, ожиріння, цукровий діабет), при виразковій хворобі, гастриті, дуоденіті, захворюваннях хребта. Запальний процес у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки призводить до порушення секреції гормону холецистокініну-панкреозиміну (ХК-ПЗ), який відіграє головну роль у регуляції моторики.

Дискінезії поділяють на гіпокінетичні (атонічні) – при переважанні тону парасимпатичної нервової системи та гіперкінетичні (спастичні) – при переважанні тону симпатичної нервової системи. При першому типі виявляють збільшення ЖМ, сповільнення його скоротливої функції, застій жовчі. При другому типі спостерігаються протилежні зміни: пришвидшене скорочення ЖМ, зменшення кількості жовчі у ньому, виділення жовчі невеликими порціями .

При обох типах дискінезій у результаті неузгодженої роботи ЖМ і сфінктерів жовчних проток порушується надходження жовчі в просвіт

дванадцятипалої кишки, що призводить до виникнення ХБП та інших розладів травлення.

За статистикою, в основному на дискінезії страждають жінки, в 10 разів частіше, ніж чоловіки. Часто хворіють вагітні, оскільки знижується тонус матки, кишечника, жовчних шляхів.

У разі тривалого перебігу поступово розвивається ушкодження рецепторного апарату нервових клітин, відбуваються морфологічні зміни слизової оболонки ЖМ з розвитком його запалення. Тому дискінезії розглядають як передстадію холециститу.

Тривала гіпомоторна дискінезія ЖМ і спазм СО призводять до застою жовчі, порушення її колоїдної стабільності, розвитку запального процесу з утворенням каменів.

Також причиною розвитку ХБП можуть бути анатомічні особливості жовчних і панкреатичних протоків, місця їх з'єднань, їх довжини і діаметри. За статистикою, у пацієнтів з довгим і широким холедохом, діаметром дистального відділу панкреатичного протоку більше 2,5 мм в декілька разів підвищується ризик виникнення ХП [14].

Морфологічно ХБП характеризується дегенеративними ураженнями паренхіми залози, рівномірним розширенням чи стенозом головної панкреатичної протоки на певній ділянці.

При біліарному ХП частіше розвивається ліпідно-жирова дистрофія ацинарних клітин ПЗ, що зберігають здатність до синтезу ферментів, але можливий і застій секрету з кістозним розширенням центрoацинарних протоків. З часом прогресує атрофія ацинарних клітин з наступним апоптозом і протоковою метаплазією, замісним склерозом і ліпоматозом з незначним перидуктальним склерозом крупних вивідних протоків. Зменшується кількість острівців, що є ознакою ендокринної недостатності. При цьому розміри острівців і їх ядер збільшуються, що являється компенсаторною гіпертрофією [45, 47].

Перебіг ЖКХ в багатьох випадках супроводжується супутніми

захворюваннями органів травлення, а саме гепатопанкреатобіліарної зони. Протягом останніх років ЖКХ має тенденцію до зростання, як у країнах Європи, так і в Україні. Відповідно і збільшується кількість холецистектомій (ХЕ). Щорічно у світі виконується 2,5 млн ХЕ, тобто по частоті виконання це оперативне втручання поступається тільки апендектомії [14, 42, 43, 97]. Незважаючи на те, що ХЕ є основним етіопатогенетичним методом лікування, але далеко не завжди вирішує проблему і навіть може спровокувати загострення чи прогресування супутньої патології. Серед органів гепатопанкреатодуоденальної зони видалення ЖМ найчастіше відображається на функціонуванні ПЗ. ХП розвивається більше ніж у половини пацієнтів, що перенесли оперативне втручання з приводу ЖКХ [56, 116].

За даними В.А.Зоріної та ін. авторів, при дослідженні хворих після ХЕ у 85 % відмічено підвищений вміст в крові α_1 -антитрипсину, при чому в 34,7 % випадків показники переважають норму більше, ніж у 2 рази. Своєчасна і технічно грамотно виконана операція, особливо на початкових стадіях ЖКХ, не відображається на функціональному стані ПЗ. У випадку повного відновлення прохідності жовчних і панкреатичних шляхів знижується ступінь вираженості патологічних процесів у ПЗ, настає регенерація панкреатоцитів і підвищується їх активність. Репаративні процеси починаються зі строми і характеризуються зворотним розвитком сполучної тканини, переходять на паренхіму, що сприяє відновленню функціональної активності залози. Швидкість відновлення після операції залежить від варіанту ХЕ (традиційна, лапароскопічна, ХЕ через міні-доступ) [14, 26]. Але при тривалому процесі повне відновлення не настає.

Близько у третини хворих, що перенесли в анамнезі ХЕ, продовжують турбувати абдомінальні болі та диспепсичні розлади [171, 182, 184]. Їх наявність пов'язана із двома основними чинниками: як порушенням обміном холестерину (етіологічний чинник ЖКХ), так і тим, що жовчовиділення проходить у нових анатомо-фізіологічних умовах (відсутності ЖМ) [25, 101, 171].

Випадіння фізіологічної ролі ЖМ, а саме – концентрації жовчі у міжтравний період і викид її у 12-палу кишку під час їжі супроводжується порушенням пасажу жовчі у кишку та розладами травлення [45, 47]. При зміні хімічного складу жовчі та її хаотичному поступленні порушується перетравлення і всмоктування жирів і інших речовин ліпідної природи, що веде до зменшення бактерицидності дуоденального вмісту, мікробному обсіменінню дванадцятипалої кишки, ослаблення росту і функціонування нормальної кишкової мікрофлори, розладів печінково-кишкової циркуляції і зниження загального пулу жовчних кислот. Під впливом мікрофлори відбувається передчасна декон'югація жовчних кислот, що призводить до ураження слизової оболонки дванадцятипалої кишки, виникнення дуоденіту, ентериту, коліту, холагенної діареї [25, 42, 47].

Часто після ХЕ спостерігається порушення ферментативноутворювальної функції ПЗ, що призводить до загострення панкреатиту. Частота виявлення ХП після перенесеної ХЕ, за різними даними наукових джерел, становить 15-90 % [25, 43, 47, 101].

Всі патологічні прояви, що виникають після проведення ХЕ, об'єднані під однією назвою – постхолецистектомічний синдром (ПХЕС) [42, 43, 93, 171, 210]. До терміну «ПХЕС» відноситься компенсаторна дилатація загальної жовчної протоки з зниженою скоротливою функцією, дисфункція і спазм СО, хронічна дуоденальна непрохідність, вторинна панкреатична недостатність, холагенна діарея [25]. СО являє собою фіброзно-м'язовий футляр, що містить кінцеві частини спільної жовчної та панкреатичної проток і спільний канал, що проходить через стінку дванадцятипалої кишки.

СО виконує важливі функції, а саме – виділення жовчі і панкреатичного секрету в дванадцятипалу кишку під час травлення і запобігає зворотному надходженню дуоденального вмісту в загальну жовчну та панкреатичну протоки.

ХК-ПЗ – це гормон, що виробляється слизовою оболонкою 12-палої кишки і сприяє скороченню ЖМ та розслабленню СО при надходженні їжі у

кишку. Поза травленням відбуваються протилежні зміни – розслаблення ЖМ та підвищення тонуусу СО.

Слизовою оболонкою ЖМ виробляється антагоніст ХК-ПЗ-антихолецистокінін, який розслаблює ЖМ і підвищує тонус СО у період спокою. При видаленні ЖМ дія антихолецистокініну припиняється, і відповідно формується дисфункція СО, у більшості випадків з переважанням його спазму [25, 43]. Дисфункція СО виявляється у 30 % хворих на ХП [42, 210]. Дисфункція СО може бути первинною і вторинною. Первинна пов'язана з зменшенням м'язової маси ЖМ і зниженням чутливості рецепторного апарату до нейрогуморальної стимуляції. Вторинна спостерігається при структурних змінах (стенози протоків і сфінктерів), хронічні запальні процеси позапечінкової біліарної системи, також можуть спостерігатися при гормональних розладах, вагітності, гепатитах, цирозах, лікуванні соматостатином, цукровому діабеті.

Розрізняють 2 типи порушення тонуусу СО: гіпо- і гіпертонус. При першому типі відбувається рефлюкс дуодеального вмісту в загальну жовчну і панкреатичу протоки з розвитком запального процесу у ПЗ та жовчних шляхах. При другому типі утруднюється вихід жовчі і панкреатичного секрету в дванадцятипалу кишку, підвищується тиск в загальній жовчній і панкреатичній протоках і відповідно наростає больовий синдром.

Також ДСО поділяють на біліарну (дисфункція сфінктера холедоха) та панкреатичну (дисфункція сфінктера панкреатичної протоки), що є важливим для диференціальної діагностики патологічного процесу [42, 171].

Дуоденостаз і дуоденальна гіпертензія мають вагоме значення у розвитку дисфункції СО, що проявляється дуодено-біліарно-панкреатичними рефлюксами. Слизова оболонка дванадцятипалої кишки виробляє ентерокиназу, яка активує ферменти ПЗ. Активованій трипсин викликає коагуляційний некроз паренхіми з лейкоцитарною інфільтрацією, фосфоліпази А і В пошкоджують фосфоліпідний шар мембран панкреатоцитів, еластаза уражає еласичну оболонку судин, викликаючи

геморагії, калікреїн підвищує проникність судинної стінки, що призводить до просочування рідини, тобто до набряку залози [47, 126]. Фосфоліпаза А₂ і ліпаза – два ключових ферменти в патогенезі, як гострого, так і ХП. Встановлено, що фосфоліпаза А₂ є першим фактором, який пошкоджує клітинні мембрани. Також дуоденальна гіпертензія потенціює стаз в ЖМ та протоках ПЗ [47].

Розвитку ХБП сприяють також хронічні захворювання печінки (гепатити, цирози, стеатози). Також уже доведено, що при ураженні печінки вірусами гепатиту В і С можливість їх реплікації у паренхімі ПЗ (ацинарних, протокових, ендокринних клітинах) та ініціації автоімунних процесів, направлених на β -клітини ПЗ, що супроводжується зниженням секреції інсуліну у хворих з ЦД 2 типу [126].

Часто такі захворювання як глистні інвазії, кісти ПЗ, поліпи ЖМ порушують відтік жовчі, сприяючи застійним процесам, що призводить до порушення колоїдної структури жовчі. У літературі описані різні види гельмінтозів (аскаридоз, опісторхоз, анкілостомоз, ехінококоз, стронгілоїдоз), що мають механічний, токсичний, рефлекторний, алергічний вплив, як на панкреатобіліарну систему, так і на організм в цілому. Паразитарний панкреатит деякі вчені виділяють як окрему форму захворювання.

Одним з найпоширеніших гельмінтозів, що призводить до ураження ПЗ є аскаридоз. Аскариси заповзають в головку та додаткові протоки ПЗ, що викликає порушення відтоку панкреатичного секрету, гіпертензію в протоковій системі і розвиток панкреатиту. При тривалому перебуванні аскарид у ПЗ можливий розвиток абсцесу, закупорка протоків скупченням яєць аскарид.

Ураження ПЗ при опісторхозі спостерігається у третини пацієнтів, при цьому порушується інкреторна та екскреторна функції. У цих хворих захворювання є тривалим, оскільки ці гельмінти паразитують в організмі людини близько 20 років і сприяють розвитку ХП.

Ехінококова кіста, яка розташовується в головці ПЗ, здавлює загальну жовчну протоку, порушує відтік панкреатичного соку, а також токсична дія даного гельмінту призводять до запалення ПЗ.

Наступною причиною розвитку ХБП є перехід запального процесу з ЖМ, жовчних проток на ПЗ по венозних і лімфатичних судинах при відсутності біліарно-панкреатичного рефлюксу. При лімфогенному ураженні зазвичай ушкоджується голівка, що пояснюється анатомічною близькістю розташування її та ЖМ. Джерелом ураження є ланцюг збільшених лімфатичних вузлів, що йдуть від запаленого ЖМ до голівки ПЗ [126].

Особливістю ХБП, що відрізняє його від інших форм, є наявність екзокринної недостатності ПЗ та хронічної біліарної недостатності, що відображається на якості травного процесу.

Синдром зовнішньосекреторної недостатності при ХБП обумовлений зменшенням маси паренхіми внаслідок її атрофії, фіброзу, порушенням відтоку панкреатичного секрету в дванадцятипалу кишку внаслідок закупорки протоків ПЗ конкрементом.

Вторинна панкреатична недостатність виникає коли панкреатичні ферменти не активуються або інактивуються в кишечнику. Саме цей механізм є провідним при біліарному панкреатиті, оскільки при ЖКХ, ПХЕС спостерігається асинхронізм поступлення у дванадцятипалу кишку жовчі і панкреатичного соку, що є проявом трьох патогенетичних механізмів: недостатня активація панкреатичної ліпази, ацидифікація дванадцятипалої кишки (інактивація ліпази), порушення емульгації жиру і формування міцел [14, 25]. Додатковим фактором, котрий поглиблює зовнішньосекреторну недостатність є бактеріальна контамінація тонкої кишки.

У міру прогресування ХП знижується секреція ферментів. У хворих в першу чергу знижується секреція ліпази, а вже пізніше відбувається зниження секреції амілази і протеаз. Дефіцит ліпази пояснюється таким чином :

- ліпаза в переважаючій більшості піддається інактивації протеолітичним гідролізом порівняно з протеазами та амілазою;
- як відомо, при екзокринній недостатності знижується як секреція ферментів, так і бікарбонатів, що призводить до зниження рН у дванадцятипалій кишці. При рН нижче 5,0 ліпаза руйнується швидше, ніж інші ферменти. Також зниження рН призводить до зниження преципітації жовчних кислот, порушення утворення міцел, всмоктування жирів.

Недостатність панкреатичних ферментів може бути компенсованою : протеаза – завдяки кишковим протеазам і пептидазам, амілаза – завдяки слинній і кишковій амілазам. Ліпаза також продукується у шлунку та слинних залозах, але в незначній кількості, що не може попередити виникнення стеатореї при захворюваннях ПЗ [14, 126].

Таким чином, механізм формування біліарного хронічного панкреатиту є складним і часто багатфакторним. Ведення таких хворих потребує урахування цих механізмів, наявних коморбідних станів, а реабілітація їх часто буває довготривалою і не завжди ефективною. Тому подальша наукова розробка цієї проблеми є актуальною, сучасною проблемою.

1.2 Клініко-патогенетичні паралелі хронічного панкреатиту біліарного генезу та ожиріння

На сьогоднішній день ожиріння розглядають як глобальну епідемію неінфекційного характеру [6, 29, 44, 82, 85, 167, 202, 213]. Статистика свідчить про зростання кількості огрядних людей протягом останніх років у цілому світі, незважаючи на підвищену увагу до цієї проблеми з боку наукової і практичної медицини. Ожиріння має системний характер і впливає на метаболізм і фізіологічні параметри. Порушення ліпідного метаболізму і пов'язаних з ним захворювань протягом останніх 50 років стали об'єктом уваги лікарів різних спеціальностей.

Вчені відмічають, що при незначному надлишку ваги тривалість життя зменшується в середньому на 3-5 років, а при вираженому ожирінні III-IV ступеня – до 15 років [6, 44, 174, 181]. У двох випадках із трьох смерть людини настає від захворювань, пов'язаних з порушенням жирового обміну та ожирінням. Якщо б людству вдалося вирішити дану проблему, то середня тривалість життя зросла б на 4 роки (для порівняння: вирішення проблеми злоякісних пухлин дало б прибавку всього на 1 рік) [29, 82, 123, 167].

У 2004 році ВООЗ об'явила ожиріння головною проблемою століття, “чумою XXI століття” [6, 44, 85, 181, 200]. За даними економічних досліджень, витрати на лікування ожиріння і супутніх із ним захворювань складають 0,7 % і 2,8 % від загальних витрат на охорону здоров'я [38]. Річна вартість лікування хворих з надмірною масою тіла на 25 % – 44 % вища, ніж лікування хворих з нормальною вагою [83].

Поряд з ожирінням росте і поширеність захворювань, патогенетично зв'язаних з ним. Наявний факт, що середня тривалість життя огрядних людей на 8-10 років коротша, ніж в загальній популяції, а від захворювань зв'язаних з ожирінням у світі щороку помирає більше 2,5 млн людей [18,53,65]. Ожиріння може провокувати розвиток різних захворювань травної системи, а саме жовчекам'яної хвороби (ЖКХ), неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), функціональних порушень травного тракту і ін. [79, 200]. Коморбідні патології ускладнюють перебіг один одного, створюють труднощі у постановці діагнозу та виборі тактики лікування, значно погіршують якість життя (ЯЖ) хворого [80, 174, 200]. Важливою клініко-соціальною проблемою є необхідність удосконалення методів діагностики і лікування захворювань асоційованих з ожирінням, внаслідок ранньої інвалідизації і високої смертності. В основі цих захворювань є формування порушень вуглеводного обміну і дисліппротеїдемія атерогенного профілю, що сполучається з абдомінальним ожирінням.

Ожиріння – одна із серйозних медико-соціологічних проблем, невирішена проблема сучасного суспільства, один із головних факторів ризику цукрового діабету (ЦД) 2 типу, серцево-судинних і онкологічних захворювань, патології опорно-рухової та травної систем, а також репродуктивної дисфункції у чоловіків та жінок [6, 44, 167, 200]. За даними ВООЗ, у 2007 р. в світі зареєстровано 523 млн хворих ожирінням і прогнозує, що до 2025 р. половина населення планети буде мати надлишкову масу тіла. За статистикою, ожиріння є причиною передчасної смерті близько 300000 американців в рік. У країнах Західної Європи близько 30 % населення мають надлишкову масу тіла. У США 25 % населення мають ожиріння і 50 % – надлишкову масу тіла [6, 83, 174, 181]. Серйозне занепокоєння викликає поширеність ожиріння серед дітей та підлітків. Так, надлишкова вага у дітей віком 10 років в більшості країн Європи зустрічається в 10-20 %, а в Греції, Італії, на Мальті перевищує 30 % [167, 181, 200].

З 1984 р. Міжнародною класифікацією хвороб ожиріння виділено як самостійну хворобу. Основним фактором, що призводить до ожиріння є порушення енергетичного балансу, невідповідність між енергетичним надходженнями в організм і їх витратами. Прогрес подарував нам не тільки високі технології, але й пов'язану з ним гіподинамію, а також фаст-фуд – головні причини ожиріння. Гіподинамія сприяє сповільненню процесів життєдіяльності і призводить не тільки до ожиріння і жирового переродження органів і тканин, але і до виникнення цілого спектру захворювань. При ожирінні відбувається жирова інфільтрація таких органів як печінка, підшлункова залоза (ПЗ), поперечно-посмуговані м'язи, серце та ін.

За даними Q. Zhao, відносний ризик розвитку гострого панкреатиту при ожирінні становить – 3,16, при гіподинамії – 1,36, при неправильному харчуванні – 2,95, при вживання у їжу великої кількості м'яса – 1,93, при переїданні після епізодів голоду – 1,96. Проте відносний ризик

виникнення цього захворювання значно нижчий у тих, хто вживає молочні продукти, рис, морепродукти, овочі і складає: 0,43; 0,67; 0,59; 0,33 відповідно [38].

Найчастішою причиною виникнення ожиріння є переїдання. Також велика роль належить спадково-конституційним особливостям, віковим, статевим, професійним факторам, характеру харчової поведінки, дисфункції нервової та ендокринної систем. Відомо, що достатньо одного “неприкритого” енерговитратами бутерброду з сиром і стакан молока в день, щоб маса тіла за 10 років збільшилась на 10 кг [82].

У минулому надмірне накопичення жиру сприяло виживанню в складних життєвих ситуаціях. У наш час ожиріння розглядається як хронічне захворювання, яке не є самостійним, а тягне за собою цілий ряд інших патологій і призводить до втрати працездатності і передчасної смерті. Є відомий вислів Гіппократа: “Передчасна смерть більш характерна для товстих, ніж для худих”.

У 1926 р. J.H. Schaefer повідомив про те, що маса ПЗ корелює з масою тіла, а у 1933 р. R.F. Ogilvie виявив, що ПЗ осіб з низькою масою тіла містить 9 % жиру, а у осіб з ожирінням 17 % і більше [38].

За даними Torgerson і співавт., у жінок індекс маси тіла (ІМТ) і співвідношення талія-стегно є незалежним фактором ризику біліарної патології і панкреатиту, а у чоловіків – тільки ІМТ [141, 205].

Завдяки поєднанню зовнішньосекреторної та ендокринної функцій ПЗ бере участь у багатьох фізіологічних процесах. Унікальна цінність ПЗ полягає в тому, що вона виробляє ряд гормонів протилежних за дією, які тісно взаємодіють між собою, утримуючи гомеостаз у стані динамічної рівноваги [30, 38]. Тому захворювання ПЗ, в тому числі і хронічний панкреатит (ХП), розглядають як захворювання, що уражують секреторні й інкреторні відділи органу, що призводить до порушення сталості внутрішнього середовища організму [31, 38].

Щодо етіологічних варіантів ХП, то ризик розвитку даного захворювання у осіб з ожирінням найвищий при біліарному та алкогольному типах. Найявний зв'язок між ожирінням та захворюваннями біліарної системи. Як відомо, при ожирінні спостерігається підвищений синтез і екскреція холестерину (ХС) з жовчю, що супроводжується відповідно зміною складу жовчі (підвищенням її літогенності), розвитком біліарного сладжу (БС), холелітіазу. При цьому кількість продукованого ХС прямо пропорційна ІМТ. У хворих з надлишковою масою тіла у жовчі спостерігається зниження вторинних (дезоксихолевих) і підвищення рівня первинних (холевих) кислот [82]. Цікавим є той факт, що низькокалорійні дієти, які застосовують пацієнти з метою схуднення, у чверті випадків супроводжуються утворенням БС і конкрементів.

У пацієнтів з надлишковою масою тіла значно вищий внутрішньочеревний тиск, ніж у людей з нормальною масою тіла. Це обумовлено надмірним накопиченням жиру в органах черевної порожнини, “сидячим” способом життя. Також у такої групи пацієнтів збільшена разова порція їжі і вища її калорійність, що збільшує час знаходження їжі у шлунку і внутрішньочеревний тиск.

Відомо, що підвищений тиск в просвіті ДПК призводить до рефлюксу її вмісту в головну панкреатичну протоку з наступною активацією протеаз, що може призвести до розвитку ХП. Існують кореляційні зв'язки між внутрішньочеревним тиском та ризиком розвитку панкреатиту. За даними Navarro і співавт., підвищення внутрішньочеревного тиску на 1 мм рт. ст. збільшує ризик розвитку гострого панкреатиту у 2,23 рази [38].

Пацієнти з ожиріння хворіють на важкі форми панкреатиту, що пояснюється скупченням жиру навколо ПЗ, зниженням активності панкреатичних ферментів. Порушення ліпідного обміну при ожирінні часто супроводжується ураженням ПЗ та печінки у вигляді ліпогенного панкреатиту та жирового гепатозу.

Патогенетичний механізм розвитку ХП при ожирінні – жирова інфільтрація ацинарних клітин, мікроемболія судин ПЗ жировими часточками, тромбози мікросудин з повільним прогресуванням дистрофічних змін в органі [24, 85, 87]. Ожиріння знижує зовнішню секрецію ПЗ внаслідок жирового переродження ацинарних клітин або ліпоїдозу органа [24, 85]. Також відомий механізм токсичної дії на тканину ПЗ надмірної концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) у крові. Ліпотоксичність виникає внаслідок надмірного утворення ВЖК та їхньої дії як на острівцеві, так і на ацинарні клітини. Є дані, що для виникнення ХП на тлі гіперліпідемії необхідна наявність додаткової вторинної дії алкоголю або лікарських речовин [34, 37].

При додатковій дії алкоголю збільшується відкладення жиру в області живота (абдомінальний тип ожиріння), підвищується ризик метаболічного синдрому (МС) і серцево-судинних захворювань [59, 87]. Вплив етанолу на метаболізм ліпідів призводить до депонування нейтральних жирів в печінку та інші органи. Для осіб, що зловживають алкоголем, характерна перебудова метаболізму, що полягає у переключенні енергетичного обміну з вуглеводного на жировий, при якому організм починає активно використовувати для підтримання гомеостазу ВЖК і ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЦ) [24, 95].

На сьогоднішній день жирова тканина розглядається не тільки як регулятор функцій спрямованих на зберігання енергії та теплообмін, бере участь у регуляції апетиту, активності пресорних та гіпотензивних систем, метаболізмі жирів, вуглеводів, але і як самостійну залозу внутрішньої секреції, клітини якої – адипоцити секретують лептин, резистин, ангіотензин, ТНФ- α , адипонектин, ліпокаїн, ретинол-зв'язувальний протеїн [38, 112].

Найважчий тип ожиріння – абдомінальний, тому що вісцеральна жирова тканина має ряд агресивних факторів, які пов'язані з її ендокринною і паракринною функціями.

Лептин – гормон жирової тканини, що бере участь у регуляції апетиту і маси тіла, викликає активацію симпатичної нервової системи, здійснює зворотний зв'язок між жировою тканиною і центральною нервовою системою. Висока концентрація лептину в крові призводить до стимуляції інших нейропептидів (меланоцитстимулюючого гормону, кортикотропіну, рилізінг-фактора та ін.), внаслідок чого активується ліполіз у жировій тканині і надходження ВЖК безпосередньо у портальну систему та печінку, де вони перешкоджають всмоктуванню інсуліну та виникненню інсулінорезистентності (ІР) [38, 112]. На рівні печінки відбувається посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з наступним пошкодженням великою кількістю вільних радикалів мембрани та клітинних структур гепатоцита [38]. А оскільки печінка стоїть у витоках порушення ліпідного і вуглеводного метаболізму, то це безпосередньо призводить до дисфункції ПЗ, розвитку ІР.

Як відомо, підвищена активність вільнорадикального окиснення ліпідів є токсичною для клітин і тканин внаслідок пошкодження ліпідів, нуклеїнових кислот, білків [128]. Окислювальний стрес відіграє важливу роль у розвитку вогнищевого амілоїдного переродження клітин острівців, що відповідно призводить до порушення зовнішньосекреторної функції (ЗСФ) та внутрішньосекреторної функції (ВСФ) ПЗ [6, 127]. Інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення при ХП пов'язана з гіпоксією органу, стресовими чинниками. Гіпоксія в подальшому призводить до посилення процесів ПОЛ, пригнічення антиоксидантної системи захисту (АОСЗ), підвищення атерогенної фракції ліпопротеїдів з наступним розвитком і наростанням синдрому ендотоксемії, підвищенням гіпоксичних та ішемічних змін в тканинах та органах, активізацією апоптозу та системних метаболічних порушень [6, 128]. Пошкодjuвальній

дії вільних радикалів на клітини ПЗ протистоїть система АОСЗ, що запобігає утворенню і забезпечує зв'язування та модифікацію вільних радикалів, екранування функціональних груп білків.

За результатами досліджень хворих на ожиріння, у 64 % випадків спостерігається захворювання печінки та біліарного тракту (НАЖХП, холестероз ЖМ, ЖКХ) [1, 6, 82, 200, 201]. Враховуючи те, що основне навантаження у хворих на ожиріння припадає на печінку як основний орган метаболізму, то відсоток ураження є невеликим. Можливо, це пов'язане з відсутністю чітких клінічних симптомів захворювань печінки і ПЗ, наявністю перехресних симптомів, відсутністю паралелізму між клінічними, функціональними та морфологічними змінами печінки, пізньою діагностикою захворювань органів травлення у хворих з ожирінням.

Ожиріння в більшості випадків не є самостійним захворюванням, а складовою МС, до якого ще належать артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, гіперліпідемія, гіперурикемія, тощо. В більшості випадків ожиріння має аліментарний характер, тобто виникає внаслідок вживання їжі, що містить легкозасвоювані вуглеводи та тваринні жири, зниження рухової активності. В нормі жирова тканина становить 20 % маси тіла людини, а при ожирінні її кількість збільшується. Жирова тканина поділяється на підшкірну та інтраабдомінальну. Остання тісно контактує з портальною системою, має значно більше іннервації, широку мережу капілярів. Вісцеральні адипоцити мають високу щільність β -адренорецепторів та рецепторів до інсуліну. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку – до антиліполітичної дії інсуліну, що забезпечує добре сприйняття гормональних змін, які супроводжують абдомінальне ожиріння [6, 215].

Зниження функціональної активності ПЗ при МС може бути наслідком процесів окиснення і фосфорилування, пригнічення циклазної

системи панкреоцитів, погіршення реологічних властивостей крові і атеросклеротичних змін судин ПЗ.

Встановлено, що жирова інфільтрація печінки відіграє важливу роль у розвитку патологічного процесу при ХП. Розвиток НАЖХП супроводжується не тільки змінами функціональної активності її клітин, але і комплексною перебудовою регуляції гомеостазу, що сприяє прогресуванню порушень вуглеводного і ліпідного обмінів [6, 82].

НАЖХП і ХП є взаємозв'язаними, тобто кожне з цих захворювань може передувати іншому. Поширення НАЖХП становить близько 30 % в країнах Європи та зростає до 90 % за наявності ожиріння [1, 6, 201, 215]. НАЖХП розглядається як печінкова маніфестація МС. Відомі три механізми накопичення ліпідів в печінці: надмірне надходження, надмірний синтез самим органом та недостатнє їх виведення [6, 38].

При тривалому прогресуючому перебігу ХП розвивається інкреторна недостатність ПЗ (ЦД), ІР [24, 30, 149, 181]. Одним із механізмів, що пояснює розвиток НАЖХП при ХП є те, що при ІР підвищується активність ферменту – синтетази жирних кислот, яка продукує надлишок тригліцеридів (ТГ) та ХС. Систематичне вживання жирної їжі призводить до підвищеної продукції холецистокініну-панкреатозиміну (ХК-ПЗ) і ліполітичних ферментів при нормальному об'ємі секрету та бікарбонатів. В результаті відбувається преципітація білків з утворенням «білкових корків», порушується відтік секрету, розвивається запалення ПЗ. Внутрішньосекреторна недостатність виникає значно пізніше, ніж зовнішньосекреторна і пояснюється тим, що інсулоцити краще зберігаються, ніж ацинарні клітини, завдяки наявності в них механізму блокування апоптозу.

Термін “неалкогольний стеатогепатит” був введений J. Ludwig у 1980 році для характеристики морфології печінки у 20 хворих, які не вживали алкоголь, але мали зміни, що були характерними для алкогольної

хвороби. Переважно це були пацієнти з різними ступенями ожиріння та ЦД [38, 58, 59, 110].

Пояснення патогенезу запропоноване С.Р. Day та О.Ф. Games у 1998 році. Згідно з теорією 2 ударів: перший удар (морфологічно – жирова дистрофія) відбувається при надлишковому накопиченні ліпідів у гепатоцитах; при другому (морфологічно – стеатогепатит) продукти окиснення ліпідів пошкоджують паренхіму. При подовженні впливу негативних факторів відбувається активізація процесів фіброгенезу, що може призвести до розвитку цирозу. Тривалий час вважали, що НАЖХП проходить доброякісно, але протягом останніх років доведено, що у 27 % пацієнтів протягом 9 років розвивається фіброз, у кожного п'ятого (19 %) – цироз печінки. Численні дослідження свідчать про те, що близько 80 % криптогенних цирозів печінки є наслідками НАЖХП [38, 72, 73, 90, 114, 215].

Існує тісний зв'язок основних компонентів МС (ожиріння, гіперліпідемія, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія) з високим розвитком раку печінки, стравоходу, ПЗ, жовчних шляхів, товстої кишки. Численні дослідження хворих раком ПЗ показали, що ризик його виникнення на 20 % вищий у хворих з ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м²), ніж у пацієнтів з нормальним ІМТ [38, 115, 215].

Ожиріння призводить до збільшення розмірів печінки, переважно за рахунок її лівої долі, порушення біохімічних печінкових показників, функціональних проб, зміни структури органа. Поступове зниження маси тіла на 10 % і більше може зменшити рівень печінкових ферментів, сприяти зменшенню розмірів та нормалізації структури печінки.

Порушення балансу секреторних та інкреторних речовин ПЗ може бути одним з патогенетичних компонентів формування та прогресування МС. Ожиріння часто поєднується з ІР і є складовим МС [6, 24, 30, 83, 142]. Тривала гіперінсулінемія сприяє зниженню просвіту артеріол за рахунок проліферації їх гладком'язових клітин, що відіграє важливу роль у

порушенні кровопостачання у ПЗ і призводить до дистрофічних та атрофічних змін [38, 83].

При гіперінсулінемії, яка є наслідком ІР, тривалий час у крові може утримуватися нормальний вміст глюкози (нормоглікемія) при збереженій здатності клітин острівцевого апарату адекватно реагувати на гіперглікемію. Але постійна стимуляція β -клітин і дія підвищеної кількості ВЖК на них провокує виникнення секреторної недостатності, зниженої секреції інсуліну з наступним розвитком порушення толерантності до глюкози та виникненням ЦД 2 типу [24, 133]. Надлишок інсуліну посилює синтез ХС, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), а також гальмує процеси ліполізу [38].

Відомо, що порушення ліпідного обміну у вигляді збільшення рівня ЛПНЩ призводять до зниження клітинних імунологічних реакцій. ЛПНЩ та ЛПДНЩ знижують продукцію інсуліну β -клітинами острівців Лангерганса. Носієм контрінсулярного ефекту є аполіпопротеїн В, який має спільні з інсуліном антигенні детермінанти [38].

При дослідженні проф. Пасієшвілі Л.М. механізмів формування надлишкової маси тіла та ожиріння у осіб з хворобами біліарного тракту було доведено, що порушення кальцієвого гомеостазу при коморбідних патологіях ожиріння – ХП – хронічні захворювання біліарного тракту сприяє формуванню метаболічних порушень. Гіпокальціємія порушує надходження панкреатичних ферментів та жовчі і змінює процеси реполяризації клітин, що виступає як передумова розвитку атеросклерозу та АГ [79].

Для ожиріння характерне порушення ліпідного обміну з виникненням дисліпідемії, що проявляється ліпідною тріадою: підвищення рівня ЛПДНЩ та ЛПНЩ і зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [38]. Цей процес є в основі ліпідного дистрес-синдрому (ЛДС) – системної патологічної реакції організму на основі

ПЛО, що являє собою патобіохімічні і патоморфологічні процеси, які виходять за межі одного органу, спричиняючи виникнення нових або прогресування наявних захворювань [6, 38, 82]. Доведено, що найбільш раннім клінічним проявом ЛДС є холестероз жовчного міхура (ЖМ) з порушенням його моторно-евакуаторної функції, що супроводжується розладом синтезу жовчі в печінці та уповільненням її надходження у кишечник.

Як відомо, основою холестеринового гомеостазу є ентерогепатична циркуляція ХС. Ендогенний та екзогенний ХС у кишечнику піддається обробці ферментами ПЗ. ХС всмоктується у кишечнику в складі міцел із жовчними кислотами, ВЖК, моноацилгліцеридами. Далі переходить в складі хіломікронів до інших органів і тканин. Транспорт ХС з кишечнику до позапечінкових органів і тканин здійснюється за допомогою ЛПНЩ, а з клітин до печінки ЛПВЩ для катаболізму.

На тлі глибоких мікроекологічних порушень в кишечнику завжди спостерігаються зміни ліпідного складу крові. Ці порушення проявляються у вигляді підвищеної кількості анаеробів, гемолітичних кишкових паличок, стафілококів, грибів, а також зниження лакто- і біфідобактерій у фекаліях [38].

Біфідобактерії інгібують активність гідроксиметилглутарил – кофермент А – редуктази (ГМГ – КоА-редуктази), зменшуючи при цьому вихід ХС з гепатоцитів. Деякі штами посилюють катаболізм ХС в жовчні кислоти (ЖК). А різноманітні компоненти мікробної клітини (ендотоксин, зимозан, мураміддипептиди) та ін. сполуки мають властивість індукувати підвищене утворення ХС в різних клітинах організму людини, особливо в осіб, схильних до гіперхолестеринемії [83].

Посилене розмноження бактерій у тонкій кишці внаслідок дисбіозу ШКТ на тлі стресу призводить до посиленої декон'югації ЖК і утворення їх токсичних ендогенних солей, які порушують мікроциркуляцію в стінці кишки, збільшуючи всмоктування і повернення в печінку до 100 %

виділених в просвіт тонкої кишки ЖК. Це призводить до зменшення синтезу ЖК у гепатоцитах і до збільшення рівня ХС у плазмі крові у зв'язку з відсутністю потреби для його використання в синтезі ЖК.

У тонкій кишці недостатність ЖК призводить до порушення всмоктування і травлення їжі, а у товстій – призводить до зниження “стерилізуючих властивостей жовчі”. В товстій кишці в умовах дисбіозу значно знижується синтез летких жирних кислот (оцтова, масляна, ізомасляна, пропіонова) – головного механізму водно-електролітного, кислотно-лужного і енергетичного балансу організму людини. Порушується діяльність травно-транспортного конвеєру з формуванням “замкненого кола”: дисбіоз – порушення ентерогепатичної циркуляції ЖК – зниження синтезу ЖК і попадання їх в кишечник – дисбіоз.

Найчастіше ХП розвивається у пацієнтів з гіперхіломікронемією та гіпертригліцеридемією (1, 4 і 5 типи гіперліпопротеїнемії по Фредриксону) [38].

Одним із механізмів розвитку ХП біліарного походження є порушення гормонального балансу, а саме підвищення рівня чоловічих і жіночих статевих гормонів. При підвищеному рівні естрогенів формується антиатерогенний ліпідний профіль і ХС виділяється з жовчю, що веде до формування БС та конкрементів. А тривале травмування мікролітами фатерового сосочка призводить до розвитку внутрішньопотокової панкреатичної гіпертензії. При підвищеному рівні андрогенів спостерігається атерогенний ліпідний профіль, що сприяє прогресуванню атеросклерозу. Порушення трофіки ПЗ, як і інших органів черевної порожнини, прискорює її фіброзування і прогресування панкреатичної недостатності [6, 177, 178, 208].

При вторинній зовнішньосекреторній недостатності (ЗСН) ПЗ, що виникає на тлі захворювань гепато-біліарної системи, порушується активація ліпази внаслідок зниженої кількості ЖК, що порушує регуляцію надходження жовчі та ферментів ПЗ у ДПК і призводить до стеатореї.

Зовнішньосекреторна панкреатична недостатність ПЗ виникає у вигляді порушення продукції ліпази, бікарбонатів та рідкої частини секрету, частіше за умов 2а та 4 типів гіперліпопротеїнемій і розвивається приблизно у третини хворих на ожиріння, часто без клінічних проявів захворювання органу, тобто неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози (НАЖХ ПЗ), яка на сьогоднішній день мало досліджена.

Стеатоз – загальний термін для визначення внутрішньоклітинної акумуляції жиру в паренхімі ПЗ. Даний термін застосовують при накопиченні жиру в острівцевих чи ацинарних клітинах.

У патогенезі виникнення НАЖХ ПЗ велика роль належить порушенню співвідношення між основними адипоцитокінами: адипонектином (протизапальним), лептином та резистином, котрі мають прозапальні властивості [6, 34, 103, 158, 188, 196, 213]. При ожирінні рівень адипонектину у крові знижується, а лептину і резистину, навпаки, збільшуються. Протизапальні ефекти адипонектину полягають у зниженні регуляції і секреції прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ТНФ- α , тощо). ІЛ-6 – молекула гострої фази, що активна при захисті організму, метаболізмі глюкози та ліпідів, тому при ожирінні продукується в підвищеній кількості. ТНФ- α – збільшує проникність судин, медіатор деструкції тканин. Підвищення рівня ТНФ- α відбувається по принципу зворотного зв'язку при інгібуванні адипонектину. Прозапальна активність лептину характеризується вивільненням ІЛ-6, ТНФ- α із макрофагів [136, 186].

Останніми еспериментальними дослідженнями показано, що при панкреатиті знижується експресія Adipog 1 – рецептора, через який реалізується ефект адипонектину в ПЗ [38]. Рівень адипонектину не змінюється при голодуванні чи після їжі, а рівень лептину і резистину знижується при голодуванні та підвищується після їжі. Рівень адипонектину має більше значення ніж рівень лептину, а показники адипонектину зворотно корелюють з тяжкістю еспериментального панкреатиту [38].

Травний тракт є своєрідною ареною битви у людей з надмірною масою тіла, де вже на ранніх етапах розгортаються основні патогенетичні механізми формування компонентів МС, що безумовно негативно впливає на перебіг ХП і функціональні розлади СО. В свою чергу розвиток моторних і секреторних розладів ШКТ призводить до порушення функціональної активності мікробно-тканинного комплексу кишечника і дисбалансу між активністю про- і протизапальних цитокінів, що відображається наявністю тривалого хронічного системного запалення [35].

Н.А. Pitt (2007) висунув гіпотезу патогенезу НАЖХ ПЗ, яка подібна до гіпотези патогенезу НАЖХП. На його думку, неалкогольний стеатоз ПЗ прогресує в ХП і далі в рак ПЗ [38, 84, 172, 200, 214].

D.R. Cottam et al. (2004) сформулював гіпотезу хронічного запалення, яка пояснює асоціацію ожиріння, стеатозу різних паренхіматозних органів з хронічним запальним процесом і розвитком раку.

R. Ogilvie (1933) вперше описав стеатоз ПЗ, де на аутопсійному матеріалі показав, що у худощавих людей ПЗ містить не більше 9 % жиру, а при ожирінні вміст жиру зростає до 17 % і більше. T.S. Olsen (1978) заявив, що кількість жиру в ПЗ збільшується з віком, а у дітей та підлітків зростає по мірі збільшення об'єму ПЗ [38].

За даними І.Р. Попової [85], частота стеатозу ПЗ у хворих з ожирінням і МС значно вище ніж у пацієнтів з нормальним ІМТ і становить 86,4 %. Ряд авторів вважають, що існує пряма залежність між наявністю ліпоматозу ПЗ і вагою пацієнта.

При гістологічному дослідженні стеатозу ПЗ визначається збільшення кількості адипоцитів у тканині залози. Вираженість стеатозу оцінюють за допомогою шкали, розробленої M.M. Smits et al., що має назву Pancreatic Lipomatosis Score.

Стеатоз ПЗ відрізняється від ХП малоінтенсивним больовим синдромом, гіперліпідемією, уробіліногенурією, невисоким рівнем

амілази в крові, тенденцією до гіперглікемії [138, 201, 213]. Однією з можливих причин стеатозу ПЗ є гіперхолестеринемія. Припускають, що в цих випадках розвивається гіперамілаземія.

При стеатозі ПЗ підвищується ризик формування панкреатичних нориць після панкреатодуоденектомії. У хворих з вмістом жирової тканини у ПЗ більше 10 % ризик формування нориць високий, оскільки при стеатозі ПЗ має більш м'яку консистенцію [38].

У дослідженнях І.В. Маєва і співавт. продемонстровано зв'язок ожиріння і ХП: у 72,8 % хворих на ХП біліарної етіології, які знаходилися на лікуванні у хірургічному та терапевтичному відділеннях, була виявлена надлишкова маса тіла [64]. Автори показали, що ускладнене протікання ХП при підвищеному ІМТ розвивається значно частіше, а також збільшена тривалість стаціонарного лікування таких хворих. На даний час багато дослідників вважають доцільним враховувати ІМТ в якості прогностичного фактору, що може модифікувати лікувальну тактику при панкреатиті [205].

Печінка і ПЗ не тільки є органами-мішенями при МС, а й самі відіграють провідну роль у формуванні ІР і МС.

Важливим пусковим механізмом у розвитку МС є дисфункція ендотеліальних клітин. Ці клітини першими стикаються з вільними радикалами, гіперхолестеринемією, ЛПНЩ, високим гідростатичним тиском всередині судин (при АГ), гіперглікемією (при ЦД). Всі вищеперераховані чинники призводять до дисфункції ендотелію, розвитку ангіопатій, атеросклерозу.

Існує 2 теорії ендотеліальної дисфункції [6, 132]. Згідно із першою – проявляється вторинно при наявності АГ, гіперглікемії, дисліпідемії, ІР. При гіперглікемії активується ПОЛ та фермент протеїнкіназа С, що призводить до пригнічення судинорозширювальної функції судин, підвищення проникності судинної стінки до білків, зниження ендотелійзалежної релаксації судин. Підвищений АТ спричиняє

підвищену проникність судинної стінки до альбуміну, посилення секреції ендотеліну, ремоделювання судинної стінки. Дисліпідемія підвищує експресію адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, що призводить до формування атером.

За другою теорією, ендотеліальна дисфункція є первинною. Інсулін для з'єднання з рецепторами проникає крізь ендотелій. При наявності ендотеліальної дисфункції порушується його проникність з наступним виникненням ІР.

Враховуючи всі вищенаведені факти щодо клініко-патогенетичних взаємозв'язків ХП біліарного генезу із ожирінням, що вкладається у поняття дисліпідного синдрому, необхідно констатувати, що для досягнення ефективності комплексного лікування і реабілітації таких хворих повинні коригувати ці дисліпідні порушення.

1.3 Сучасні погляди на лікування хронічного панкреатиту біліарного генезу, асоційованого з ожирінням

Як відомо, лікування будь-якого хронічного захворювання є достатньо складним не тільки для лікаря, але й для пацієнта, так як потребує від хворого ретельного самоконтролю та зміни способу життя.

На сьогодні перед практичним лікарем стоїть складне питання щодо вибору ефективної комбінації препаратів при лікуванні ХП для кожного пацієнта індивідуально у зв'язку з наявністю великої кількості лікарських засобів на сучасному фармацевтичному ринку. Адже, вибір оптимальних лікувальних схем для даної категорії хворих дозволить скоротити тривалість лікування, кількість госпіталізацій, попередить виникнення ускладнень та значно покращить ЯЖ таких пацієнтів.

Лікування ХП полягає у купіруванні больового синдрому, корекції екзо- і /або ендокринної функції ПЗ, використанні спазмолітиків, регуляторів моторики [2, 21, 65, 69, 99, 106, 108, 147, 165]. У випадку коли затруднений

відтік жовчі і панкреатичного секрету внаслідок запального процесу у ВДС, наявна бактеріальна контамінація тонкої кишки чи ознаки інфекції в біліарній системі потрібно призначати антибактеріальні препарати, які виділяються в достатній концентрації з жовчю (напівсинтетичні пеніциліни, макроліди, цефалоспорини). При корекції больового синдрому дотримуються наступних заходів: виключення алкоголю і тютюнопаління, лікувальне харчування, замісна терапія, призначення препаратів, які блокують шлункову секрецію [22, 36, 68, 69, 75, 89, 148].

Серед хірургічних методів лікування хорошими клінічними результатами користуються наступні: ендоскопічна папілосфінктеротомія, дилатація стриктур і ендопротезування протоків, видалення холедохоцеле, літотрипсія і літоекстракція конкрементів термінального відділу холедоуху та головної панкреатичної протоки.

Оскільки етіопатогенетичними чинниками ХП є біліарні порушення та ожиріння, то лікування слід починати з корекції цих патологій [118, 130, 131]. На сьогоднішній день лікування ожиріння полягає у поступовому, помірному зниженні ваги (не більше 0,5-1 кг в тиждень), що спрямовано не стільки на покращення антропометричних показників, а на компенсацію метаболічних порушень і супутніх захворювань [23, 86, 96].

При ІМТ більше 30 кг/м^2 (або 27 кг/м^2 з ускладненнями) зменшення маси тіла тільки за допомогою дієти і зміни способу життя неможливе. У таких випадках призначають препарати – сібутрамін (пригнічує апетит) і орлістат (перешкоджає розщепленню та всмоктуванню жиру в кишечнику). При лікуванні пацієнтів з ІМТ – 40 кг/м^2 (або 35 кг/м^2 з ускладненнями) застосовують баріатричну хірургію.

В сучасній клінічній практиці використовуються різні методи лікування ожиріння: дієтотерапія, лікувальна фізкультура, фізіотерапія, фармакотерапія, психотерапія, хірургічне лікування. Проведена велика кількість рандомізованих, плацебо-контролюючих досліджень по вивченню ефективності цих методів терапії, як окремих, так і в сукупності. Доведено,

що зміна способу життя і звичок харчування дадуть можливість пацієнту назавжди позбутись зайвих кілограмів [176, 179, 212].

W. Miller і співавт. проаналізували результати досліджень, проведених за останні 25 років і показали, що при дотриманні тільки дієти пацієнтам вдавалось знизити масу тіла за 3 міс. в середньому на 10,7 кг; при збільшенні фізичних навантажень – на 2,9 кг; а при поєднанні дієтичних обмежень з фізичною активністю – в середньому на 11,8 кг [62, 192, 209].

Хворим із даною патологією для лікування застосовують есенціальні фосфоліпіди, статини, антиоксиданти. Широко в медичній практиці використовують препарати урсодезоксихолевої кислоти, які володіють літолітичною дією.

Губергріц Н.Б. у хворих на ХП в поєднанні з ожирінням застосовувала препарат Берлітрон 300 ОД та паралельно Гепар композитум. Після лікування за даною схемою відмічалось зниження рівня ТГ, покращення ЗСФ ПЗ. В іншому науковому дослідженні під керівництвом проф. Губургріц Н.Б. використовували цитраргінін та атоксил. Цитраргінін складається з аргініну та бетаїну, який володіє ліпотропною дією. Дана схема лікування довела свою ефективність, що підтвердилось наступними показниками: зниження коефіцієнту атерогенності, а також рівня ХС, ТГ, покращилось функціонування печінки і перебіг ХП.

Н.В. Беляєва у своїй роботі використовувала мультинутриєнтний функціонально-пептидний комплекс “Grinization“, який містить вітаміни, коферменти, антиоксиданти, макро- і мікроелементи, жирні кислоти, амінокислоти, фосфоліпіди, лецитин, нуклеїнові кислоти, що коригують білковий та ліпідний обміни, гіповітамінози, які спостерігаються при даній патології [102]. За результатами даного дослідження зменшилась вираженість диспепсичного і астенічного синдромів, покращились показники УЗ-гістографії і зменшились показники ІМТ.

О.О. Бондаренко для лікування хворих на хронічний панкреатит з супутнім ожирінням застосовувала Кардонат, Цефасель та Стевіасан, що

сприяло суттєвому зменшенню больового та диспептичного синдромів, покращанню зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ, функціонального стану печінки, покращенню показників ліпідного спектру крові, АОСЗ, показників УЗД, мікрогемодинаміки.

У дослідженнях А.А. Волкової довели свою ефективність препарати креон і трайкор: покращились показники ліпідного, вуглеводного та пуринового обмінів, знизився больовий та диспепсичний синдроми.

Л.М. Мігенько у лікуванні хворих на ХП з порушеним ліпідним обміном застосовувала Розувастатин та L-аргінін, завдяки чому знизилась вираженість больового та диспепсичного синдромів, покращились показники ліпідного обміну та цитокінінового профілю, спостерігали корекцію розладів ПОЛ/АОСЗ.

У дослідження Юрьової А.В. до стандартної терапії хворих на ХБП після ХЕ було включено антигомотоксичні препарати: хепель, момордика композитум, також дуфалак, урсофальк, що сприяло зменшенню клінічних проявів поєднаних захворювань, поліпшенню функціонального стану ПЗ, зменшенню її структурних змін і порушень ліпідограми крові, а також покращанню психосоматичного статусу пацієнтів, зниженню ризику загострень панкреатиту та формування біліарного сладжу, нормалізації маси тіла.

Пастухов О.І. для лікування ХБП після перенесеної ХЕ використовував антиоксидант мексидол, при застосуванні якого значно знизилась активність ПОЛ.

У роботах Гриневич В.Б. і співавт. представлені результати вивчення дії селективного М-холінолітика (гіосцину бутилброміду) на метаболічні порушення і клінічну картину у хворих на ХП. Встановлено, що даний препарат позитивно впливає на основні клінічні симптоми захворювання (больовий та диспепсичний), а також на вуглеводний та жировий обміни.

У літературі зустрічаються застосування таких гіполіпідемічних препаратів як фенофібрат у лікуванні хворих на ХП з супутнім МС.

Результати застосування даного препарату показали позитивну клінічну динаміку, покращення показників ліпідного та вуглеводного обмінів, корекцію ІР.

Також у наукових джерелах знайдені повідомлення про ефективне використання багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації за методом Ляпка (БРПА) при лікуванні пацієнтів, що страждають ХП.

Проте досліджень, котрі б вивчали ефективність поєднаного використання метадоксину і БРПА у хворих на ХБП із супутнім ожирінням для корекції виявлених порушень, не було знайдено.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика клінічних груп хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням

Для виконання поставлених завдань науково-дослідна робота проводилась на базі кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини.

Було обстежено 137 хворих на ХБП. З них – 115 пацієнтів із ХБП та супутнім ожирінням (основна група) та 22 хворих на ХБП (група порівняння). Всі обстежувані пацієнти знаходились на диспансерному спостереженні в ЦПМСД та на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні № 2 ДСП КНП Тернопільської комунальної міської лікарні № 2. Джерелами інформативних даних були «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о) та «Медичні карти стаціонарного хворого» (ф. 003/о).

Всі хворі були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами та отримували загальноприйняте лікування згідно з наказом МОЗ України №638 від 10.09.2014 р.

Матеріали дисертації щодо обстеження, лабораторних і наукових досліджень та лікування хворих відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком комісії з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 46 від 24.04.2018 р.).

Для визначення впливу етіологічного біліарного чинника 115 пацієнтів із супутнім ожирінням були поділені на 4 групи. До 1-ї групи (26 хворих) належали хворі на ХП в поєднанні з функціональними розладами біліарної системи в поєднанні з ожирінням. 2-гу групу (30 хворих) складала хворі на ХП в поєднанні з НХХ та ожирінням. До 3-ї групи (34 хворих) належали

хворі на ХП після перенесеної лапаротомічної ХЕ (ЛТХЕ). У 4 групу (25 хворих) входили хворі на ХП після перенесеної малоінвазивної ХЕ (МІХЕ).

Період після оперативного втручання до проведення обстеження становив – $(7,04 \pm 0,66)$ років.

Група порівняння (22 хворих) була співставимою за кількісним складом, віком, статтю, етіопатогенетичним біліарним чинником з основною групою, що стало підґрунтям для їх порівняння.

До групи контролю увійшли 20 практично здорових людей, співставимих за віком і статтю.

Критерії включення у досліджувану групу пацієнтів на ХБП в поєднанні з ожирінням складала хворі на ХП, в яких етіологічним чинником була патологія гепатобіліарної системи (функціональні розлади, некам'яний хронічний холецистит, проведена в анамнезі лапаротомічна та малоінвазивна ХЕ), відсутність калькульозу у гепатобіліарній системі.

Критерії виключення: ЦД, гепатити і цирози, у тому числі вірусної етіології, ЖКХ з наявним калькульозом, гострі і хронічні захворювання життєво важливих органів і систем, онкологічні захворювання, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

У відповідності до ступеню ожиріння хворі розподілились наступним чином: НМС діагностована у 35 (30,43 %) хворих, ожиріння I ступеня – у 56 (48,70 %) пацієнтів, II ступеня – у 21 (18,26 %) хворих та ожиріння III ступеня у 3 (2,61 %) пацієнтів.

Серед аналізованих хворих було жінок 66 (57 %) та чоловіків 49 (43 %). Вік пацієнтів коливався в діапазоні 28 від до 71 років. Середній вік становив $(52,57 \pm 10,89)$ років.

Серед пацієнтів хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням переважають жінки. Це пояснюється тим, що вони частіше страждають на захворювання жовчевивідних шляхів та ожирінням.

При аналізі розподілу за віком виявлено, що переважають пацієнти віком 46-55 років (36 %) років (рис.2.1). Це можна пояснити тим, що до 40-45

років захворювання ПЗ і ожиріння розвиваються рідше, ніж у більш старшому віці.

Тривалість захворювання становила від 2 до 22 років. Середня тривалість складала $(9,07 \pm 1,19)$ років. Розподіл пацієнтів за тривалістю захворювання наведений на рис. 2.2.

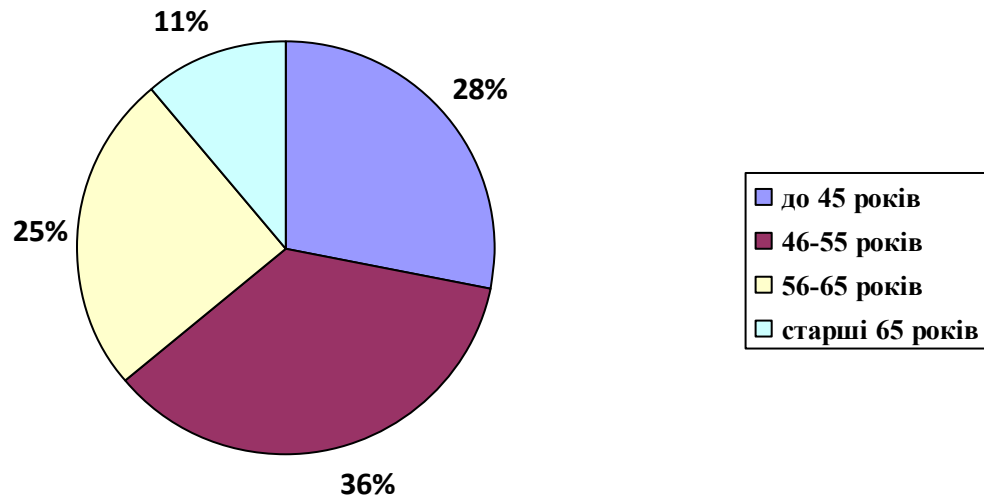


Рисунок 2.1 – Розподіл хворих на ХП за віком

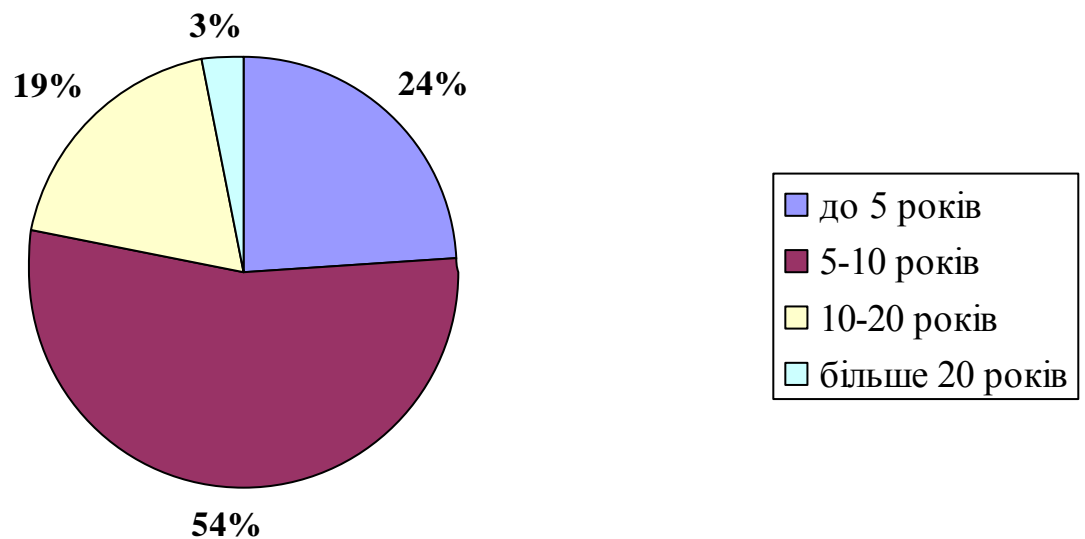


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих на ХП за тривалістю захворювання

Серед обстежених хворих переважали пацієнти із тривалістю захворювання від 5 до 10 років. Це пов'язано з тим, що при довготривалому

перебігу підвищується ризик виникнення ускладнень з боку інших органів і систем, які були виключені з нашого дослідження.

Хворих, котрі б знаходились на обліку в наркодиспансері з приводу алкоголізму, не було проте у 30 (26 %) хворих (21 (18 %) чоловіків та 9 (8 %) жінок) відмічалось вживання алкогольних напоїв, але це не вважається як зловживання. В досліджуваному контингенті результат опитування щодо визначення впливу алкоголю на виникнення ХП за допомогою анкети CAGE становив ($2,00 \pm 0,26$) бали. Серед чоловіків цей показник склав ($2,04 \pm 0,21$) бали, що вказує на значний потяг до зловживання алкоголем. Серед жінок даний показник був дещо нижчим і склав ($1,88 \pm 0,33$) бали.

Проведено оцінку клінічного перебігу ХП біліарного генезу в поєднанні з ожирінням у обстежених хворих за кількістю загострень (рецидивів). Розподіл хворих за ступенем тяжкості перебігу відображений на рис. 2.3.

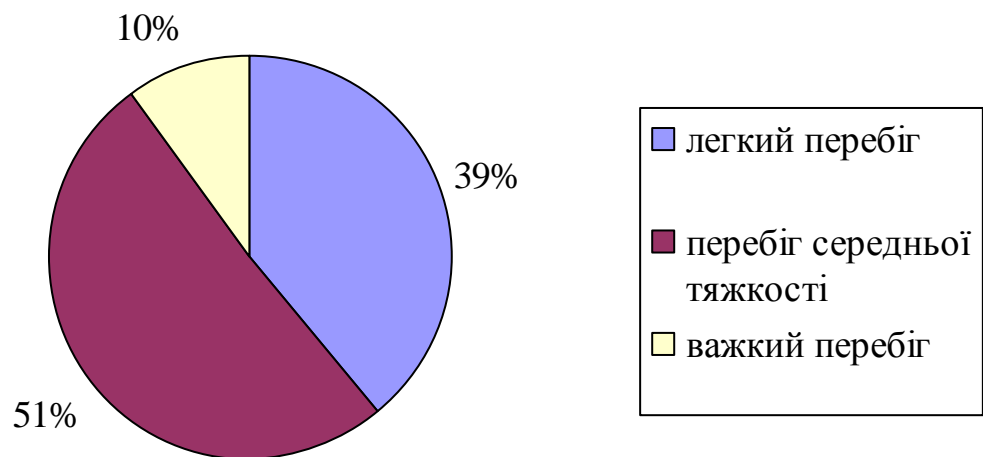


Рисунок 2.3 – Розподіл хворих за ступенем тяжкості перебігу ХБП в поєднанні з ожирінням

Кількість рецидивів ХП протягом року в групах в середньому становила: при легкому перебігу – $0,90 \pm 0,34$, при перебігу середньої важкості – $2,23 \pm 0,24$, при тяжкому перебігу – $3,40 \pm 0,29$.

При оцінці загального стану хворих аналізували наявність таких основних синдромів: больовий (локалізація, тривалість, частота та іррадіація болю, причини виникнення), диспепсичний синдром (порушення апетиту, нудота, блювання, здуття та бурчання в животі, закрепи, проноси), астено-невротичний (загальна слабкість, зниження працездатності, підвищена втомлюваність, дратівливість, сонливість).

Таблиця 2.1 – Аналіз клінічних симптомів та синдромів у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням

Клінічний синдром	Частота прояву клінічного синдрому	
	кількість хворих	%
Больовий	115	100,0
Диспепсичний	99	86,0
Астено-невротичний	101	87,8

Наявність больового синдрому відмічали всі хворі. Здебільшого біль виникав чи посилювався після прийому жирної, смаженої, солоної, гострої, копченої їжі, а також після вживання шоколаду, солодощів, алкоголю. Значна частина хворих скаржились на виникнення болю після емоційного збудження. Періодичні нетривалі болі низької інтенсивності, які знижувались самостійно, без медикаментозної корекції, спостерігались у 75 (65,21 %) хворих. На постійні тривалі помірної інтенсивності болі скаржились 40 (34,78 %) пацієнтів. Переважна більшість хворих вказували на наявність болей в епігастрії, правому та лівому підребер'ях та/або по всьому животу.

Згідно із оцінки больового синдрому за ВАШ інтенсивність його складала ($2,19 \pm 1,05$) бали, що свідчить про його помірну вираженість.

У 28 (24,34 %) хворих спостерігалось субіктеричність склер та шкіри, що пояснюється супутньою біліарною патологією. 68 (59 %) пацієнтів скаржились на естетичні проблеми пов'язані з ожирінням.

Ознаки біліарної диспепсії (гіркота в роті) переважали і спостерігались у 67 (58,26 %) хворих, симптоми шлункової диспепсії (нудота, блювання, печія відрижка) спостерігались у 60 (52,17 %) пацієнтів, ознаки кишкової диспепсії (здуття, бурчання в животі, закрепи, проноси) відмічались у 35 (30,43 %) хворих.

Досліджували такі основні антропометричні показники: ІМТ, ОТ, ШЖСТ, ОМП, які свідчать про запаси жиру та стан соматичного пулу білка в організмі. Отримані дані наводимо у табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Антропометричні показники хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням

Показник	Група контролю (n=20)	Група порівняння	
		Хворі з ХБП (n=22)	Хворі з ХБП+Ож (n=115)
ІМТ, кг/м ²	23,46 ± 0,68	25,58 ± 1,06	31,84 ± 0,34**
ШЖСТ, мм	12,45 ± 1,43	15,06 ± 0,55*	20,66 ± 2,31**
ОМП, см	27,49 ± 0,66	23,87 ± 0,15*	21,30 ± 0,13**
ОТ, см	77,30 ± 2,59	79,76 ± 1,79	102,21 ± 9,32**
Примітка 1. * – вірогідна відмінність показників порівняно з групою контролю. Примітка 2. ** – вірогідна відмінність показників групи хворих з ХБП+Ож порівняно з такими групи хворих з ХБП.			

Встановлено, що у групі хворих з ХБП в поєднанні з ожирінням показник ІМТ був на 19,7 % вищим такою групи хворих на ХБП без супутнього ожиріння. Показник ШЖСТ у групі хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням був значно вищим (на 27,2 %), ніж у групі хворих з ХБП, що свідчить про надлишок жирової тканини у досліджуваної когорти пацієнтів. Також достовірно вищим був показник ОТ у групі ХБП в поєднанні з ожирінням на – 22,0 % . Паралельно з цими змінами спостерігали достовірне зниження показника ОМП у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням на – 10,8 % від такого у групі хворих на ХБП без супутнього ожиріння, що

пояснюється наявністю білкової недостатності при підвищеній масі тіла. Таким чином, надлишок маси тіла у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням відбувався за рахунок жирових відкладень при втраті білкової маси, що свідчило про недостатність соматичного пулу білка.

Наявність екскреторної недостатності ПЗ визначали за рівнем фекальної α -еластази. У всіх хворих спостерігали порушення ЗСФ. Показник фекальної α -еластази у хворих на ХБП+Ож відповідав середньому ступеню ЗСН ПЗ ($114,52 \pm 2,79$) мкг/г, що було достовірно нижче такої групи пацієнтів із ХБП без ожиріння ($158,60 \pm 5,55$) мкг/г ($p < 0,05$).

У 27 (23,0 %) хворих спостерігалася ЗСН ПЗ важкого ступеня, в 60 (52,0 %) хворих – середнього ступеня, а в 28 (25,0 %) – ЗСН ПЗ легкого ступеня (рис. 2.4)

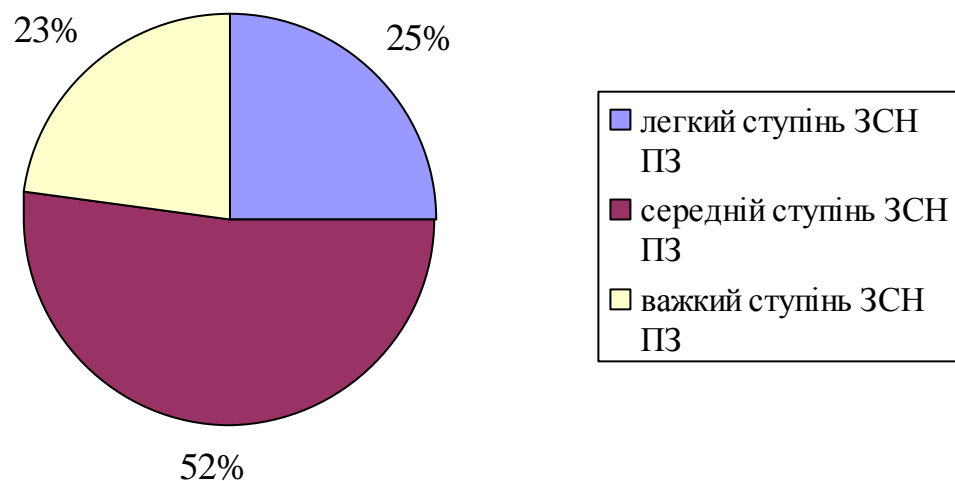


Рисунок 2.4 – Розподіл хворих за ступенем вираженості ЗСН ПЗ

Сумарний показник копрограми (за 28-бальною шкалою) в групі хворих на ХБП+Ож становив ($13,43 \pm 0,96$) бали, що свідчить про наявність екзокринної недостатності середнього ступеня важкості і був достовірно вищим такої групи хворих на ХБП без супутнього ожиріння з легким ступенем – ($8,60 \pm ,96$) бали ($p < 0,05$).

Встановлено наявність достовірного оберненого сильного кореляційного зв'язку між рівнем фекальної α -еластази і сумарним показником

копрограми у балах ($r=-0,843$, $p<0,05$), що вказує на достовірно високу діагностичну цінність способу оцінки ЗСФ ПЗ за допомогою обрахунку сумарного показника копрограми, який виражений у балах (рис. 2.5).

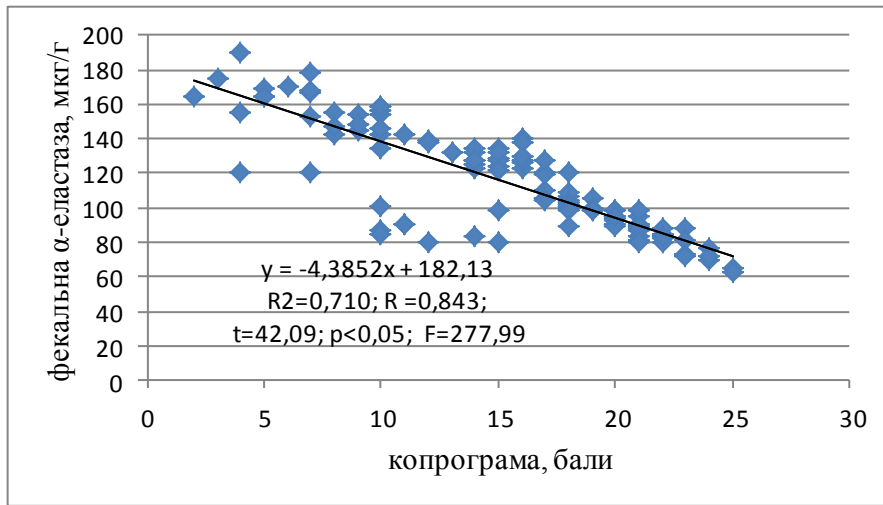


Рисунок 2.5 – Зв'язок рівня фекальної α -еластази від показника копрограми, вираженого у балах

Результати оцінки ЯЖ груп хворих з ХБП за шкалою SF-36 наведено на рис. 2.6.

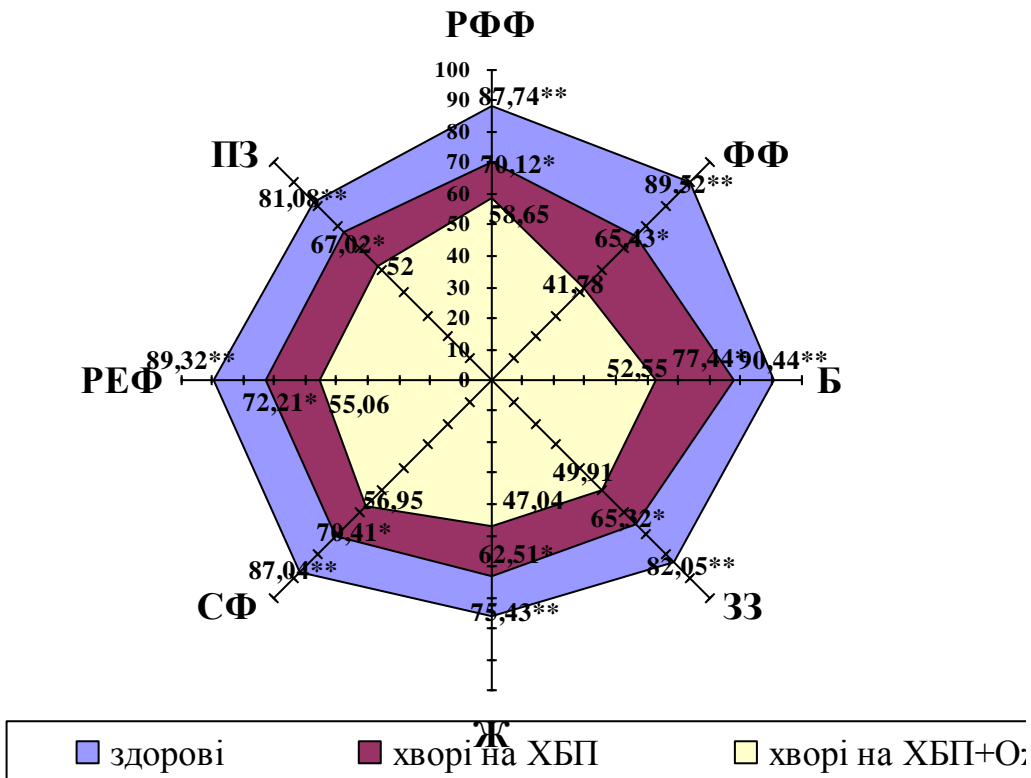


Рисунок 2.6 – Показники ЯЖ за шкалою SF-36 у групах хворих на ХБП

Встановлено зниження всіх показників ЯЖ у обстежених хворих стосовно таких групи контролю. Так, у групі ХБП+Ож показник рольового фізичного функціонування (РФФ) був достовірно знижений на 16,35 % від такої групи ХПБ без ожиріння, показник фізичного функціонування (ФФ) на – 36,1 %, показник болю на – 32,1 %, показник загального здоров'я (ЗЗ) на – 23,6 %, життєдіяльності (Ж) на – 25,7 %, соціального функціонування (СФ) на – 19,1 %, рольового емоційного функціонування (РЕФ) на – 23,7 % та показник психічного здоров'я на – 22,4 % ($p < 0,05$).

Отже, рівень ЯЖ хворих на ХБП був достовірно нижчим ($p < 0,05$) за всіма показниками шкали SF-36, ніж такий у групі контролю. Негативний вплив супутнього ожиріння на ЯЖ підтвердили значно нижчі показники у пацієнтів із ХБП і коморбідним ожирінням ($p < 0,05$).

Основні показники загальноклінічних і біохімічних лабораторних обстежень наведені у табл. 2.3.

Незважаючи на те, що всі вищевказані показники загальноклінічних лабораторних досліджень проведені у фазі ремісії, вони виявились достовірно зміненими відповідно до таких у групі контролю. Це вказує на прогресування патологічних змін у ПЗ навіть у фазі ремісії.

Слід відмітити, що у групі хворих на ХБП із супутнім ожирінням показник гемоглобіну становив ($110,05 \pm 1,20$) г/л, що відповідало анемії легкого ступеня.

Низький рівень загального білка довів наявність ТН у хворих на ХБП обох груп.

Достовірно вищий рівень білірубіну (за його прямою фракцією), а також зростання активності ЛФ і ГГТ вказували на тенденцію до холестазу.

Показник лейкоцитів і ШОЕ були достовірно вищими групи контролю, що вказувало на наявність мінімального запального процесу у досліджуваних групах хворих на ХБП.

Додатковим підтвердження цього, а також дискінезії жовчовивідних шляхів, були достовірно підвищені від норми показники трансаміназ (АЛТ і АСТ).

Таблиця 2.3 – Основні загальноклінічні і біохімічні показники хворих на ХБП

Показник	Група контролю (n=20)	Група порівняння	
		Хворі з ХБП (n=22)	Хворі з ХБП+Ож (n=115)
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/\text{л}^{-1}$	4,22 ± 0,11	4,00 ± 0,10*	3,88 ± 0,02*
Гемоглобін, г/л	131,25 ± 1,81	120,15 ± 1,25*	110,05 ± 1,20**
Лейкоцити, $\cdot 10^6/\text{л}^{-1}$	5,73 ± 0,22	6,02 ± 0,11	8,14 ± 0,29*
ШЗЕ, мм/год	7,32 ± 0,26	7,99 ± 0,16	9,54 ± 0,18*
Загальний білок, г/л	84,33 ± 0,58	68,80 ± 0,71*	62,13 ± 0,52**
Білірубін загальний, мкмоль/л	15,39 ± 1,44	18,91 ± 1,02	21,78 ± 0,44*
Прямий білірубін, мкмоль/л	3,44 ± 0,07	5,22 ± 0,05*	6,00 ± 0,04**
Непрямий білірубін, мкмоль/л	11,95 ± 0,69	13,69 ± 0,71	15,78 ± 0,42*
Глюкоза, ммоль/л	4,32 ± 0,15	4,02 ± 0,11	4,91 ± 0,19
АЛТ, ммоль/л	0,28 ± 0,05	0,51 ± 0,03*	0,70 ± 0,02**
АСТ, ммоль/л	0,22 ± 0,05	0,32 ± 0,02*	0,50 ± 0,01**
Амілаза крові, мг/(год×мл)	18,68 ± 2,13	23,32 ± 0,91*	28,74 ± 0,63**
Амілаза сечі, мг/(год×мл)	85,39 ± 5,68	120,16 ± 4,01*	157,27 ± 2,04**
ЛФ, нмоль/(с×л)	1190,65 ± 89,66	2110,11 ± 70,49*	2238,20 ± 30,49**
ГГТ, ммоль/(год×л)	3,56 ± 0,19	4,04 ± 0,10	5,34 ± 0,06**
Примітка. * – вірогідна відмінність порівняно з групою контролю.			

Досліджували зміни ліпідного спектру крові хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Показники ліпідограми в хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням

Показник ліпідограми	Група порівняння	
	Група контролю (n=20)	Хворі з ХБП+Ож (n=115)
Загальний холестерин, ммоль/л	4,52 ± 0,90	6,85 ± 0,08*
Тригліцериди, ммоль/л	1,40 ± 0,65	2,50 ± 0,01*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,45 ± 0,04	1,18 ± 0,01*
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,63 ± 0,54	1,14 ± 0,02*
ЛПНЩ, ммоль/л	1,33 ± 0,51	4,54 ± 0,10*
КА	2,10 ± 0,45	5,08 ± 0,18*
Примітка. * – вірогідна відмінність порівняно з групою контролю.		

У всіх обстежених пацієнтів були виявлені зміни ліпідного спектру крові. Аналіз даних табл. 2.4 виявив достовірне підвищення рівня всіх атерогенних показників ліпідограми у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням порівняно з групою контролю. Антиатерогенна фракція ЛПВЩ була значно нижчою порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

За даними УЗД печінки та ПЗ аналізували вираженість змін у цих органах. Отримані дані наводимо у табл. 2.5.

Отримані показники УЗД-змін печінки та ПЗ відповідають процесу середнього ступеня вираженості і є практично рівним, що свідчить про те, що вираженість змін у печінці відповідає вираженості змін у ПЗ.

Середня маса тіла у хворих на ХБП із супутнім ожирінням становила ($90,11 \pm 1,11$) кг, що було достовірно вище індексів нормальної маси тіла ($p < 0,05$), які рекомендовані таким хворим (рис. 2.7). Даний рисунок показує оптимальну нормальну масу тіла, яка повинна бути у таких хворих.

У всіх досліджуваних пацієнтів визначали масу тіла, зріст, окружність талії, окружність грудної клітки, окружності руки, ноги та стегон.

Показники антропометричних вимірювань ілюструє табл. 2.6.

Таблиця 2.5 – УЗД – дані печінки та ПЗ у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням (в балах)

Досліджу- ваний орган	Середня кількість балів	Хворі з легким ступенем УЗД- змін, n (%)	Хворі із серед- нім ступенем УЗД-змін, n (%)	Хворі з важким ступенем УЗД- змін, n (%)
ПЗ	3,12 ± 0,06	23 (20,00 %)	55 (47,82 %)	37 (32,18 %)
печінка	3,15 ± 0,06	19 (16,52 %)	59 (51,30 %)	37 (32,18 %)

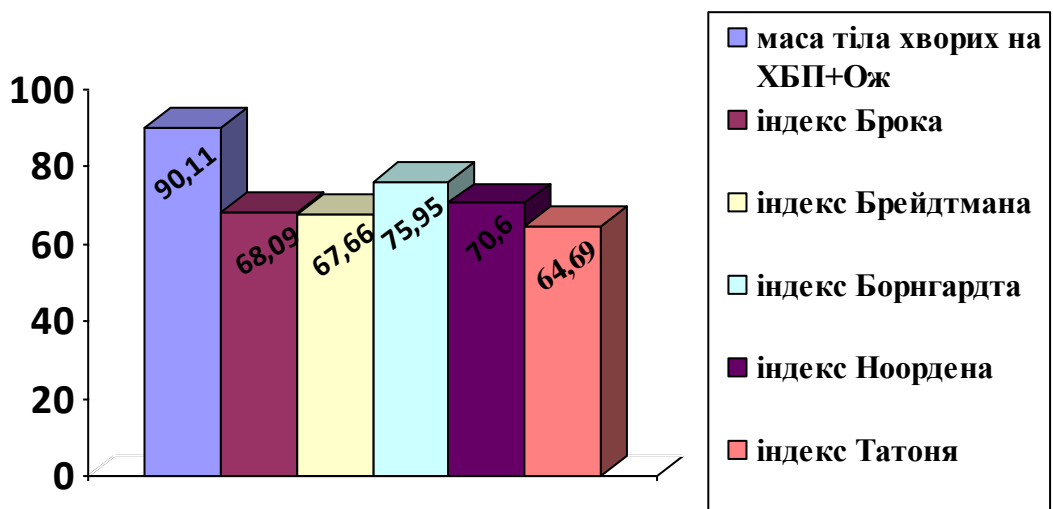


Рисунок 2.7 – Порівняльна діаграма середнього показника маси тіла хворих на ХБП із супутнім ожирінням та індексами нормальної маси тіла

Таблиця 2.6 – Показники антропометричних вимірювань у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням

Показник	Норма	Група контролю (n=20)	Група порівняння	
			Хворі на ХБП (n=22)	Хворі на ХБП +Ож (n=115)
1	2	3	4	5
ІМТ, кг/м ²	-	23,46 ± 0,68	25,58 ± 1,06	31,84 ± 0,34**
Маса тіла, кг	-	66,50 ± 1,14	71,02 ± 2,09	90,11 ± 1,11**
Зріст, см	-	169,8 ± 2,69	167,80 ± 6,97	168,09 ± 0,67

Продовження табл. 2.6

1	2	3	4	5
Обвід талії, см	Чол. ≤94 Жін. ≤80	77,30 ± 2,59	79,76 ± 1,79	101,60 ± 0,82**
Обвід грудної клітки, см	-	93,00 ± 1,23	91,50 ± 1,19	108,41 ± 0,48**
Обвід руки, см	-	32,74 ± 0,91	30,73 ± 0,82	33,80 ± 0,13**
Обвід ноги, см	-	46,88 ± 2,17	42,07 ± 2,18	58,61 ± 0,28**
Обвід стегон, см	-	89,74 ± 2,89	92,71 ± 2,94	106,34 ± 0,32**
WHR	Чол. <1,0 Жін. <0,8	0,79 ± 0,01	0,87 ± 0,02	1,05 ± 0,02**
WTR	Чол. <1,7 Жін. <1,5	1,60 ± 0,03	2,09 ± 0,03*	2,31 ± 0,04**
WAR	<2,4	2,45 ± 0,03	2,90 ± 0,02*	3,20 ± 0,01**
WHtR	<0,5	0,45 ± 0,01	0,42 ± 0,02	0,60 ± 0,01**
Девенпорта	до 3,0	2,50 ± 0,10	2,43 ± 0,03	3,18 ± 0,03**
Керівного	1,1-1,5	1,00 ± 0,11	1,10 ± 0,10	2,19 ± 0,03**
Коровіна (рівень 3 ребра)	1,0-1,5	1,50 ± 0,020	1,45 ± 0,10	2,21 ± 0,03**
Коровіна (рівень пупка)	1,5-2,0	1,55 ± 0,12	1,50 ± 0,10	2,73 ± 0,04**
Примітка 1. * – вірогідна відмінність показників порівняно з групою контролю.				
Примітка 2. ** – вірогідна відмінність показників групи хворих з ХБП + Ож порівняно з такими групи ХБП.				

Аналіз таблиці 2.6 показав підвищення всіх антропометричних показників та індексів абдомінального ожиріння у групі ХБП в поєднанні із ожирінням порівняно з групою контролю та групою ХБП.

Слід зазначити, що у групі ХБП спостерігали також підвищення таких абдомінальних індексів WTR та WAR, що свідчить про зменшення об'єму м'язової тканини в ділянці кінцівок (рук та ніг) і є ознакою ТН, при нормальному показнику ОТ та ІМТ.

2.2 Характеристика методів дослідження

2.2.1 Клінічні та антропометричні дослідження

Оцінку клінічного перебігу ХП робили за загальноприйнятими в гастроентерології критеріями : за ХП легкого перебігу рецидиви трапляються не більше 2 разів протягом року, легко купіруються впродовж 3-14 діб, можливі ремісії тривалістю 1 рік і більше; за ХП середньої важкості – рецидиви 2-3 рази на рік з мінімальною дисфункцією ПЗ (відновлення функціонального стану протягом 48-72 годин), ускладнень немає, тривалих ремісій немає; за ХП з важким перебігом – рецидиви більше 3 разів на рік, для їх купірування необхідно більше місяця, розвиток ускладнень. Іноді рецидиви повністю не купіруються, відбувається лише періодичне послаблення і посилення постійного больового синдрому.

Для визначення ступеня ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ) або індекс Кетле відповідно до рекомендацій ВООЗ, який визначали за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{М} / \text{Р}^2, \quad (2.1)$$

де М – маса тіла, кг;

Р – ріст, м.

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

Результати інтерпретували за такими даними: надлишкова маса тіла (НМТ) – ІМТ в діапазоні 25-30, ожиріння I ступеня – ІМТ 30-35, ожиріння II ступеня – ІМТ 35-40, ожиріння III ступеня ІМТ >40.

Також використовували інші індекси для визначення нормальної (цільової) маси тіла.

Індекс Брока. Нормальна маса тіла обчислюється за формулою:

$$(\text{зріст [см]} - 100) \pm 10 (15 \%) \quad (2.2)$$

Індекс Брейтмана. Нормальна маса тіла обчислюється за формулою:

$$\text{зріст [см]} \cdot 0,7 - 50 \text{ кг.} \quad (2.3)$$

Індекс Ноордена. Нормальна маса тіла обчислюється за формулою:

$$\text{зріст [см]} \cdot 420 / 1000. \quad (2.4)$$

Індекс Татоня. Нормальна маса тіла обчислюється за формулою:

$$\text{зріст [см]} - (100 + (\text{зріст} - 100) / 20). \quad (2.5)$$

Індекс Девенпорта визначали за формулою:

$$\text{вага (г)} / \text{зріст (см}^2\text{)}. \quad (2.6)$$

Перевищення цього показника більше 3,0 свідчить про наявність ожиріння.

При визначенні абдомінального ожиріння використовували такі індекси:

- WHR (waist-hip ratio). Співвідношення окружність талії / окружність стегон. Окружність талії вимірюється на рівні пупка. Окружність стегон вимірюється в найбільш широкому місці. В нормі цей індекс < 0,85 для жінок та < 1,0 для чоловіків;
- WTR (waist-thigh ratio). Співвідношення окружність талії / окружність ноги. Окружність ноги вимірюється в верхній третині стегна. В нормі цей індекс становить < 1,5 для жінок та < 1,7 для чоловіків;
- WAR (waist-arm ratio). Співвідношення окружність талії / окружність руки. Окружність руки вимірюється в середній третині плеча (в ділянці максимального об'єму біцепса). В нормі цей індекс становить < 2,4 для чоловіків та жінок;
- WHtR (waist-height ratio). Співвідношення окружність талії / зросту. Норма становить < 0,5 для обох статей;
- Метод визначення товщини шкірної складки Коровіна. Визначається на рівні 3 ребра (норма 1,0-1,5 см) та на рівні пупка збоку від прямого м'язу живота (норма 1,5-2 см);

- Індекс Керівного ґрунтується на визначенні товщини складки в підлопатковій ділянці. В нормі становить 1,1-1,5 см.

При оцінці трофологічного статусу використовували визначення наступних антропометричних показників.

Шкірно-жирова складка над тріцепсом (ШЖСТ) показує запаси жиру в організмі. На енергетичну недостатність вказують показники ШЖСТ менше 9,5 см у чоловіків та 13 мм у жінок.

Про соматичну білкову масу свідчить показник окружності м'язів плеча (ОМП), який визначали за формулою:

$$\text{ОМП} = \text{ОП} - 0,314 \times \text{ШЖСТ}, \quad (2.7)$$

де ОМП – обвід м'язів плеча, см;

ОП – обвід плеча, см;

ШЖСТ – шкірно-жирова складка над тріцепсом, мм

Нормою вважається ОМП не менше 23 см у чоловіків та 21 см у жінок.

Для достовірного виявлення впливу алкогольного фактора на формування ХП виявляли прихований потяг до алкоголю, використовуючи анкету CAGE: а) Чи відчували Ви коли-небудь необхідність скоротити вживання спиртних напоїв? б) Чи дратує Вас, коли інші критикують Ваше зловживання спиртними напоями? в) Чи маєте Ви почуття провини після прийому алкоголю? г) Чи важко Вам прокинутися наступного дня після прийому алкоголю?

Кожна позитивна відповідь оцінювалась 1 балом. 2 і більше набрані бали вказували на прихований потяг до алкоголю.

Зловживання алкоголем виявляли за наявності однієї з описаних далі ознак: вживання алкоголю попри знання пацієнта про те, що його постійні чи повторювані соціальні, побутові, фізичні, психологічні, професійні проблеми спричинені чи посилені через це; повторне використання алкоголю в ситуації, коли він може бути небезпечним для життя.

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

проявами даного синдрому) та у % стосовно цілого досліджуваного контингенту.

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

Загальноприйняті показники білкового, ліпідного та інших ланок обміну в сироватці крові досліджуваних хворих визначали за допомогою наборів Lachema на аналізаторі наступними методами: загальний білок – за біуретовим методом, альбумін – за реакцією з бромкрезол-зеленим, тригліцериди – за реакцією з метилацетоном і амонієвими іонами після омилення гідроксидом калію, загальний холестерин – за реакцією ефірів холестерину після окислення до перекису водню з фенолом і 4-аміноантипірином, загальні ліпіди – в реакції з фосфованіліновим реактивом після гідролізу сірчаної кислоти, загальний білірубін – за реакцією сульфанілової кислоти з нітрітом натрію.

Розрахунок ЛПНЩ проводився за формулою Фридловда:

$$\text{ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - \text{ЛПВЩ} - \text{ЛПДНЩ}, \quad (2.8)$$

$$\text{ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,2, \quad (2.9)$$

$$\text{КА} = (\text{ЛПНЩ} + \text{ЛПДНЩ}) / \text{ЛПВЩ}, \quad (2.10)$$

Інтенсивність больового синдрому оцінювали використовуючи візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ). ВАШ – це 10-сантиметрова шкала, у вигляді лінійки, на якій значення 10 відповідає максимальній вираженості болю, а 0 – відсутність больового синдрому. 1 бал (1 см) свідчить про слабкий біль, 2 бали (2 бали) – помірний біль, 4 бали – середній біль, 6 балів – сильний біль, 8 балів – дуже сильний біль, 10 балів – максимальний біль.

Ефективність лікувальних комплексів оцінювали за динамікою результатів опитування за шкалою SF-36.

SF-36 (The Short Form) – неспецифічний опитувальник для оцінки ЯЖ пацієнтів. SF-36 складається із 36 питань, згрупованих у 8 шкал: рольового

фізичне функціонування, фізичне функціонування, біль, загальне здоров'я, життєдіяльність, соціальне функціонування, рольове емоційне функціонування та показник психічного здоров'я. Показники кожної шкали згруповані таким чином, що чим вище значення показника (від 0 до 100), тим вища оцінка по вибраній шкалі.

2.2.2 Клінічні та антропометричні дослідження

Оцінка стану та структури ПЗ та печінки у хворих на ХП біліарного генезу у поєднанні з ожирінням проводили за даними УЗД та методом еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ) [41, 76, 92, 102, 107, 143, 137, 166, 175, 185, 190, 193, 211].

Для вивчення стану паренхіми печінки та ПЗ всім хворим проводили УЗД у В-режимі та з одночасною методикою ЕХЗ натще. За допомогою ЕХЗ визначають величину (у цифровому значенні) зміщення тканини внаслідок дії тиску на неї. Основою даної методики є застосування акустичних хвиль, що випромінюються за допомогою сфокусованого ультразвукового променя, який генерує хвилю зсуву. Хвиля зсуву – це поперечна хвиля, при якій коливання частин проходять в площині, поперечній до напрямку поширення хвилі. Хвиля зсуву здійснює рух в напрямку, перпендикулярному поширенню ультразвукової хвилі, і з іншою швидкістю, що залежить від відношення модуля зсувної пружності до щільності середовища. Для визначення жорсткості печінки та ПЗ в даних дослідженнях використовували скануючий УЗ-апарат Ultima PA (“Радмир” ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна) контактним датчиком конвексного формату на частотах 2-5 МГц на глибині 10-50 мм. При дослідженні печінки даним методом проводилось по 5 вимірювань в різних ділянках правої та лівої доль, а при обстеженні ПЗ в ділянках головки, тіла та хвоста проводили по 5 вимірювань. Кількість успішних вимірювань повинна становити не менше 10. Далі із зазначених розмірів визначають медіану, яка характеризує жорсткість в кілопаскалях (кПа). Також розраховують показник інтерквартильного розмаху (IQR), який характеризує однорідність

одержуваних даних і є інтервалом із центром в точці медіани, в який вкладаються результати 50 % вимірів (від 25 до 75 квартильного значення). Однорідним вважається результат вимірювання, коли співвідношення IQR/медіана становило менше 30 %. Аналіз відтворюваності методу проведено на підставі вивчення коефіцієнта внутрішньодослідницької узгодженості результатів при проведенні дослідження одному хворому одним і тим же дослідником, що має досвід у проведенні процедури (більше 100 обстежених). На екран виводиться кольорове забарвлення даної ділянки в діапазоні червоне-синє, чим червоніше забарвлення, тим більша щільність органу. Також відображений кількісний показник (максимальне, мінімальне та середнє значення (кПа)). Ділянки, що містять конкременти або утвори, які мають рідкий вміст на еластограмах не забарвлюються, а утвори з густим вмістом позначаються як високоеластичні об'єкти. Датчик розташовують у міжреберних проміжках справа, в місці розташування печінки. При дослідженні ПЗ датчик спрямовують на ділянку лівого підребер'я.

При УЗД ПЗ проводили оцінку її стану (зміни в протоках та паренхімі), які підсумовували для визначення ступеня важкості процесу: 1-2 ознаки свідчили про легкий ступінь, 3-5 ознак – середній ступінь, понад 5 ознак – важкий (згідно з Марсельсько-Кембриджською класифікацією). Враховували наступні ознаки: розширення вірсунгової протоки більше 3 мм (як ознака протокової гіпертензії); звивистий хід протоки; внутрішньопотокові ехогенні утворення з акустичними тінями та без них (камені, кальцинати стінки, білкові преципітати); гіперехогенна (фіброзно змінена) стінка протоки; розширення її бокових гілок (перидуктальний фіброз паренхіми); негомогенна ехоструктура паренхіми ПЗ; зони пониженої ехогенності з дрібними (1-3 мм) включеннями (запальний тканинний набряк); гіперехогенні включення з акустичними тінями (кальцифікація залози); лінійні тяжисті включення (фіброз) різної форми та довжини; нерівний бугристий гіперехогенний контур залози (фіброз та атрофія залози); анехогенні порожнини (розмірами понад 5 мм) – наявність псевдокіст.

При УЗД печінки оцінювали її розміри, контури (рівність, чіткість), структуру (однорідність, ехогенність, наявність кіст, фіброзу, жирового гепатозу, форму нижнього кута печінки (гострий, заокруглений), діаметр ворітної вени. Також досліджували жовчний міхур, його наявність (відсутність), розміри, товщину стінки, наявність перегинів, конкрементів (їх кількість та розміри), поліпів, БС, холестерозу; діаметр загальної жовчної протоки.

2.2.3 Параметри оцінки екзокринної функції ПЗ

Глибину ЗСН ПЗ визначали за допомогою «неінвазивного» тесту – визначення рівня фекальної α -еластази.

Фекальну еластазу-1 визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1- ELISA. Набір є солідно-фазним імуносорбентом, який базується на подвійному принципі «сендвіча», використовуючи поліклональні антитіла, спрямовані проти специфічної послідовності пептиду людської еластази. Поліклональні антитіла, що помічені біотином, зв'язуються з еластазою фекалій у досліджуваних лунках. Для візуалізації біотин зв'язується із сптретавідин-поміченою пероксидазою хрому. Пероксидаза, окислюючись, дає зміну кольору, який вимірюється фотометрично при довжині хвилі 450 нм.

Оцінку параметрів проводили за загальноприйнятими міжнародними стандартами: виражена ЗСН ПЗ <100 мкг/г; ЗСН ПЗ середнього ступеня – $100-150$ мкг/г; легкий ступінь – $150-200$ мкг/г; нормальна функція ПЗ без явищ ЗСН – >200 мкг/г.

Для визначення наявності та глибини екзокринної недостатності ПЗ проводили оцінку копрограми за наступними 14 ознаками: оформленість калу, присутність м'язових волокон, нейтральних жирів, жирних кислот, мил, перетравленої та неперетравленої клітковини, іододефіцитних бактерій, слизу, лейкоцитів та еритроцитів. Всі вищеперераховані показники оцінювали в 1 бал при їх наявності в незначній кількості, а при збільшеній

кількості – у 2 бали. Градацію важкості екзокринної недостатності проводили наступним чином: 0-9 балів – помірна зовнішньосекреторна недостатність, 10-18 балів – середнього ступеня, 19-28 бали – виражена екзокринна недостатність.

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

2.2.4 Визначення параметрів синдрому перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту

Процеси ПОЛ і стан АОСЗ досліджували з визначенням вмісту МА, СОД, SH-груп, каталази, ЦП крові.

Принцип реакції для визначення МА полягає в тому, що при високій температурі в кислому середовищі МА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс, який має рожеве забарвлення (за методом Стальної І.Д. і Гаршивілі Т.Г., 1977). Знімають дані на спектрофотометрі з контролем (буферний розчин) при довжині хвилі 532-535 нм. Розрахунок – за формулою $(\text{Екстинція} \times \text{розведення}) / 1,56 \times 10^5$.

Методика визначення SH-груп за реакцією з n-меркурбензоатом натрію дає можливість оцінити антиоксидантний захист організму, оскільки SH-групи вступають в реакції з вільними радикалами безпосередньо або ферментативним шляхом за участю глутатіонпероксидази і гідроперекисів ліпідів. SH-групи входять до біомолекул цистеїну, цистину, метіоніну, які є складовими інсуліну, сукцинатдегідрогенази та ін., що є попередниками глутатіону – коензиму А.

Вміст ЦП визначали в сироватці крові за методом Х.Д. Равіна, який побудований на тому, що тільки ЦП має здатність окислювати n-фенілендіаміндігідрохлорид з утворенням сполуки фіолетового кольору.

Розчин фотометрують при довжині хвилі 530 нм. Ступінь окислення пропорційна концентрації ЦП.

Активність СОД визначали на підставі здатності її конкурувати з нітротетразолієм синім за супероксидні аніони, які утворюються внаслідок аеробної взаємодії відновленої форми НАДН₂ і феназинметасульфата (Е.Е. Дубініна і співавт., 1983). Враховували ступінь блокування активності СОД за формулою (С.Чевалін і співавт., 1985):

$$((E_k - E_d)/E_k) \times 100 = \% \text{ блокування,}$$

де E_k – екстинкція контрольної проби; E_d – екстинкція досліджуваної проби. Кількість ферменту, який здатний пригнічувати відновлення нітротетразолію синього на 50,0 % приймають за 1 ум.од.

Визначення каталази в крові побудовано на тому, що після розщеплення нею субстрату H_2O_2 , залишки перекису водню визначають за допомогою молібдату натрію. Перекиси молібдену мають жовте забарвлення. Інтенсивність забарвлення залежить від кількості перекису водню в розчині, тобто від активності каталази в пробі. Результат оцінюють за рівнем блокування утворення кінцевих продуктів перекису молібдату і виражають у %. Розрахунок проводять за формулою: $((E_k - E_d)/E_k) \times 100 = \% \text{ блокування,}$ де E_k – екстинкція контрольної проби; E_d – екстинкція досліджуваної проби.

Принцип методу визначення ретинолу в плазмі крові ґрунтується на лужному гідролізі й екстракції ретинолу з плазми крові за допомогою органічних розчинників і наступним спектрофотометричним вимірюванням поглинання світла розчином при довжині хвилі 328 нм. 2 мл плазми крові центрифугували з 0,2 мл 1Н спиртового розчину калію гідроокису, гідролізували на водяній бані при 60°C протягом 20 хв. Після охолодження, додаючи 4 мл ксилоло-октанової суміші, центрифугували 5 хв, а надосадову рідину фотометрували при довжині хвилі 328 нм до і після опромінення зразків ультрафіолетовими променями з використанням світлофільтра УФС-2. Враховували різницю оптичної щільності за формулою: ретинол= $(E_1 -$

$E_2 \times 1274$, де E_1 – оптична щільність зразка до опромінення; E_2 – оптична щільність зразка після опромінення; 1274 – постійний коефіцієнт. За норму вважали рівень ретинолу 1,05-2,44 мкмоль/л.

Принцип методу визначення токоферолу ґрунтується на окисленні токоферолів хлорним залізом і визначенні двовалентного заліза, що утворилось у вигляді забарвленого у рожево-червоний колір комплексу з 2-2-дипіридиллом. Протягом 5 хв центрифугували 1 мл сироватки крові з 1 мл 96 %-ним етиловим спиртом і 3 мл гексану. 2 мл отриманого центрифугату випарювали під вакуумом на водяній бані при температурі 50 °С. Сухий залишок розчиняли в 1 мл бензолу, додаючи 2 мл залізо-дипіридилового реактиву. Одночасно готували контрольний зразок. Колориметрували пробу на ФЕК при довжині хвилі 520 нм проти контролю. Отримані результатами оцінювали за калібрувальним графіком.

Рівень аскорбінової кислоти визначали за методом Фармера.

2.2.5 Методики визначення показників ендотоксикозу та параметрів загального та специфічного протеолізу (ККС)

Для оцінки ЕІ використовували метод визначення рівня СМ в плазмі крові в модифікації Н.І. Габрієляна та співавт. (1984). Суть методу полягає в осадженні 10,0 % трихлороцтовою кислотою грубодисперсних білків сироватки (0,5:1) і детекції розведеного дистильованою водою надосаду (5,5:0,5), отриманого після центрифугування при 3000 об\хв протягом 30 хв. Рівень СМ виражали в одиницях, кількісно рівних екстинції. Для більш повного уявлення про характер пулу СМ спектрофотометрію супернатанта проводили в діапазоні довжини хвилі 236-290 нм. При цьому у хворих з порушеною функцією нирок звертали увагу на зону при довжині хвилі 254 нм, вільну від перешкод з боку низькомолекулярних метаболітів, а при збереженій функції нирок більш показовим вважали дослідження в зоні 280 нм. Оцінку результатів проводили стосовно рівня СМ здорових людей.

Про рівень ЕІ судили по сорбційній здатності еритроцитів за методом А.А. Тогайбаєва. Під дією ендогенних токсинів збільшується здатність еритроцитів сорбувати метиленовий синій в результаті змін мембран еритроцитів. Суть методу: 1 мл еритроцитів крові хворого змішували з 3 мл 0,025 % розчину метиленової синьки на фізіологічному розчині. Після центрифугування осад фотометрували при довжині хвилі 680 нм. Результат вираховували за формулою – $A \% = 100 - (C \times 100 / B)$, де А – кількість поглинутого барвника у %; В – оптична питома вага попереднього розчину (в ум. од.); С – оптична питома вага розчину після інкубації.

Протеолітичну активність (ПРА) визначали по гідролізу протамінсульфату, рівень калікреїну (КК) – за допомогою хромозиму РК, прекалікреїну (ПКК), α_1 -інгібітора протеїназ (α_1 -ІП), α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ) – за методом К.М. Веремєєнко, кінінази-ІІ – за методом Folk et al.

2.2.6. Статистичні методи дослідження.

Усі розрахунки проводилися на персональному комп'ютері Acer X 193 W за допомогою електронних таблиць Microsoft Exel версії 2003 та програми «STATISTICA for Windows 10» (Stat Soft Inc).

Статистичне опрацювання показників з нормальним розподілом даних проводили методом варіаційної статистики Fisher-Student з визначенням середнього арифметичного (M), похибку середньоарифметичного (m), критерію Стюдента (t). Середні величини представлені як $M \pm m$.

Використовували непараметричні критерії, що не потребують жодних припущень щодо характеру розподілу генеральної сукупності, з якої взято вибірку. U-критерій Манна-Уїтні є найоптимальнішим тестом для порівняння невеликої кількості спостережень (<60) у незалежних вибірках. Даним методом визначаємо, чи достатньо мала зона значень, що перехрещуються, між двома рядами (ранжованим рядом значень

параметра в першій вибірці і таким же в другій вибірці). Відмінності між значеннями параметра у вибірках достовірні вірогідніше тим, чим менше значення критерію (uk.wikipedia.org).

Також використовували Т-критерій Вілкоксона для зіставлення показників, виміряних в двох різних умовах на одній і тій же вибірці випробуваних. Даний критерій дозволяє визначити спрямованість змін, а також їх вираженість, тобто здатний встановити, чи є зрушення показників в одному напрямку інтенсивнішим, ніж в іншому.

Достовірною вважали імовірність Р, яка була рівною або більшою 95,0 % (0,95), тобто ризик похибки становив менше 5,0 % (0,05).

Метод Фішера або критерій χ^2 використовували для порівняння відносних показників, що характеризують частоту певної ознаки.

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

За допомогою регресійного аналізу розраховували математичні формули прогнозування. Насамперед проводили парний регресійний аналіз для виявлення предикторів на залежну зміну із побудовою графіка залежності для визначення характеру залежності. Після цього ми проводили багатофакторний регресійний аналіз із використанням факторів, які мали найсильніший предикторний вплив на залежну змінну.

Для розрахунку діагностичної чутливості тесту використовували таку формулу:

$$ДЧ=П/Х\times 100,0 \%, \quad (2.11)$$

де ДЧ – діагностична чутливість;

П – істинно позитивні результати;

Х – число пацієнтів з наявністю захворювання.

При визначенні чутливості ми отримуємо кількість хворих (у відсотковому значенні) у яких дане дослідження дасть позитивний результат. Ефективність тесту тим вища, чим вища його чутливість, і відповідно з його допомогою буде виявлятися захворювання. При умові, якщо високочутливий тест виявляється негативним, то наявність захворювання малоімовірно.

Для розрахунку діагностичної специфічності використовували таку формулу:

$$ДС=ІН/НХ\times 100,0 \%, \quad (2.12)$$

де ДС – діагностична специфічність;

ІН – істинно негативні результати;

НХ – здорові пацієнти.

При визначенні специфічності отримуємо частку здорових осіб, у яких це дослідження дасть негативний результат. Чим вища специфічність методу, тим надійніше з його допомогою підтверджується захворювання, тим він є ефективнішим.

2.3 Характеристика лікувальних комплексів

Дослідження лікувальних програм проводили в амбулаторних умовах. Згідно із загальноприйнятими показаннями до умов виконання терапії пацієнтів з ХП, в амбулаторних умовах проводили лікування пацієнтів з незначними проявами загострення ХП (нерізко виражений больовий синдром, не більш, ніж 2-кратне збільшення активності сироваткової

амілази), без ускладнень хвороби, а також тих варіантів ХП, при яких в клінічній картині переважали ознаки ЗСН.

Хворі на ХБП в поєднанні з ожирінням були поділені на 3 групи.

1 група (35 хворих) отримували загальноприйнятий лікувальний комплекс (ЗЛК), який включав базисну терапію: ферменти (панкреатин 25000) за вимогою, спазмолітики (но-шпа, но-шпа форте) і/або прокінектик (мотиліум), інгібітори протонної помпи (пантопразол, лансопразол).

Необхідно зазначити, що обов'язковими компонентами ЗЛ були амбулаторний режим і харчування за типом дієти, яка показана при ХП у фазі нестійкої ремісії та ремісії. Метою дієтичного комплексу є механічне і хімічне щадіння органів травлення, зняття больового синдрому, зменшення активності ПЗ [62, 69, 75, 88, 108, 109, 147, 149]. Калорійність і хімічний склад: 2500-2800 ккал, білки – 130-140 г (нежирні сорти сиру, твердого сиру, м'яса, риби), жири – 70 г, вуглеводи – 350 г. Режим харчування – невеликими порціями 5-6 разів на добу. Характеристика їжі: варена в протертому вигляді, тушена, з обмеженням жирів, цукру, з виключенням продуктів із сильною сокогінною дією (бульони, відвар капусти та ін.). Абсолютному виключенню підлягають смажені, копчені і жирні страви.

2 група (38 хворих) – отримували ЗЛК з додатковим включенням препарату Ліверія ІС (метадоксин) по 1 (0,5 г) таблетці 2 рази на добу за 15–30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців (ЗЛК+Л).

3 група (32 хворих) – отримували ЗЛК з додатковим включенням препарату Ліверія ІС (метадоксин) по 1 таблетці (0,5 г) 2 рази на добу за 15–30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців та курс багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації за методом М.Г. Ляпка, використовуючи аплікатор “Квадро” на ділянку попереково-крижового відділів хребта паравертебрально (БАТ V₁₇₋₂₈, V₄₇₋₅₃, T₃₋₈), чергуючи з зоною передньої поверхні живота (БАТ RP₁₄₋₁₆, J₄₋₁₂, E₂₁₋₂₈, R₁₃₋₁₉) тривалістю 20-25 хв. перед прийомом їжі за каскадним методом (процедури № 10 щоденно – 14

днів перерва – процедури №10 – перерва 1 місяць – процедури №10) (ЗЛК+Л+А).

При лікуванні хворих на ХП біліарного генезу в поєднанні з ожирінням вважали доцільним застосування препарату, що має гепатопротекторну дію, мембранопротекторну, антиоксидантну, антифібротичну, гіполіпідемічну, оскільки при покращенні стану печінки спостерігається оптимізація стану підшлункової залози. Препарат Ліверія ІС є препаратом вітчизняної фармацевтичної фірми “Інтерхім”, діючою речовиною якого є метадоксин (піридоксин-L2-пірролідон-5-карбоксилат) (реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13164/01/01 від 8.02.2013 року № 712).

Піридоксин є попередником піридоксаля і піридоксальфосфата, які в якості коферментів беруть участь у печінковому метаболізмі вуглеводів, жовчних та амінокислот. Пірролідон карбоксилат є попередником глутатіону, стимулює синтез АТФ через активацію пуринового синтезу і збільшення числа попередників гліцину і глутаміну, активує холін- і ГАМК-ергічні системи. Піридоксин і пірролідон-5-карбоксилат проявляють синергізм по фармакологічним властивостям. Дія метадоксину обумовлена зменшенням вираженості окиснювального стресу внаслідок блокування реакції ПОЛ. В якості антиоксиданта метадоксин попереджує руйнування клітинної мембрани і первинну структурну дегенерацію гепатоцита, а також порушення його функцій. Має гепатопротекторну, мембранопротекторну та дезінтоксикаційну дію, знижує синтез протизапальних цитокінів та тригліцеридів, ефірів жирних кислот, підвищує стійкість гепатоцитів до продуктів ПОЛ, індукованого впливом різних токсичних агентів; запобігає накопиченню жирів у гепатоцитах, що попереджує утворення жирової інфільтрації печінки; перешкоджає утворення фібронектину і колагену, знижує активність ферменту пролінгідроксилази, сприяє перетворенню розчинного проколагену в колаген, що гальмує процес формування цирозу печінки; активує ферменти печінки, які беруть участь у метаболізмі етанолу (алкогольдегідрогеназу та ацетальдегідрогеназу), що сприяє прискоренню

процесу виведення етанолу та ацетальдегіду з організму, знижуючи їх токсичний вплив на організм [199].

Також має анксиолітичний та легкий антидепресивний ефект, що пов'язаний з його дофамінергічною дією і є важливим при лікуванні хворих, покращенні їх психо-емоційного стану та якості життя.

У ряді експериментальних досліджень на тваринах було встановлено: антифібротичну дію метадоксину, що було доведено зниженням рівня колагену/гідроксипроліну; зниженням рівня білірубину, підвищенням рівня глікогену та відновного глутатіону, підвищення швидкості виведення аміаку, етанолу та його метаболітів, зменшення кількості вільних радикалів і відповідно сприяння нормалізації реакції окисного фосфорилування. Наявні дослідження, де описаний вплив метадоксину на блокування диференціації преадипоцитів.

Метадоксин швидко абсорбується із травного тракту, має високу біодоступність (60-80 %). Для комплексної терапії хвороб печінки застосовують: по 1 таблетці 2 рази на добу за 15–30 хв перед прийомом їжі, максимально – 3 таблетки/добу. Курс терапії має бути не менше 90 діб.

При лікуванні хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням доцільним є застосування додаткового курсу БРПА використовуючи аплікатор М.Г. Ляпка [63]. Лікувально-оздоровчий ефект БРПА обумовлений їх вираженими рефлексорно-механічними, гальвано-електричними та імунологічними властивостями.

Рефлексорно-механічна дія полягає у поверхневому множинному голковколюванні певних зон і біологічно активних точок і складається з трьох взаємозв'язаних частин: місцевої, сегментарної та загальної реакцій.

Місцева реакція полягає у зміні кровонаповнення ділянки шкіри, температури, чутливості, величини електричного потенціалу і опору в зоні дії. В місці дії голок аплікатора між ними виникає різниця потенціалів, мікротоки різної сили і напруження з наступним мікроелектрофорезом іонів металів, що додатково сприяють подразненню больових, тактильних,

хеморецепторів та інших рецепторів шкіри. Внаслідок чого відбувається активізація викиду біологічно активних речовин, покращення трофіки, регенерації.

Сегментарна реакція полягає у сегментарно-метамерних зв'язках між певними ділянками шкіри, внутрішніми органами чи системами і відповідними їм сегментами спинного мозку.

Загальна реакція організму проходить по типу реакції адапції внаслідок потрапляння імпульсів від спинного до головного мозку. При цьому у кров надходить велика кількість речовин, що володіють енергетичними, імунотропними і іншими корисними властивостями, підвищується стійкість організму до різних пошкоджуючих, патологічних факторів, а також відбувається активізація нейроендокринних реакцій з викидом протибольових і стрес-лімітуючих факторів, медіаторів амінів, нейропептидів.

Гальвано-електрична дія обумовлена виникненням мікротоків, які викликають дифузію мікроелементів із яких зроблені голки (Cu, Zn, Ni, Ag, Fe), сприяють їх депонуванню у тканини. Дія цих мікроелементів полягає у активізації дихальних ферментів клітин, нормалізації рН тканинних рідин, активізації обмінних процесів у тканинах, стимуляції регенеративних процесів.

Імунологічні властивості полягають у стимуляції гуморальної і тканинної (клітинної) ланок імунітету, підвищення рівня імунного захисту і адаптації до хвороботворного впливу.

Даний метод лікування належить до немедикаментозних (рефлексотерапевтичних) засобів, спрямованих на покращення фізичних і хімічних властивостей жовчі, жовчоутворення та жовчовідтоку, гармонізації мікроциркуляції і метаболічного процесу у підшлунковій залозі, корекцію ожиріння.

Таким чином, застосування у комплексній реабілітації хворих на ХБП ад'ювантних методів дозволить покращити стан якості життя пацієнтів, клінічний перебіг ХП, знизити ступінь алергізації та поліпрагмазії.

Відомостей про застосування метадоксину у хворих на ХП з коморбідним ожирінням не знайшли.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [7, 13, 18, 27, 51, 52, 53, 55, 100, 105].

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ ЕТІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ ФОРМУВАННЯ

БІЛІАРНОГО ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПОЄДНАННІ З

ОЖИРІННЯМ НА ОСНОВНІ КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ

ПАРАМЕТРИ ХВОРИХ ТА СТРУКТУРНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ І ПЕЧІНКИ

3.1 Аналіз клінічних синдромів, показників ліпідограми у хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням залежно від етіологічного фактора

Вивчення тяжкості перебігу та основних клінічних синдромів хворих на ХП біліарного генезу в поєднанні з ожирінням є важливим для дослідження залежності ступеня ЗСН ПЗ і глибини трофологічних розладів від етіологічних чинників даного захворювання (ожиріння та біліарних порушень) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Аналіз тяжкості перебігу захворювання у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням

Перебіг	Група дослідження			
	ХП+ФР (n=25)	ХП+НХХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
Легкий	13 (50,0 %)	8 (26,6 %)	2 (5,8 %)	14 (56,0 %)
Середній	11 (42,3 %)	17 (56,8 %)	25 (73,5 %)	11 (44,0 %)
Важкий	2 (7,7 %)	5 (16,6 %)	7 (20,7 %)	0

Оцінюючи клінічний перебіг ХП в обстежених хворих протягом 2012-2015 рр. за кількістю рецидивів, виявили, що у групах хворих на ХП+НХХ та ХП+ЛТХЕ переважали пацієнти із перебігом середньої важкості (56,8 %; 73,5 %), а в групах ХП+ФР та ХП+МІХЕ – з легким перебігом

(50,0 %; 56,0 %). З наведених даних можна зробити висновок, що поглиблення порушення функції гепатобіліарної системи призводить до поглиблення патологічних процесів у ПЗ і відповідно до погіршення перебігу захворювання.

Також важливим у діагностиці захворювання на ХП є вивчення вираженості основних клінічних синдромів, що стало наступним етапом дослідження.

Вираженість основних клінічних синдромів при ХБП поглиблювалась із приєднанням ожиріння. Так, больовий синдром був у групі ХБП+Ож 115 хворих (100,0 %) проти такого у групі хворих на ХБП 20 хворих (90,1 %) ($p < 0,05$), диспепсичний синдром спостерігали у 96 хворих (83,4 %) проти 13 хворих (59,15), астено-невротичний у 95 хворих (82,6 %) проти 14 хворих (63,0 %) відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Аналіз основних клінічних синдромів у різних групах хворих на ХП біліарного генезу в поєднанні з ожирінням

Клінічний синдром	Група дослідження			
	ХП+ФР (n=25)	ХП+НХХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
Больовий синдром	25 (100,0 %)	30 (100,0 %)	34 (100,0 %)	26 (100,0 %)
Диспепсичний синдром	22 (84,6 %)	24 (80,0 %)	31 (91,1 %)	18 (72,0 %)
Астено-невротичний синдром	20 (77,0 %)	26 (86,6 %)	30 (88,2 %)	19 (76,1 %)

Больовий синдром спостерігався у всіх хворих досліджуваних груп. Диспепсичні прояви переважали у групах хворих на ХП+ФР та ХП+ЛТХЕ (84,6 % і 91,1 % відповідно). Астено-невротичний синдром найбільш

виражений був у групах хворих на ХП+НХХ та ХП+ЛТХЕ (86,6 %; 88,2 %), дещо нижчим у групах ХП+ФР та ХП+МІХЕ (77,0 %; 76,0 %).

Показники ЗСФ ПЗ поглиблювались із поглибленням патологічного процесу у гепатобіліарній системі (табл. 3.3). У пацієнтів групи ХП+ЛТХЕ спостерігалась виражена екскреторна недостатність, а у інших групах хворих – середнього ступеня.

Таблиця 3.3 – Показники ЗСФ ПЗ у різних групах хворих на ХБП з ожирінням

Показник ЗСФ ПЗ	Група контролю (n=20)	Група порівняння			
		ХП+ФР (n=25)	ХП+НХХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
Фекальна α - еластаза, мкг/г	219,44 \pm 5,74	140,53 \pm 5,53*	120,86 \pm 3,17**¥	90,26 \pm 2,88***§□	134,44 \pm 4,56*
Сумарно копро- грама, бали	0,05 \pm 0,05	12,60 \pm 0,96*	16,30 \pm 0,53**¥	21,03 \pm 0,83***§□	10,07 \pm 0,93*

Примітка 1. * – достовірна відмінність порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Примітка 2. ** – достовірна відмінність показників між групою хворих на ХП+ФР та групою ХП+НХХ ($p < 0,05$).

Примітка 3. *** – достовірна відмінність показників між групою хворих на ХП+ФР та групою ХП+ЛТХЕ ($p < 0,05$).

Примітка 4. £ – достовірна відмінність показників між групою хворих ХП+ФР та групою ХП+МІХЕ ($p < 0,05$).

Примітка 5. § – достовірна відмінність показників між групою хворих на ХП+НХХ та групою ХП+ЛТХЕ ($p < 0,05$).

Примітка 6. □ – достовірна відмінність показників між групою хворих на ХП+ЛТХЕ та групою ХП+МІХЕ ($p < 0,05$).

Примітка 7. ¥ – достовірна відмінність показників між групою хворих на ХП+НХХ та групою ХП+МІХЕ ($p < 0,05$).

(Тут і у таблицях 3.4, 3.7, 3.10, 3.12).

Отже, рейтинг впливу етіологічного біліарного чинника на ступінь ЗСФ ПЗ мав наступний вигляд: ЛТХЕ > НХХ > ФР і МІХЕ.

При аналізі ліпідограми хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням було встановлено відхилення від норми усіх показників (табл. 3.4). У всіх досліджуваних групах показники ліпідограми були достовірно зміненими від

таких групи контролю ($p < 0,01$). Показник ХС був достовірно вищим у групі хворих на ХП+ЛТХЕ відповідно до такого у групах ХП+НХХ, ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,01$). Рівень ХС у групі пацієнтів із ХП+НХХ був достовірно вищим відповідно до такого у групах ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,01$). Достовірної різниці даного показника у групах хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ не відмічалось ($p > 0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалась щодо інших показників ліпідограми.

Таблиця 3.4 – Аналіз показників ліпідограми у різних групах хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням

Показник ліпідограми	Група контролю (n=20)	Група порівняння			
		ХП+ФР (n=25)	ХП+НХХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
Загальний холестерин, ммоль/л	4,52 ± 0,90	6,09 ± 0,09*	6,83 ± 0,10**¥	7,97 ± 0,10***§□	6,16 ± 0,04*
Тригліцериди, ммоль/л	1,40 ± 0,65	2,37 ± 0,03*	2,52 ± 0,03**	2,68 ± 0,02***§□	2,40 ± 0,02*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,51 ± 0,04	1,32 ± 0,02*	1,14 ± 0,02**¥	1,01 ± 0,02***§□	1,30 ± 0,02*
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,63 ± 0,14	1,08 ± 0,01*	1,14 ± 0,01**¥	1,21 ± 0,01***§□	1,09 ± 0,01*
ЛПНЩ, ммоль/л	2,33 ± 0,51	3,68 ± 0,10*	4,54 ± 0,12**¥	5,77 ± 0,12***§□	3,76 ± 0,05*
КА	2,00 ± 0,45	3,64 ± 0,14*	5,13 ± 0,24**¥	7,10 ± 0,32***§□	3,75 ± 0,11*

Антиатерогенний показник ЛПВЩ був достовірно нижчим у групі хворих на ХП+ЖКХ відповідно до такого у групах ХП+НХХ, ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$). Рівень ЛПВЩ у групі пацієнтів із ХП+НХХ був

достовірно нижчим відповідно до такого у групах ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,01$). Достовірної різниці даного показника у групах хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ не відмічалось ($p > 0,05$). Найглибші порушення ліпідного обміну спостерігались у групі хворих ХП+ЛТХЕ, найнижчі у групах ХП+ФР та ХП+МІХЕ.

Враховуючи те, що всі пацієнти страждали ожирінням, актуальним є дослідження наявності у них критеріїв МС, результати якого наведено у таблиці 3.5. Про присутність МС стверджують при наявності у хворих понад 3 ознаки з 5.

Таблиця 3.5 – Частота діагностичних критеріїв метаболічного синдрому у хворих на ХП біліарного генезу в поєднанні з ожирінням

Критерій МС	Група порівняння			
	ХП+ФР (n=25)	ХП+НХХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
Цукровий діабет	–	–	–	–
Артеріальна гіпертензія	12 (32 %)	9 (23,3 %)	3 (8,8 %)	11 (38,4 %)
Обвід талії >94 см у чол., > 80 см у жін.	25 (100 %)	30 (100 %)	34 (100 %)	26 (100 %)
Рівень тригліцеридів > 1,7 ммоль/л	25 (100 %)	30 (100 %)	34 (100 %)	26 (100 %)
Рівень ЛПВЩ <1 ммоль/л у жін., <0,9 ммоль/л у чол.	–	8 (26,6 %)	17 (50,0 %)	–
Сумарна кількість балів	2,54 ± 0,10	3,06 ± 0,11	3,58 ± 0,08	2,47 ± 0,10

У всіх хворих відмічали збільшення рівня ТГ та окружності талії (абдомінальний тип ожиріння). Рівень ЛПВЩ був знижений у 25 хворих (група ХП+НХХ та ХП+ЛТХЕ). Артеріальною гіпертензією страждали 33 хворих. З вищевказаних даних наявність МС (поєднання 3 і більше ознак)

діагностували у 50 (43,4 %) хворих: 12 хворих групи ХП+ФР, 9 хворих групи ХП+ХХ, 17 хворих групи ХП+ЖКХ та 11 хворих на ХП+МІХЕ.

Максимальна кількість балів у групі ХП+ЛТХЕ була достовірно вищою таких інших груп, що вказує на виражений метаболічний синдром.

Проводили порівняльний аналіз показників маси тіла хворих у досліджуваних групах відповідно до ступеня ожиріння (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Аналіз показників маси тіла хворих на ХП біліарного генезу в поєднанні з ожирінням

ІМТ, кг/м ²	Група порівняння			
	ХП+ФР (n=25)	ХП+НХХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
ІМТ 25-29,9 (НМТ)	13 (11,3 %)	11 (9,5 %)	6 (5,2 %)	9 (7,8 %)
ІМТ 30-34,9 (ожиріння I ст.)	11 (9,5 %)	11 (9,5 %)	17 (14,7 %)	14 (12,1 %)
ІМТ 35-39,9 (ожиріння II ст.)	2 (1,7 %)	7 (6,0 %)	9 (7,8 %)	2 (1,7 %)
ІМТ більше 40 (ожиріння III ст.)	0	1 (0,8 %)	2 (1,7 %)	0
Середній показник ІМТ у групі	29,93 ± 3,49	32,31 ± 3,89	33,40 ± 3,61	30,73 ± 1,84

Аналізуючи розподіл хворих за ІМТ, виявили переважання пацієнтів з вищим ступенем ІМТ у групах ХП+НХХ та ХП+ЛТХЕ (I та II ступені ожиріння). У групі хворих на ХП+ФР найбільший відсоток пацієнтів був із НМТ, а у групі ХП+МІХЕ – переважали пацієнти, котрі страждали I ступенем ожиріння. Найвищий середній показник ІМТ спостерігався у групі ХП+ЛТХЕ.

Для визначення ступеня вираженості структурних змін печінки і ПЗ проведено УЗД.

Показник УЗД ПЗ і печінки був найвищим і статистично достовірним у групі ХП+ЛТХЕ відносно таких показників груп хворих на ХП+ФР, ХП+НХХ та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$) (табл. 3.7). Достовірної різниці даного показника в інших групах не спостерігалось. Також слід відмітити, що УЗ-показник ПЗ і печінки групи ХП+НХХ був статично достовірно вищим від такого у пацієнтів з ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$).

Таблиця 3.7 – Аналіз показників УЗД–даних ПЗ і печінки у хворих на ХП біліарного генезу в поєднанні з ожирінням

УЗ-показник	Група порівняння			
	ХП+ФР (n=25)	ХП+НХХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
УЗД ПЗ (у балах)	2,69 ± 0,10*	3,26 ± 0,11**¥	3,73 ± 0,07***§α	2,56 ± 0,10*
УЗД печінки (у балах)	2,73 ± 0,10*	3,36 ± 0,10**¥	3,70 ± 0,08***§α	2,60 ± 0,10*

За даними проведеного УЗД можна зробити висновок, що у групі пацієнтів із ХП+ЛТХЕ наявні найбільш глибокі структурні зміни ПЗ та печінки, що відповідають середньому ступеню тяжкості процесу, а у групах хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ – легкому ступеню згідно з критеріями Марсельсько-Кембриджської класифікації.

Було проаналізовано наявність кореляційних зв'язків між показниками ліпідного спектру крові та основними характеристиками ХП (тривалістю захворювання, віком хворих), які наведені у табл. 3.8.

Встановлено, що показники віку хворих знаходились у достовірних прямих помірних кореляційних зв'язках зі всіма показниками ліпідного спектру крові (за винятком ЛПВЩ). Показники тривалості захворювання

знаходились у достовірних прямих помірних або сильних кореляційних зв'язках з вищеназваними показниками. Антиатерогенна фракція ЛПВЩ знаходилась в оберненому помірному кореляційному зв'язку з показниками віку та тривалості захворювання. З наведених даних можна зробити висновок, що із збільшенням віку пацієнтів і тривалості захворювання поглиблюються порушення у ліпідному обміні.

Таблиця 3.8 – Матриця кореляційних зв'язків між показниками ліпідограми та основними характеристиками захворювання

Пара в регресійному зв'язку	Вік хворого, роки (n=115)	Тривалість ХП, роки (n=115)
Загальний холестерин, ммоль/л	0,397 p<0,05	0,604 p<0,05
Тригліцериди, ммоль/л	0,383 p<0,05	0,523 p<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	- 0,342 p<0,05	- 0,562 p<0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,370 p<0,05	0,513 p<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	0,400 p<0,05	0,613 p<0,05
КА	0,363 p<0,05	0,608 p<0,05
Примітка 1. n – кількість пар в кореляційному аналізі. Примітка 2. p – ступінь достовірності. (Тут і у табл. 3,8, 3,9, 3.14, 3.15).		

Вважали доцільним встановити наявність кореляційних зв'язків між біохімічними показниками сироватки крові і сечі та даними УЗД ПЗ і печінки та ІМТ, які наведені у табл. 3.9. Аналіз даних засвідчив наявність прямих сильних кореляційних зв'язків ІМТ з АЛТ, АСТ, ГГТ, амілазою крові і сечі. Зв'язок ІМТ із ЛФ знаходився у прямих помірних кореляційних зв'язках. Показники УЗД ПЗ та печінки були у достовірних прямих помірних кореляційних зв'язках із маркерами пошкодження печінки.

Отримані дані доводять, що із зростанням маси тіла і ступеня ожиріння погіршуються маркери пошкодження печінки і ПЗ, які є основними лабораторними характеристиками їх функціонального стану. Також можна стверджувати, що із їх збільшення взаємопов'язане із прогресуванням структурних змін у тканинах ПЗ та печінки (за даними УЗД).

Таблиця 3.9 – Матриця кореляційних зв'язків між ферментними показниками крові та ІМТ, даними УЗД ПЗ і печінки хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням

Пара в регресійному зв'язку	АЛТ, ммоль/л (n=115)	АСТ, ммоль/л (n=115)	ЛФ, нмоль/(с×л) (n=115)	ГГТ, ммоль/(год×л) (n=115)	Амілаза крові, мг/(год×мл) (n=115)	Амілаза сечі, мг/(год×мл) (n=115)
ІМТ, кг/см ²	0,785 p<0,05	0,671 p<0,05	0,590 p<0,05	0,636 p<0,05	0,756 p<0,05	0,709 p<0,05
УЗД ПЗ, бали	0,484 p<0,05	0,457 p<0,05	0,538 p<0,05	0,533 p<0,05	0,387 p<0,05	0,434 p<0,05
УЗД печінки, бали	0,436 p<0,05	0,392 p<0,05	0,461 p<0,05	0,532 p<0,05	0,480 p<0,05	0,442 p<0,05

Встановлено наявність обернених сильних кореляційних зв'язків між лабораторними показниками ТС (гемоглобін, еритроцити, білок) та амілазою і діастазою (табл. 3.10.).

Антропометричні показники ТС (ОТ, ШЖСТ) знаходились у прямих помірних кореляційних зв'язках з амілазою крові і сечі. Показники копрограми були у обернених помірних кореляційних зв'язках з гемоглобіном, еритроцитами і білком та у прямих помірних – із ОТ і ШЖСТ. Показник ОМП був у обернених помірних кореляційних зв'язках з показниками амілази крові і сечі та копрограми. Показник фекальної α –

еластази перебував у прямих сильних кореляційних зв'язках з гемоглобіном, еритроцитами та білком та ОМП і у обернених помірних – із ОТ та ШЖСТ.

Таблиця 3.10 – Матриця кореляційних зв'язків між показниками ЗСФ ПЗ і показниками ТС хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням

Пара регресійному зв'язку	Амілаза крові, мг/(год×мл) (n=115)	Амілаза сечі, мг/(год×мл) (n=115)	Копрограма, бали (n=115)	Фекальна α -еластаза, мкг/г (n=115)
Гемоглобін, г/л	- 0,703 p<0,05	-0,762 p<0,05	-0,572 p<0,05	0,695 p<0,05
Еритроцити, $10^{12}/л$	- 0,629 p<0,05	- 0,642 p<0,05	- 0,414 p<0,05	0,677 p<0,05
Загальний білок, г/л	- 0,834 p<0,05	- 0,822 p<0,05	- 0,597 p<0,05	0,703 p<0,05
ОТ, см	0,441 p<0,05	0,359 p<0,05	0,364 p<0,05	-0,404 p<0,05
ОМП, см	-0,492 p<0,05	-0,324 p<0,05	-0,404 p<0,05	0,460 p<0,05
ШЖСТ, мм	0,429 p<0,05	0,401 p<0,05	0,352 p<0,05	-0,420 p<0,05

Отримані дані доводять, що наростання ЗСН ПЗ призводить до поглиблення трофологічних розладів.

Проводили порівняльний аналіз основних загальноклінічних і біохімічних показників у досліджуваних групах (табл. 3.11).

Показник еритроцитів у досліджуваних групах був у межах норми, проте у всіх групах хворих достовірно нижчим від такого у групі контролю (p<0,05). У групі хворих ХП+ЛТХЕ показник еритроцитів був достовірно нижчим від такого у групах хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ (p<0,05). У

хворих на ХП+НХХ був практично рівним такому у групі пацієнтів із ХП+ЛТХЕ і достовірно нижчим від такого у групах хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$). Таким чином було виявлено достовірне зниження даного показника у всіх досліджуваних групах відповідно до такого у групі контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 3.11 – Основні загальноклінічні і біохімічні показники хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням

Показник	Група контролю (n=20)	Група порівняння			
		ХП+ФР (n=25)	ХП+НХХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
1	2	3	4	5	6
Еритроцити, $10^{12}/л$	$4,32 \pm 0,11$	$4,00 \pm 0,05^*$	$3,73 \pm 0,04^{**\Psi}$	$3,71 \pm 0,02^{***\Omega}$	$3,96 \pm 0,06$
Гемоглобін, г/л	$131,25 \pm 1,81$	$123,07 \pm 1,32^*$	$112,10 \pm 3,76^{**\Psi}$	$108,00 \pm 1,08^{***\Omega}$	$119,72 \pm 1,64^*$
Лейкоцити, $10^6/л$	$5,73 \pm 0,22$	$7,62 \pm 0,22^*$	$8,61 \pm 0,33^*$	$8,94 \pm 0,45^{***\Omega}$	$7,03 \pm 0,28^*$
ШЗЕ, мм/год	$7,32 \pm 0,26$	$8,88 \pm 0,25^*$	$10,56 \pm 0,43^{**}$	$10,11 \pm 0,37^{***\Omega}$	$8,56 \pm 0,18^*$
Загальний білок, г/л	$84,33 \pm 0,58$	$66,00 \pm 1,06^*$	$61,11 \pm 0,81^{**\Psi}$	$57,93 \pm 0,72^{***\Omega}$	$65,04 \pm 0,85^*$
Білірубін загальний, мкмоль/л	$15,39 \pm 1,44$	$19,57 \pm 0,79^*$	$21,36 \pm 0,67^*$	$25,62 \pm 0,83^{***\Omega}$	$19,37 \pm 0,85^*$
Глюкоза, ммоль/л	$4,02 \pm 0,15$	$5,11 \pm 0,05^*$	$4,84 \pm 0,08^*$	$4,86 \pm 0,07^*$	$4,87 \pm 0,08^*$
АЛТ, ммоль/л	$0,28 \pm 0,05$	$0,61 \pm 0,03^*$	$0,79 \pm 0,03^{**\Psi}$	$0,77 \pm 0,03^{***\Omega}$	$0,62 \pm 0,03^*$
АСТ, ммоль/л	$0,22 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,02^*$	$0,50 \pm 0,03^{**\Psi}$	$0,53 \pm 0,02^{***\Omega}$	$0,38 \pm 0,03^*$

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6
Амілаза крові, мг/(год×мл)	18,68 ± 2,13*	26,17 ± 1,18*	31,34 ± 1,08**¥	36,41 ± 1,00***§□	23,82 ± 1,26*
Амілаза сечі, мг/(год×мл)	85,39 ± 5,68	133,20 ± 2,41*£	169,08 ± 2,47**¥	171,53 ± 3,58***§□	148,74 ± 2,41*
ЛФ, нмоль/(с×л)	1190,65 ± 89,66	2028,62 ± 51,69*	2249,5 ± 30,39**§¥	2583,07 ± 25,66***§□	1967,50 ± 54,58*
ГГТ, ммоль/(год×л)	3,56 ± 0,49	4,86 ± 0,10*	5,78 ± 0,10**¥	5,83 ± 0,06***§□	4,63 ± 0,06*

У групі хворих ХП+ЛТХЕ показник гемоглобіну був достовірно нижчим від такого у групах хворих на ХП+НХХ, ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$).

Показник гемоглобіну у групі пацієнтів із ХП+ХХ був достовірно нижчим від такого у групах хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$). Достовірної різниці даного показника у групах пацієнтів із ХП+ФР та ХП+МІХЕ не спостерігалось.

При порівнянні показників лейкоцитів та ШЗЕ було виявлено достовірне зниження даних показників у всіх досліджуваних групах відповідно до такого у групі контролю ($p < 0,05$). Достовірної різниці даних показників у досліджуваних групах пацієнтів із ХП не спостерігалось ($p > 0,05$).

Аналіз рівня показника загального білка показав достовірне його зниження у всіх досліджуваних групах відповідно до такого у групі контролю ($p < 0,05$). Рівень білка у групі хворих на ХП+ЛТХЕ був достовірно нижчим від такого у групах хворих на ХП+НХХ, ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$). Показник білка у групі пацієнтів із ХП+НХХ був достовірно нижчим від такого у групах хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$). Достовірної різниці даного показника у групах пацієнтів із ХП+ФР та ХП+МІХЕ не спостерігалось ($p > 0,05$).

Аналізуючи дані білірубіну було виявлено, достовірне підвищення даного показника у всіх досліджуваних групах хворих відповідно до такого у групі контролю ($p < 0,05$). Рівень білірубіну у групі хворих на ХП+ЛТХЕ був достовірно вищим від такого у групах хворих на ХП+ХХ, ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$). Достовірної різниці щодо даного показника у інших групах пацієнтів не спостерігалось ($p > 0,05$).

При порівнянні показників глюкози було встановлено достовірне підвищення її рівня у всіх групах хворих відповідно до такого у групі контролю ($p < 0,05$). Достовірної різниці даного показника у досліджуваних групах пацієнтів не спостерігалось ($p > 0,05$).

Аналіз показників АЛТ і АСТ показав достовірне їх підвищення у всіх досліджуваних групах хворих відповідно до таких у групі контролю ($p < 0,05$). Спостерігалась достовірна різниця даних показників у групі хворих на ХП+ЛТХЕ та групами пацієнтів із ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$).

Аналогічна тенденція спостерігалась відносно показників амілази крові і сечі у відповідних групах.

Проводячи аналіз показників рівня ЛФ, було встановлено достовірне його підвищення у всіх досліджуваних групах відповідно до такого у групі контролю ($p < 0,05$). Рівень ЛФ у групі хворих на ХП+ЛТХЕ був достовірно вищим від такого у групах хворих на ХП+НХХ, ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$). Достовірної різниці щодо даного показника у інших групах пацієнтів не спостерігалось ($p > 0,05$).

Показника ГГТ достовірно вищим у пацієнтів з ХП+ЛТХЕ від такого у групах хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$), і практично рівним показнику у групі ХП+НХХ ($p > 0,05$), де простежувалась така ж достовірність із групами хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$).

Найнижчими показники ТС (еритроцити, гемоглобін і білок) були у групі хворих на ХП+ЛТХЕ, що свідчить про поглиблення ТН (анемія, білковий дефіцит) у даній групі. На основі отриманих результатів можна зробити висновок, що погіршення функції печінки призводить до погіршення

патологічного процесу у ПЗ і відповідно до поглиблення трофологічних розладів.

3.2 Оцінка структурного стану ПЗ та печінки хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням за допомогою методу ЕХЗ

Структурний стан печінки та ПЗ, крім стандартного УЗД, визначали за допомогою методу кількісної оцінки – ЕХЗ (табл. 3.12).

У групах хворих з ХБП і ХБП+Ож при УЗ-обстеженні у В-режимі виявлено збільшення розмірів печінки і ПЗ, підвищення їх ехоструктури, «збіднення» судинного малюнка, дистальне згасання ультразвуку.

Таблиця 3.12 – Показники жорсткості печінки і ПЗ хворих на ХБП залежно від наявності ожиріння

Показник ЕХЗ	Група контролю (n=20)	Група порівняння	
		Хворі з ХБП (n=22)	Хворі з ХБП+Ож (n=115)
Печінка, кПа	4,80 ± 0,24	6,88 ± 0,24*	7,70 ± 0,15**
ПЗ, кПа	4,67 ± 0,32	6,47 ± 0,29*	7,08 ± 0,11**
Примітка 1. * – достовірна відмінність порівняно з групою контролю (p<0,05); Примітка 2.** – достовірна відмінність показників групи хворих з ХБП+Ож стосовно групи хворих з ХБП (p<0,05).			

У групі контролю середні показники жорсткості печінки і ПЗ становили (4,80 ± 0,24) кПа і (4,67 ± 0,12) кПа відповідно. Тобто щільність печінки та ПЗ були практично співставимими у здорових людей. Тканина обох досліджуваних паренхіматозних органів картувалася синім кольором, що свідчило про незмінену їх структуру.

Серед пацієнтів групи хворих на ХБП показник жорсткості печінки складав (6,88 ± 0,24) кПа і був на 30,2 % достовірно вищим від такої групи контролю (p<0,05). У хворих на ХБП+Ож досліджуваний показник становив

($7,70 \pm 0,15$) кПа, що на 37,6 % та на 10,6 % перевищував такий групи контролю і групи хворих на ХБП відповідно ($p < 0,05$). Рівень жорсткості ПЗ у групі пацієнтів з ХБП та ожирінням складав ($7,08 \pm 0,11$) кПа і був на 34,0 % і на 8,6 % вищим стосовно такого групи практично здорових людей і тих, що страждають на ХБП, відповідно ($p < 0,05$). Рівень жорсткості ПЗ був достовірно нижчим такого печінки, що вказує на більш виражений ступінь ураження паренхіми печінки порівняно з структурою ПЗ і може бути пов'язано із довшою тривалістю захворювань гепатобіліарної системи у обстежуваних пацієнтів.

Вищенаведені результати (за УЗД у В-режимі і ЕХЗ) довели наявність достовірного підвищення жорсткості як печінки, так і ПЗ до рівня стеатозу. Наявність коморбідного ожиріння не тільки обтяжило перебіг ХБП, а й призвело до посилення структурних змін печінки і ПЗ та їх взаємовплив.

Досліджували показники жорсткості печінки та ПЗ у різних групах хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Показники жорсткості печінки та ПЗ хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням

Показник ЕХЗ	Група контролю (n=20)	Група порівняння			
		ХП+ФР (n=25)	ХП+НХХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
Печінка, кПа	$4,80 \pm 0,24$	$7,02 \pm 0,29^*$	$7,57 \pm 0,27^*$	$9,01 \pm 0,22^{***\S\alpha}$	$6,77 \pm 0,22^*$
ПЗ, кПа	$4,67 \pm 0,32$	$6,52 \pm 0,25^*$	$7,36 \pm 0,21^{**\Upsilon}$	$7,89 \pm 0,13^{***\S\alpha}$	$6,24 \pm 0,17^*$

Найвищі показники жорсткості печінки і ПЗ констатували у групі ХП+ЛТХЕ, що були достовірно вищими відносно таких у групах ХП+НХХ, ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$). Достовірної різниці між показниками жорсткості груп ХП+НХХ і ХП+ФР не було, проте вони були достовірно

вищими стосовно таких групи ХП+МІХЕ ($p < 0,05$), в якій були виявлені найнижчі показники жорсткості.

Дані результати довели, що найбільш порушеною структура обох досліджуваних органів була у групі пацієнтів ХП+ЛТХЕ, а найнижчі показники жорсткості печінки та ПЗ спостерігались у групі ХП+МІХЕ. Це довело достовірно меншу глибину пошкодження структури печінки та ПЗ у пацієнтів після малоінвазивної холецистектомії.

Рейтинг впливу етіологічного чинника на стан структури печінки та ПЗ мав наступний вигляд: ЛТХЕ > НХХ = ФР > МІХЕ.

Проводили порівняльний аналіз показників жорсткості печінки та ПЗ у хворих на ХБП залежно від ступеня ожиріння (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 – Показники жорсткості печінки та ПЗ хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням залежно від ступеня ожиріння

Досліджуваний орган	Група контролю (n=20)	Група порівняння			
		НМТ (n =36)	Ожиріння I ступеня (n =57)	Ожиріння II ступеня (n =19)	Ожиріння III ступеня (n =3)
Печінка, кПа	4,80 ± 0,24	6,22 ± 0,10*	7,80 ± 0,14**	9,57 ± 0,22** ¹	11,81 ± 0,28** ²
ПЗ, кПа	4,67 ± 0,12	6,00 ± 0,11*	7,13 ± 0,11**	8,60 ± 0,15** ¹	9,56 ± 0,37** ²

Примітка 1. * – достовірна відмінність порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).
Примітка 2. ** – достовірна відмінність стосовно таких групи хворих з НМТ ($p < 0,05$).
Примітка 3. **¹ – достовірна відмінність стосовно таких показників групи хворих з ожирінням I ступеня ($p < 0,05$).
Примітка 4. **² – достовірна відмінність стосовно таких показників групи хворих з ожирінням II ступеня ($p < 0,05$).

Встановили, що із наростанням ступеня ожиріння підвищується жорсткість печінки і ПЗ. У пацієнтів хворих на ХБП із III ступенем ожиріння рівень жорсткості становив (11,81 ± 0,28) кПа, що у 2,5 рази перевищувало

такий групи контролю, а показник жорсткості ПЗ у – у 2 рази. Показник жорсткості печінки і ПЗ у групі хворих із II ступенем ожиріння перевищував такий групи контролю на 2,0 і 1,8 рази відповідно, а у пацієнтів з I ступенем – на 1,6 та 1,5 рази і у хворих з НМТ у – 1,30 та 1,28.

Виявили достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,879$) між показником жорсткості печінки і показником жорсткості ПЗ, що свідчить про те, що погіршення стану паренхіми печінки безпосередньо впливає на стан паренхіми ПЗ, і навпаки вони взаємопов'язані. Ця закономірність представлена на рис. 3.1. Виявлення такого взаємозв'язку свідчить про системність стеатозу, що необхідно враховувати при формуванні програм комплексного лікування.

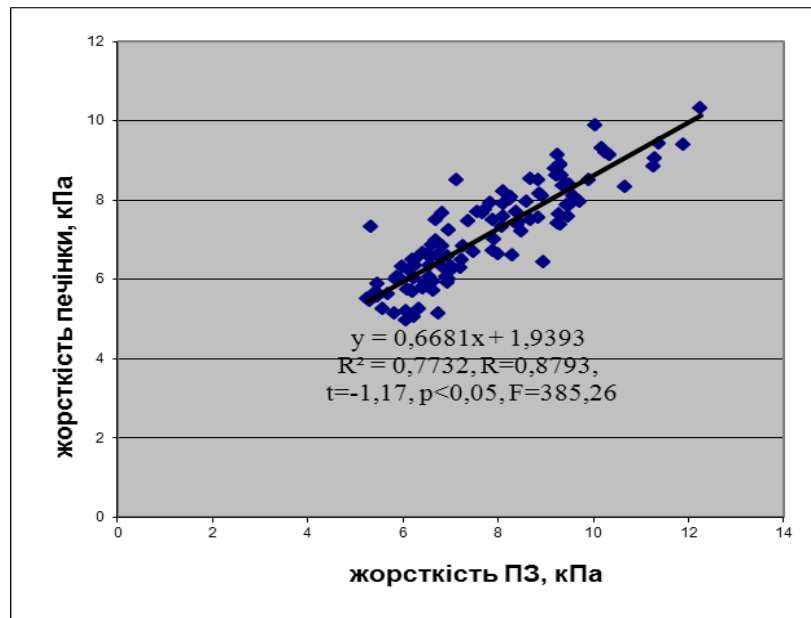


Рисунок 3.1 – Залежність показника жорсткості печінки від показника жорсткості ПЗ

Для визначення можливих взаємовпливів ліпідного обміну на функції печінки та ПЗ провели кореляційно-регресійний аналіз (дані наведені у таблицях 3.14 та 3.15).

Досліджували кореляційні зв'язки між ліпідним спектром крові і показниками функції печінки (табл. 3.15).

Таблиця 3.15 – Кореляційні зв'язки між показниками функції печінки, її структурним станом і параметрами ліпідного спектру крові

Пара в регресійному зв'язку	ХС, ммоль/л n=115	ТГ, ммоль/л n=115	ЛПВЩ, ммоль/л n=115	ЛПДНЩ, ммоль/л n=115	ЛПНЩ, ммоль/л n=115	КА n=115
АЛТ, ммоль/л	0,611 p<0,05	0,622 p<0,05	-0,599 p<0,05	0,614 p<0,05	0,618 p<0,05	0,618 p<0,05
АСТ, ммоль/л	0,558 p<0,05	0,546 p<0,05	-0,530 p<0,05	0,538 p<0,05	0,560 p<0,05	0,552 p<0,05
ЛФ, нмоль/(с×л)	0,498 p<0,05	0,450 p<0,05	-0,502 p<0,05	0,445 p<0,05	0,493 p<0,05	0,545 p<0,05
ГГТ, ммоль/(год×л)	0,527 p<0,05	0,450 p<0,05	-0,402 p<0,05	0,445 p<0,05	0,493 p<0,05	0,445 p<0,05
ЖП, кПа	0,732 p<0,05	0,637 p<0,05	-0,645 p<0,055	0,633 p<0,05	0,724 p<0,05	0,713 p<0,05

Встановлено наявність достовірних помірних кореляційних зв'язків між параметрами ліпідограми та показниками АСТ, ЛФ, ГГТ, а також сильних кореляційних зв'язків з ЖП та АЛТ. Показник ЛПВЩ знаходився у прямій помірній кореляційній залежності з рівнями АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ і у сильній – з показником жорсткості печінки. Дані результати вказують на те, що порушення ліпідного обміну сприяють посиленню пошкоджувального впливу на клітини печінки, який призводить своєю чергою до зростання показників запального процесу з проявами цитолізу (за рівнями АЛТ, АСТ, ЛФ та ГГТ) та ураження структури її паренхіми (за показником ЖП). Ураження структури печінки призводить до порушення ліпідного обміну.

Досліджували кореляційні зв'язки між ліпідним спектром крові і показниками ЗСФ ПЗ і маркерами запального процесу (табл. 3.16).

Таблиця 3.16 – Кореляційні зв'язки між показниками ПЗ та параметрами ліпідного спектру крові

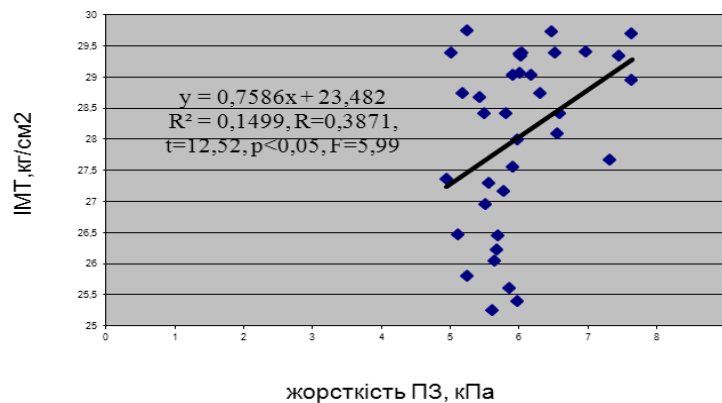
Пара в регресійному зв'язку	ХС, ммоль/л (n=115)	ТГ, ммоль/л (n=115)	ЛПВЩ, ммоль/л (n=115)	ЛПДНЩ, ммоль/л (n=115)	ЛПНЩ, ммоль/л (n=115)	КА (n=115)
Амілаза крові мг/(год×мл)	0,527 p<0,05	0,405 p<0,05	- 0,415 p<0,05	0,399 p<0,05	0,434 p<0,05	0,426 p<0,05
Амілаза сечі, мг/(год×мл)	0,549 p<0,05	0,442 p<0,05	- 0,485 p<0,05	0,435 p<0,05	0,549 p<0,05	0,522 p<0,05
Копрограма, бали	0,575 p<0,05	0,480 p<0,05	- 0,519 p<0,05	0,478 p<0,05	0,569 p<0,05	0,543 p<0,05
Фекальна еластаза, мкг/г	- 0,728 p<0,05	- 0,635 p<0,05	0,653 p<0,05	- 0,632 p<0,05	-0,719 p<0,05	- 0,660 p<0,05
Жорсткість ПЗ, кПа	0,754 p<0,05	0,673 p<0,05	- 0,699 p<0,05	0,674 p<0,05	0,699 p<0,05	0,727 p<0,05

Встановлено наявність прямих кореляційних зв'язків помірної сили між амілазою, діастазою, параметрами копрограми і всіма показниками ліпідограми, за винятком антиатерогенної фракції – ЛПВЩ, між якими спостерігався обернений зв'язок. Показник фекальної α -еластази знаходився у обернених сильних кореляційних зв'язках з ХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ і КА, і в прямих – із рівнем ЛПВЩ. Показник жорсткості ПЗ перебував у прямих сильних кореляційних зв'язках з всіма атерогенними фракціями ліпідограми, а з показником ЛПВЩ – у обернених сильних зв'язках.

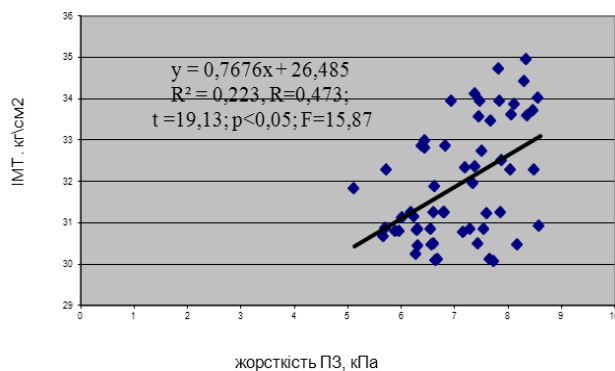
Тісні кореляційні між показниками ліпідного обміну та основними параметрами функціональної діяльності ПЗ свідчать про те, що ліпідний дисбаланс призводить до підвищення маркерів запального процесу ПЗ (амілаза крові і сечі), а також чинить пошкоджувальний вплив на структуру ПЗ (призводить до зростання її жорсткості) та значно погіршує ЗСФ (за рівнями копрограми та фекальної α -еластази).

Встановили наявність прямих помірних кореляційних зв'язків між жорсткістю ПЗ у групі НМТ ($r=0,387$), у групі з ожирінням I ступеня ($r=0,473$) та прямих та ІМТ сильних у групі з ожирінням II-III ступеня ($r=0,724$) (рис. 3.2).

Хворі з ХБП та НМТ



Хворі з ХБП та ожирінням I ступеня



Хворі з ХБП та ожирінням II-III ступеня

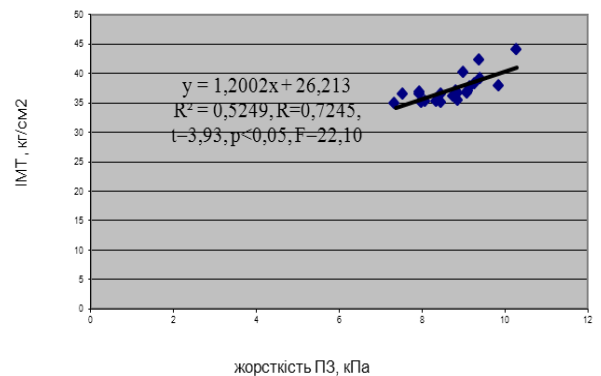


Рисунок 3.2 – Кореляційні зв'язки між жорсткістю ПЗ та залежно від ІМТ

Із зростанням ступеня ожиріння збільшується кореляційний зв'язок між ним та жорсткістю ПЗ, що вказує на підвищення діагностичної цінності методу ЕХЗ, особливо у хворих з підвищеною масою тіла.

Для встановлення предикторів ураження ПЗ вважали доцільним проведення кореляційно-регресійного аналізу між показниками жорсткості ПЗ та віком хворих, тривалістю захворювання, ІМТ, рівнями амілази, параметра копрограми, вираженою у балах, і фекальною α -еластазою (рис. 3.3-3.8).

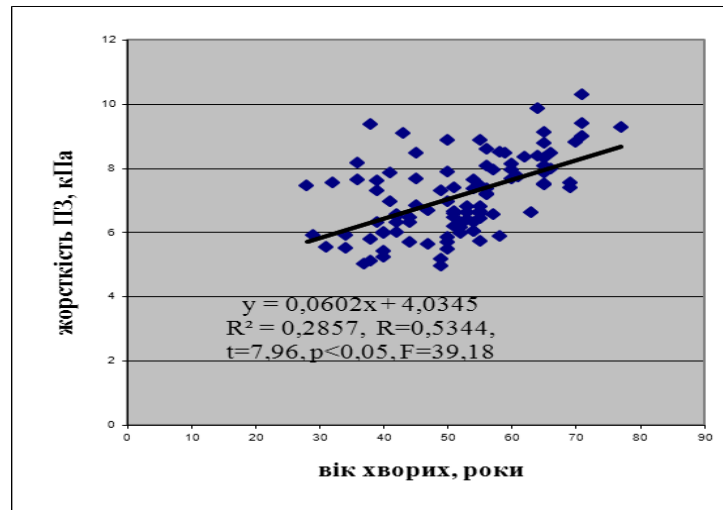


Рисунок – 3.3 Залежність показника жорсткості ПЗ від віку хворих

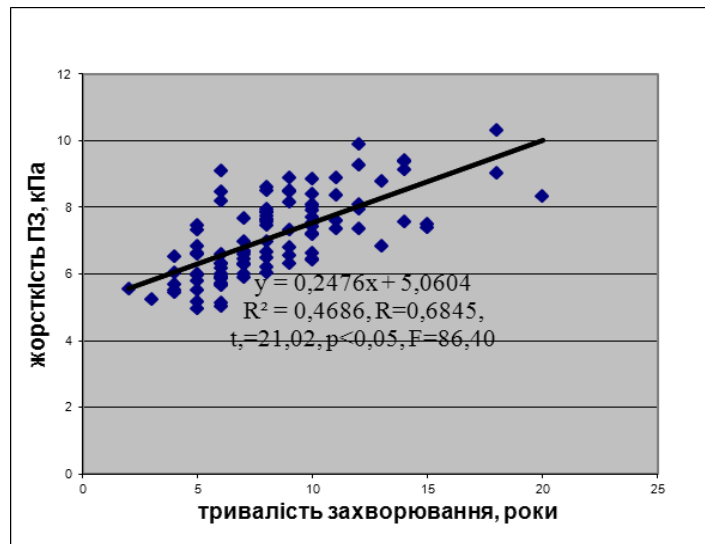


Рисунок 3.4 – Залежність показника жорсткості ПЗ від тривалості захворювання

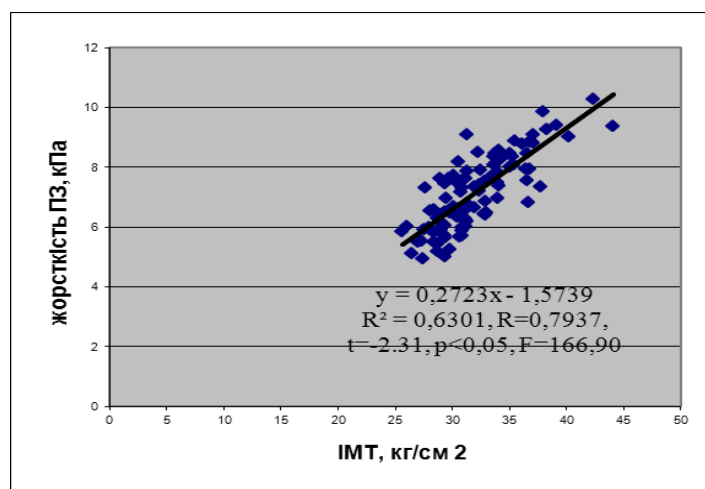


Рисунок 3.5 – Залежність показника жорсткості ПЗ від показника ІМТ

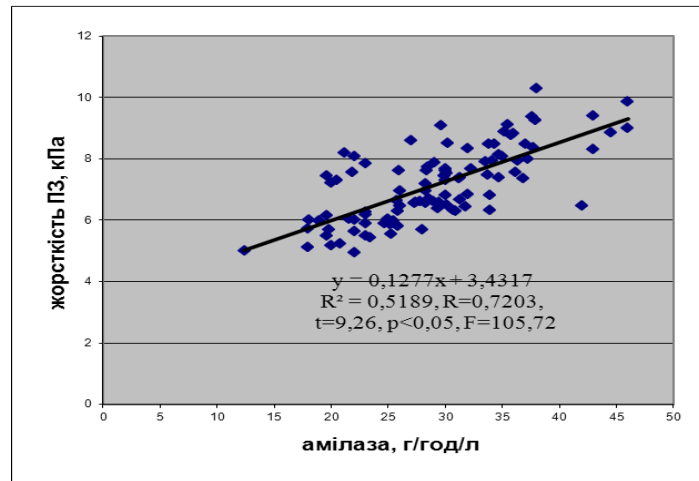


Рисунок 3.6 – Залежність показника жорсткості ПЗ від рівня амілази

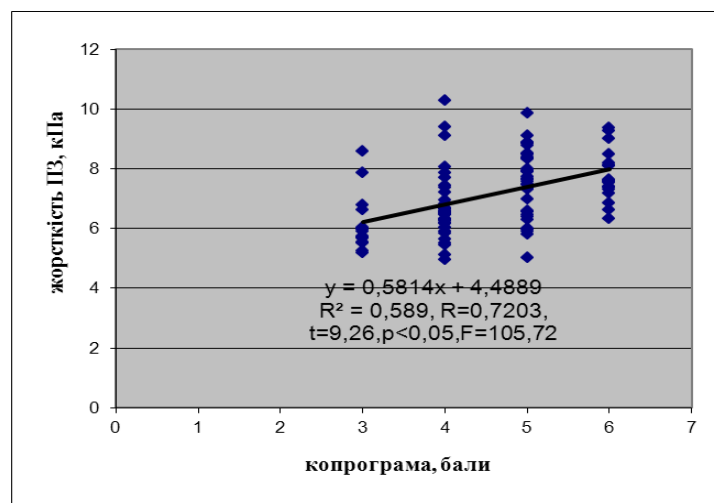


Рисунок 3.7 – Залежність показника жорсткості ПЗ від показника копрограми
(у балах)

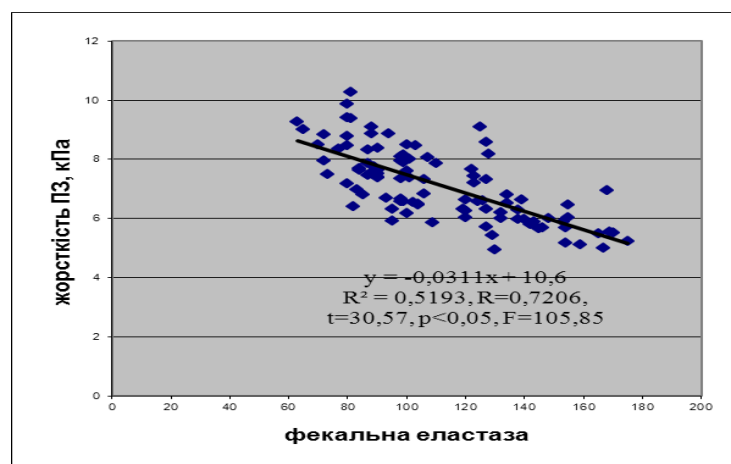


Рисунок 3.8 – Залежність показника жорсткості ПЗ від рівня фекальної α -еластази

Було встановлено наявність достовірних сильних і помірних кореляційних зв'язків між жорсткістю ПЗ та віком хворих ($r=0,534$), тривалістю захворювання ($r=0,684$), ІМТ ($r=0,793$), рівнем амілази крові ($r=0,720$), показником копрограми, вираженим у балах ($r=0,589$), а також рівнем фекальної α -еластази ($r=-0,720$), що вказує на взаємозалежність цих показників. Тому для створення формули прогнозування рівня жорсткості ПЗ, яку визначали за допомогою множинного регресійного аналізу, вважали доцільним включити ці показники у розрахунок.

Внаслідок проведеного множинного регресійного аналізу було отримано два рівняння, які мають наступний вигляд:

1. жорсткість ПЗ (кПа) = $- 1,36 + (0,008 \times \text{вік}) + (0,014 \times \text{тривалість захворювання}) + (0,19 \times \text{ІМТ}) + (0,026 \times \text{амілаза крові}) + (0,27 \times \text{копрограма (бали)})$;

2. жорсткість ПЗ (кПа) = $2,88 - (0,0068 \times \text{вік}) + (0,00756 \times \text{тривалість захворювання}) + (0,18 \times \text{ІМТ}) + (0,0242 \times \text{амілаза крові}) - (0,016 \times \text{фекальна } \alpha\text{-еластаза})$

Даний розроблений метод проводився у 100 хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням. Чутливість даного методу склала більше 95,0 %, а його специфічність – 90,0 %.

Таким чином, отримано математичні формули прогнозування структурного стану (жорсткості) ПЗ у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням. Цінність даних формул полягає у тому, що: перша формула може застосовуватись на первинній ланці – сімейним лікарем (оскільки оцінка копрограми є економічно і технічно доступнішою), а друга – у терапевтичних та гастроентерологічних стаціонарах (визначення рівня фекальна α -еластази потребує фінансових затрат).

Завдяки розробці даних формул, можна спрогнозувати структурний стан ПЗ за допомогою результатів загальноприйнятих показників, що проводяться кожному хворому на ХП в умовах відсутності ЕХЗ.

Підбиваючи підсумки даного розділу, можна зробити такі висновки:

- погіршення перебігу захворювання та вираженість клінічних синдромів поглиблювались із прогресуванням порушення функції гепато-біліарної системи і супутнього ожиріння;

- найвищий показник ІМТ ($33,44 \pm 3,61$) і максимальну кількість критеріїв метаболічного синдрому ($3,58 \pm 0,08$), а також найглибші порушення ліпідного обміну спостерігали у групі ХП+ЛТХЕ (рівень ХС – ($7,97 \pm 0,10$) ммоль/л, ТГ – ($2,68 \pm 0,02$) ммоль/л, ЛПВЩ – ($1,01 \pm 0,02$) ммоль/л;

- у групі пацієнтів із ХП+ЛТХЕ наявні найбільш глибокі структурні зміни ПЗ та печінки ($3,73 \pm 0,07$) бали і ($3,70 \pm 0,08$) бали відповідно, що відповідають середньому ступеню тяжкості процесу, а у групах хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ – легкому ступеню (($2,69 \pm 0,10$), ($2,73 \pm 0,10$) і ($2,56 \pm 0,10$), ($2,60 \pm 0,10$), бали відповідно) (за даними УЗД у балах);

- наявність достовірних помірних і сильних кореляційних зв'язків між показниками ТС (гемоглобін, еритроцити, білок загальний, ШЖСТ, ОМП, ІМТ) і показниками запального процесу у ПЗ (амілаза крові і сечі) і ЗСФ ПЗ (фекальна α -еластаза, показник копрограми) вказує на те, що наростання ЗСН ПЗ призводить до поглиблення трофологічних розладів;

- при зростанні маси тіла і ступеня ожиріння збільшуються ферментні показники крові (АСТ, АЛТ, амілаза крові і сечі, ЛФ, ГГТ), а збільшення їх активності взаємопов'язане із прогресуванням структурних змін у тканинах ПЗ та печінки (за даними УЗД);

- найнижчими показники ТС (еритроцити ($3,71 \pm 0,02$) $10^{12}/л$, гемоглобін ($108,00 \pm 1,08$) г/л і білок ($57,93 \pm 0,72$) г/л) були у групі хворих на ХП+ЛТХЕ, що свідчить про поглиблення ТН (анемія, білковий дефіцит) у даній групі;

- за допомогою ЕХЗ встановлено наявність достовірного підвищення жорсткості як печінки, так і ПЗ до рівня стеатозу (($7,70 \pm 0,15$) кПа і ($7,08 \pm 0,11$) кПа), показники яких були співставимими між цими органами ($r=0,879$, $p<0,05$) і зростали із збільшення ступеня ожиріння і прогресуванням змін у гепато-біліарній системі (максимальний показник жорсткості у групі ХП+ЛТХЕ ($9,01 \pm 0,22$) кПа і ($7,89 \pm 0,13$) кПа);

- порушення ліпідного обміну сприяло посиленню пошкоджувального впливу на клітини печінки, який призводить своєю чергою до зростання показників запального процесу з проявами цитолізу (за активністю АЛТ, АСТ, ЛФ та ГГТ) та ураження структури її паренхіми (за показником ЖП);

- ліпідний дисбаланс призводить до підвищення маркерів запального процесу ПЗ (амілаза крові і сечі), а також чинить пошкоджувальний вплив на структуру ПЗ (призводить до зростання її жорсткості) та значно погіршує ЗСФ (за рівнями копрограми та фекальної α -еластази);

- із зростанням ступеня ожиріння збільшується кореляційний зв'язок між ІМТ і жорсткістю ПЗ ($r=0,387$, $r=0,473$, $r=0,724$, $p<0,05$), що вказує на підвищення діагностичної цінності методу ЕХЗ, особливо у хворих з підвищеною масою тіла;

- отримано математичні формули прогнозування структурного стану (жорсткості) ПЗ у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням.

Матеріали, що викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [9,10, 11, 19, 26, 33, 50, 61, 77, 145, 146, 203].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ СТАНУ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ СИНДРОМІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ БІЛІАРНОМУ ПАНКРЕАТИТІ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

4.1 Дослідження стану показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням

При аналізі показників ПОЛ та АОС (табл. 4.1) виявлено посилення процесів пероксидації (за вмістом МА у крові) і ослаблення системи антиоксидантного захисту (ферментних показників (за активністю СОД, каталази) та неферментних (за рівнем SH-груп, аскорбінової кислоти, ретинолу, токоферолу). Показник ЦП був підвищеним порівняно з групою контролю, що пояснюється наявністю помірно вираженого запального процесу при ХП навіть у фазі ремісії.

Вміст МА в крові у групі хворих на ХБП+Ож був достовірно вищий порівняно із групою контролю (на 53,2 %) та групою ХБП (на 29,9 %), що засвідчило посилення оксидативного стресу при супутньому ожирінні. Активність ферментів каталази, СОД та SH-груп були достовірно знижені на (17,6 %; 9,4 %), (30,7 %; 25,3 %), і (34,2 %; 24,0 %) рази відповідно до порядку згадування вищевказаних груп. Рівень ЦП – на 53,0 % перевищував норму і на 28,3 % такий групи ХБП. Рівні вітамінів-антиоксидантів були на 48,5 % і 32,8 % (аскорбінова кислота), 49,0 % і 15,1 % (ретинол) і 33,4 % і 10,5 % (токоферол) рази знижені стосовно групи практично здорових людей і пацієнтів із ХБП.

Таким чином, було виявлено дисбаланс у оксидантно-антиоксидантній системі у пацієнтів із ХБП, який поглиблювався при наявності супутнього ожиріння.

Таблиця 4.1 – Показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням

Показник ПОЛ-АОС	Група контролю (n=20)	Група порівняння	
		Хворі з ХБП (n=22)	Хворі з ХБП+Ож (n=115)
МА, мкмоль/л	2,72 ± 0,03	4,08 ± 0,21*	5,82 ± 0,13**
СОД, ум. од.	63,44 ± 0,70	57,01 ± 1,56*	42,58 ± 0,83**
Церулоплазмін, мг/л	245,45 ± 10,53	376,22 ± 17,29*	521,88 ± 10,82**
Каталаза, %	17,47 ± 0,12	15,89 ± 0,17*	12,39 ± 0,14**
SH-групи, ммоль/л	61,32 ± 0,55	53,00 ± 1,00*	40,31 ± 0,64**
Аскорбінова кислота, мг/л	9,32 ± 0,23	7,15 ± 0,28*	4,80 ± 0,10**
Ретинол, мкмоль/л	1,65 ± 0,01	0,99 ± 0,02*	0,84 ± 0,01**
Токоферол, мкмоль/л	113,65 ± 3,39	84,59 ± 3,28*	75,67 ± 1,43**
Примітка 1. * – достовірна різниця показників порівняно з групою контролю (p<0,05). Примітка 2.** – достовірна відмінність показників групи хворих з ХБП+Ож стосовно таких групи хворих з ХБП (p<0,05). (Тут і у табл. 4.6, 4.11).			

Наступний етап дослідження полягав у аналізі показників ПОЛ та АОС у різних вікових групах пацієнтів із ХБП і супутнім ожирінням (табл. 4.2).

Встановлено посилення процесів ПОЛ і ослаблення АОС із збільшенням біологічного віку. Дане твердження доводиться зростанням вмісту МА у крові з максимальним його значенням у старших пацієнтів, на що вказували наступні відсоткові значення: на 13,0 % вище такого у групі від 45 до 60 років та на 16,0 % – вище такого групи до 45 років відповідно. Відмічено зниження активності антиоксидантів – СОД, каталази і SH-груп у групі хворих після 60 років на 8,5 %, 3,0 % і 7,9 % нижче таких групи від 45 до 60 років та на 17,5 %, 10,0 % і 18,0 % нижче групи до 45 років. Підвищення показника ЦП з віком (яке часто поєднується зі зростанням тривалості захворювання на ХП) пояснюється наростанням запального

процесу на тлі виснаження захисних сил організму. Також простежувалось зниження рівня вітамінів-антиоксидантів із зростанням віку, що є патогенетичним чинником прогресування патологічного процесу як у ПЗ, так і у печінці, а також проявом поглиблення ТН.

Таблиця 4.2 – Показники ПОЛ-АОС в групах хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням різного віку

Показник ПОЛ-АОС	Група контролю (n=20)	Група порівняння		
		до 45 р. (n=40)	46-60 р. (n=51)	старші 60 р. (n=24)
МА, мкмоль/л	2,72 ± 0,03	5,53 ± 0,19*	5,70 ± 0,21*	6,56 ± 0,28*
СОД, ум. од.	61,44 ± 0,70	46,95 ± 1,16*	42,96 ± 1,20*	34,10 ± 1,39*
Церулоплазмін, мг/л	245,45 ± 10,53	483,37 ± 15,46*	518,34 ± 17,08*	593,87 ± 22,12*
Каталаза, %	17,47 ± 0,22	14,86 ± 0,20*	14,52 ± 0,22*	13,32 ± 0,25*
SH-групи, ммоль/л	61,32 ± 0,55	43,74 ± 0,94*	40,31 ± 0,96*	34,17 ± 0,86*
Аскорбінова кислота, мг/л	9,32 ± 0,23	5,15 ± 0,13*	4,78 ± 0,17*	4,20 ± 0,23*
Ретинол, мкмоль/л	1,65 ± 0,01	0,96 ± 0,02*	0,84 ± 0,01*	0,62 ± 0,03*
Токоферол, мкмоль/л	113,65 ± 3,39	83,29 ± 1,79*	78,07 ± 1,94*	58,31 ± 2,30*
Примітка. * – достовірна різниця показників порівняно з групою контролю (p<0,05). (Тут і у табл. 4.7, 4.12)				

У таблиці 4.3 наводимо показники ПОЛ та АОС у пацієнтів з ХБП та супутнім ожирінням залежно від етіології біліарного чинника.

У всіх групах обстежених пацієнтів показники АОС були змінені відповідно до групи контролю (p<0,05).

Таблиця 4.3 – Показники ПОЛ-АОС при ХБП в поєднанні з ожирінням за етіологічним чинником

Показник ПОЛ-АОС	Група контролю (n=20)	Група порівняння			
		ХП+ФР (n=25)	ХП+НХХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
МА, мкмоль/л	2,72 ± 0,03	5,22 ± 0,14*£	6,08 ± 0,08**¥	7,48 ± 0,10***§□	3,96 ± 0,08*
Церулоплазмін, мг/л	245,45 ± 10,53	462,9 ± 7,09*£	532,44 ± 10,13**¥	662,52 ± 9,22***§□	389,61 ± 10,12*
Каталаза, %	17,47 ± 0,22	15,21 ± 0,18*£	13,20 ± 0,17**¥	13,25 ± 0,15***□	16,33 ± 0,09*
SH-групи, ммоль/л	61,32 ± 0,55	42,55 1,34*	39,48 ± 0,78**¥	34,68 ± 0,28***§□	46,29 ± 0,94*
Аскорбінова кислота, мг/л	9,32 ± 0,23	5,35 ± 0,08*£	4,70 ± 0,07**¥	3,45 ± 0,08***§□	6,20 ± 0,11*
Ретинол, мкмоль/л	1,65 ± 0,01	0,88 ± 0,02*£	0,81 ± 0,04*¥	0,73 ± 0,03***□	0,96 ± 0,01*
Токоферол, мкмоль/л	113,65 ± 3,39	87,23 ± 1,51*	62,31 ± 2,50**¥	68,74 ± 1,31***□	87,44 ± 2,81*

Примітка 1. * – вірогідна відмінність порівняно з групою контролю (p<0,05).
Примітка 2. ** – вірогідна відмінність показників між групою хворих на ХП+ФР та групою ХП+НХХ (p<0,05).
Примітка 3. *** – вірогідна відмінність показників між групою хворих на ХП+ФР та групою ХП+ЛТХЕ (p<0,05).
Примітка 4. £ – вірогідна відмінність показників між групою хворих ХП+ФР та групою ХП+МІХЕ (p<0,05).
Примітка 5. § – вірогідна відмінність показників між групою хворих на ХП+НХХ та групою ХП+ЛТХЕ (p<0,05).
Примітка 6. □ – вірогідна відмінність показників між групою хворих на ХП+ЛТХЕ та групою ХП+МІХЕ (p<0,05).
Примітка 7. ¥ – вірогідна відмінність показників між групою хворих на ХП+НХХ та групою ХП+МІХЕ (p<0,05).
(Тут і у табл. 4.8, 4.13)

Найглибші зміни у АОС спостерігалися у групі хворих із ХП+ЛТХЕ, які були статистично достовірні відносно таких груп ХП+ФР, ХП+НХХ і ХП+МІХЕ ($p < 0,05$).

У групі пацієнтів, що страждають на ХП+НХХ, вміст МА у крові був статистично достовірно вищим ($p < 0,05$) порівняно з групами хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ і достовірно нижчим порівняно з такою групою ХП+ЛТХЕ. Щодо рівнів антиоксидантів у групі ХП+НХХ, то простежувалось достовірне їх зниження порівняно із групами хворих на ХП+ФР і ХП+МІХЕ і підвищення їх рівня при співставленні із групою хворих на ХП+ЛТХЕ ($p < 0,05$). Різниця показників АОС групи ХП+ФР і ХП+МІХЕ не була статистично достовірною ($p > 0,05$), проте спостерігались дещо вищі показники неферментних і ферментних антиоксидантів і відповідно нижчий вміст МА у хворих з ХП+МІХЕ, що вказує на легший перебіг патологічного процесу у пацієнтів цієї групи.

Отже, рейтинг впливу етіологічного чинника на вираженість процесів ПОЛ та активність АОС мав наступний вигляд: ЛТХЕ > НХХ > ФР > МІХЕ.

Вищенаведені результати вказують на те, що поглиблення дисбалансу у оксидантно-антиоксидантній системі залежить від патологічних змін у гепатобіліарній системі. Із наростанням порушень у АОС поглиблюються розлади функцій печінки та ЖВШ, що в подальшому призводить до виникнення патологічного процесу у ПЗ. Вчасне проведення МІХЕ сприяє кращому стану ПОЛ-АОС у пацієнтів з ХБП та ожирінням.

Вважали доцільним вивчити вплив глибини ожиріння на показники ПОЛ-АОС. Результати даного обстеження наведені у таблиці 4.4. При збільшенні ступеня ожиріння вміст МА у крові зростав і був достовірно вищим стосовно такого попередньої групи (із максимальним його значенням у групі пацієнтів, які страждали ожирінням III ступеня), а рівні антиоксидантів знижувались і були достовірно нижчими таких попередньої групи ($p < 0,05$). Щодо показника ЦП, то простежувалося його зростання із збільшенням маси

тіла пацієнтів, що вказує на наростання запального процесу при підвищенні ІМТ.

Таблиця 4.4 – Показники ПОЛ-АОС хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням залежно від ступеня ожиріння

Показник ПОЛ-АОС	Група контролю (n=20)	Група порівняння			
		НМТ (n =36)	Ожиріння I ступеня (n =57)	Ожиріння II ступеня (n =19)	Ожиріння III ступеня (n =3)
МА, мкмоль/л	2,72 ± 0,03	4,93 ± 0,17*	5,87 ± 0,17**	7,10 ± 0,23** ¹	7,65 ± 0,85** ¹
СОД, ум. од.	61,44 ± 0,70	49,32 ± 0,99*	42,45 ± 0,94**	33,07 ± 1,33** ¹	24,36 ± 3,13** ²
Церулоплазмін, мг/л	245,45 ± 10,53	444,41 ± 14,49*	528,12 ± 13,98**	628,31 ± 20,62** ¹	659,00 ± 46,43** ¹
Каталаза, %	17,47 ± 0,22	15,34 ± 0,20*	14,50 ± 0,16**	12,63 ± 0,17** ¹	11,96 ± 0,08** ²
SH-групи, ммоль/л	61,32 ± 0,55	46,23 ± 0,83*	39,30 ± 0,72**	33,85 ± 1,07** ¹	29,26 ± 0,44** ²
Аскорбінова кислота, мг/л	9,32 ± 0,23	5,44 ± 0,14*	4,76 ± 0,13**	3,89 ± 0,20** ¹	3,59 ± 0,41** ¹
Ретинол, мкмоль/л	1,65 ± 0,01	0,95 ± 0,02*	0,84 ± 0,01**	0,65 ± 0,03** ¹	0,58 ± 0,11** ¹
Токоферол, мкмоль/л	113,65 ± 3,39	84,84 ± 2,30*	74,89 ± 1,87**	64,69 ± 1,97** ¹	49,76 ± 9,00** ²

Примітка 1.* – достовірна відмінність показників порівняно з групою контролю (p<0,05).

Примітка 2. ** – достовірна відмінність показників стосовно таких групи хворих з НМТ (p<0,05).

Примітка 3. **¹ – достовірна відмінність показників стосовно таких групи хворих з ожирінням I ступеня (p<0,05).

Примітка 4. **² – достовірна відмінність показників стосовно таких групи хворих з ожирінням II ступеня (p<0,05).

(Тут і у табл. 4.9, 4.14)

Отже, розлади системи ПОЛ-АОС прогресують із погіршенням патологічного процесу у ПЗ і наростають із збільшенням маси тіла.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками ПОЛ-АОС та основними характеристиками захворювання (табл. 4.5) було встановлено низку значних залежностей між ними.

Таблиця 4.5 – Матриця кореляційних зв'язків між показниками ПОЛ-АОС хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням і основними характеристиками захворювання

Показник ПОЛ-АОС	Вік хворого, роки (n=115)	Тривалість ХП, роки (n=115)	Копрограма, бал (n=115)	Рівень α -еластази, мкг/г (n=115)
МА, мкмоль/л	0,300 p<0,05	0,565 p<0,05	0,623 p<0,05	-0,677 p<0,05
СОД, ум. од.	-0,586 p<0,05	-0,687 p<0,05	-0,467 p<0,05	0,681 p<0,05
Церулоплазмін, мг/л	0,388 p<0,05	0,582 p<0,05	0,583 p<0,05	-0,712 p<0,05
Каталаза, %	-0,421 p<0,05	-0,624 p<0,05	-0,566 p<0,05	0,763 p<0,05
SH-групи, ммоль/л	-0,551 p<0,05	-0,593 p<0,05	-0,429 p<0,05	0,683 p<0,05
Аскорбінова кислота, мг/л	-0,343 p<0,05	-0,463 p<0,05	-0,621 p<0,05	0,691 p<0,05
Ретинол, мкмоль/л	-0,575 p<0,05	-0,453 p<0,05	-0,345 p<0,05	0,587 p<0,05
Токоферол, мкмоль/л	-0,583 p<0,05	-0,503 p<0,05	-0,396 p<0,05	0,761 p<0,05

Примітка 1. n – кількість пар в кореляційному аналізі.

Примітка 2. p – ступінь достовірності.

(Тут і у табл. 4.10, 4.15)

Виявлений достовірний прямий помірний кореляційний зв'язок між вмістом МА і віком хворих, що підтвердило зростання процесів пероксидації із зростанням віку пацієнтів. Всі показники АОС знаходились у достовірних обернених помірних кореляційних зв'язках із віком, що пояснюється виснаженням захисних можливостей організму. Винятком став прямий помірний кореляційний зв'язок з ЦП, котрий зростав із віком, що довело посилення запального процесу із збільшенням віку хворих.

Вміст МА перебував у прямому помірному кореляційному зв'язку з сумарним параметром копрограми і тривалістю захворювання, а показники АОС знаходились у достовірних обернених помірних і сильних кореляційних зв'язках (крім ЦП). Встановлені залежності довели вплив тривалості захворювання і глибини змін копрограми на дисбаланс у системі ПОЛ-АОС.

Найвагоміші кореляційні зв'язки були встановлені між рівнем фекальної α -еластази і показниками оксидантно-антиоксидантної системи (достовірний обернений сильний зв'язок з МА і достовірний прямий сильний – між антиоксидантними показниками). Виявлені дані довели взаємовплив порушення рівноваги у системі ПОЛ-АОС і наростання екскреторної неспроможності ПЗ. Посилення ЗСН ПЗ і недостатнє засвоєння харчових продуктів внаслідок цього ослабило активність АОС і призвело до вітамінної недостатності (вітамінів А, С, Е).

Таким чином наявність ожиріння при ХП призводить до наростання ЗСН ПЗ, до порушення балансу ПОЛ-АОС і формування ТН за вітамінною складовою. Наростання патологічних змін у гепатобіліарній системі сприяло поглибленню ХП і ТН.

4.2 Аналіз показників ендогенної інтоксикації при ХБП в поєднанні з ожирінням

Досліджували показники ендотоксикозу у пацієнтів із ХБП залежно від наявності ожиріння в них (табл. 4.6).

При аналізі показників ендотоксикозу хворих на ХБП+Ож було встановлено їх значне підвищення порівняно з групою контролю та групою пацієнтів із ХБП. Рівень ЕІ був збільшений на 51,6 %, показник СМП 254 – на 40,3 %, а СМП 280 – на 44,4 % відносно групи контролю та на 27,5 %; 22,0 % і 26,6 % відповідних показників групи пацієнтів із ХБП ($p < 0,05$). Такі дані обумовлені тим, що хронічний запальний процес у ПЗ призводить до формування ЕІ, а ступінь вираженості його значно зростає із приєднанням ожиріння.

Таблиця 4.6 – Показники ендогенної інтоксикації хворих на ХБП залежно від наявності ожиріння

Показник ендотоксикозу	Група контролю (n=20)	Група порівняння	
		Хворі з ХБП (n=22)	Хворі з ХБП+Ож (n=115)
ЕІ, %	26,57 ± 0,50	39,79 ± 2,03*	54,90 ± 1,27**
СМП 254, ум. од.	323,10 ± 7,00	423,09 ± 18,19*	541,90 ± 10,55**
СМП 280, ум. од.	138,95 ± 4,47	183,31 ± 10,12*	249,87 ± 7,70**

Проводили визначення показників ендотоксикозу у різних групах хворих, що страждають на ХБП в поєднанні з ожирінням (табл. 4.7).

Більш виражений синдром ендотоксикозу був у групі хворих на ХП+ЛТХЕ, менше проявлявся у групі пацієнтів із ХП+МІХЕ. Показники ендогенної інтоксикації у групі хворих з ХП+ЛТХЕ були достовірно вищими від таких груп ХП+НХХ, ХП+ФР і ХП+МІХЕ ($p < 0,05$). У групі пацієнтів із ХП+НХХ рівні досліджуваних показників були вищими від таких груп ХП+ФР та ХП+МІХЕ ($p < 0,05$). Значущої різниці між рівнями ендотоксикозу у групах пацієнтів із ХП+ФР і ХП+МІХЕ не було ($p > 0,05$), проте спостерігались дещо нижчі показники в останній, що свідчить про легший

перебіг запального патологічного процесу, а також про нижчий рівень катаболізму в структурі органів.

Таблиця 4.7 – Показники ендогенної інтоксикації хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням в різних групах

Показник ендотоксикозу	Група контролю (n=20)	Група порівняння			
		ХП+ФР (n=25)	ХП+НХХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
ЕІ, %	26,57 ± 0,50	48,49 ± 1,05*£	55,84 ± 1,16**¥	71,23 ± 0,97***§□	37,87 ± 1,71*
СМП 254, ум. од.	323,10 ± 7,00	490,76 ± 8,73*£	557,16 ± 7,10**¥	679,50 ± 8,73***§□	393,56 ± 6,01*
СМП 280, ум. од.	138,95 ± 4,47	208,00 ± 11,16*£	268,04 ± 5,86**¥	330,44 ± 13,06***§□	167,50 ± 8,05*

Отже, рейтинг впливу етіологічного чинника на вираженість процесів ендогенної інтоксикації мав наступний вигляд: ЛТХЕ > НХХ > ФР > МІХЕ.

Для вивчення залежності показників ендотоксикозу від ожиріння досліджували їх у пацієнтів із різними ступенями процесу. Результати даного обстеження наводимо у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8 – Показники ендогенної інтоксикації хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням залежно від ступеня ожиріння

Показник ендотоксикозу	Група контролю (n=20)	Група порівняння			
		НМТ (n =36)	Ожиріння І ступеня (n =57)	Ожиріння ІІ ступеня (n =19)	Ожиріння ІІІ ступеня (n =3)
ЕІ, %	26,57 ± 0,50	44,97 ± 1,69*	56,06 ± 1,60*	67,12 ± 2,36** ¹	74,63 ± 2,87** ²
СМП 254, ум. од.	323,10 ± 7,00	474,63 ± 13,84*	549,52 ± 15,05*	622,47 ± 19,09** ¹	694,00 ± 42,78** ¹
СМП 280, ум. од.	138,95 ± 4,47	197,63 ± 10,17*	252,64 ± 10,44*	324,52 ± 12,88** ¹	351,00 ± 35,48** ¹

Було встановлено зростання всіх показників ЕІ із збільшенням ступеня ожиріння, що доводить: із збільшенням маси тіла зростає ступінь ендотоксикозу. У групі хворих на ХБП і НМТ рівень ЕІ був підвищеним на 41,0 %, у групі з ожирінням I ступеня – на 52,6 %, з II ступенем – на 60,4 % і на 64,4 % в хворих, що страждають ожирінням III ступеня стосовно до групи практично здорових людей. Рівень СМП 254 був збільшеним на 31,9 %; 41,2 %; 48,0 %; і на 53,4 % у відповідних групах стосовно такої групи контролю. Аналогічна тенденція константована щодо рівня СМП 280 – збільшення на 29,4 % відповідно групи пацієнтів із НМТ, на 44,8 % групи з ожирінням I ступеню, на 57,1 % пацієнтів з II ступенем та на 60,4 % у хворих з III ступенем ожиріння відповідно до такої групи контролю.

Таким чином було доведено те, що із збільшенням маси тіла пацієнтів наростає вираженість синдрому ендотоксикозу.

Встановлено достовірно вищі показники ендотоксикозу у всіх досліджуваних групах, поділених за віком, при порівнянні з групою контролю (табл. 4.9). Додатково відмітили, що у групі хворих, старших 60 років, показники ЕІ, СМП 254, СМП 280 були достовірно вищими таких групи пацієнтів 46-60 років.

Таблиця 4.9 – Показники ендогенної інтоксикації в групах хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням різного віку

Показник ендотоксикозу	Група контролю (n=20)	Група порівняння		
		до 45 р. (n=40)	46-60 р. (n=51)	старші 60 р. (n=24)
ЕІ, %	26,57 ± 0,50	50,00 ± 1,90*	54,34 ± 1,97*	64,29 ± 2,35*
СМП 254, ум.од.	323,10 ± 7,00	509,02 ± 15,08*	543,77 ± 17,00*	610,37 ± 22,72*
СМП 280, ум.од.	138,95 ± 4,47	206,97 ± 10,41*	253,34 ± 11,78*	315,37 ± 12,55*

Аналіз числових значень показників ендотоксикозу в різних вікових групах показав підвищення їх рівня із зростанням віку, що свідчить про накопичення речовин патологічного метаболізму, що відображає посилення запальних і дистрофічних змін у печінці і ПЗ при ХБП із супутнім ожирінням.

Було встановлено наявність достовірних сильних кореляційних зв'язків між рівнем фекальної α -еластази та всіма показниками ендотоксикозу; між рівнем СМП 254 і патологічними змінами показника копрограми у балах. Помірні кореляційні зв'язки було констатовано між всіма іншими параметрами, окрім віку хворих та СМП 254, з якими визначали слабкий зв'язок. Виявлені залежності вказують на предикторну роль віку і тривалості ХП на ступінь ендогенної інтоксикації. Слід звернути увагу на присутність сильних кореляційних зв'язків між параметрами екзокринної функції ПЗ (копрограма, фекальна α -еластаза) і рівнями ендотоксикозу, що довело взаємовплив ендотоксикозу і порушення ЗСФ ПЗ.

Таблиця 4.10 – Матриця кореляційних зв'язків між показниками ендогенної інтоксикації хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням і основними характеристиками захворювання

Пара в регресійному зв'язку	Вік хворого, роки (n=115)	Тривалість ХП, роки (n=115)	Копрограма, бали (n=115)	Рівень α -еластази, мкг/г (n=115)
ЕІ, %	0,404 p<0,05	0,580 p<0,05	0,555 p<0,05	-0,652 p<0,05
СМП 254, ум. од.	0,280 p<0,05	0,522 p<0,05	0,625 p<0,05	-0,650 p<0,05
СМП 280, ум. од.	0,506 p<0,05	0,574 p<0,05	0,527 p<0,05	-0,682 p<0,05

Таким чином, наростання патологічних змін у гепатобіліарній системі і ожиріння ускладнювали перебіг ХП та ендотоксикоз при ньому. Посилення ендотоксикозу поглиблювало ЗСН ПЗ.

4.3 Стан калікреїн-кінінової системи при хронічному біліарному панкреатиті в поєднанні з ожирінням

Аналіз показників калікреїн-кінінової системи встановив зростання процесів протеолізу у хворих на ХБП та ХБП в поєднанні з ожирінням (за рівнями ПРА, калікреїну), а також зниження рівня ферментів – інгібіторів кінінів (α_2 – МГ, кініназа II) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Показники ККС хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням

Показник ККС	Група контролю (n=20)	Група порівняння	
		Хворі з ХБП (n=22)	Хворі з ХБП+Ож (n=115)
ПРА, ммоль аргініну/(год·л)	30,81 ± 0,76	34,23 ± 0,89*	39,14 ± 0,76**
Калікреїн, ммоль/(хв·л)	52,01 ± 0,96	89,37 ± 4,25*	143,50 ± 2,10**
Прекалікреїн, мкмоль аргініну/ (год·л)	72,87 ± 2,19	62,55 ± 1,57*	58,85 ± 0,94**
α_1 – III, г/л	1,42 ± 0,03	1,47 ± 0,02	1,57 ± 0,01**
α_2 – МГ, г/л	1,50 ± 0,03	1,39 ± 0,01*	1,12 ± 0,02**
Кініназа II, мкмоль ГК/(хв·л)	270,75 ± 1,99	246,55 ± 4,27*	203,53 ± 2,74**

Слід зазначити, що дисбаланс у ККС погіршувався із приєднанням ожиріння.

Встановлено зростання рівня ПРА на 21,3 % у групі хворих з ХБП+Ож порівняно з групою контролю і на 12,5 % порівняно з групою ХБП, що свідчить про активізацію системи протеолізу у досліджуваних пацієнтів. Активність протеолітичного ферменту калікреїну перевищувала норму у цій групі на 63,7 % і на 37,7 % такий показник групи ХБП. Паралельно із зростанням калікреїну виявили зниження рівня його попередника – прекалікреїну на 19,2 % і на 6,0 % відповідно вищевказаних груп. Активність ферменту – інгібітора протеолізу α_2 – МГ була зниженою на 25,3 % і 19,4 %. У досліджуваних пацієнтів простежувалось помірне підвищення активності α_1 -ПП, котрий здійснює контроль за активність протеолізу (інгібітор протеаз) та є гострофазовим показником запалення, на 9,5 % та 6,3 %, що пояснюється присутністю помірно вираженого запального процесу у ПЗ і печінці досліджуваних пацієнтів. Спостерігалось зниження активності кініноруйнівного ферменту – кінінази II на 24,8 % і 17,4 %, що свідчило про ослаблення захисних сил організму при гіперпродукції кінінів.

Проводили дослідження показників калікреїн-кінінової системи у групах хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням, розділених за біліарним чинником (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Показники ККС хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням за етіологічним чинником

Показник ККС	Група контролю (n=20)	Група порівняння			
		ХП+ФР (n=25)	ХП+НХХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
1	2	3	4	5	6
ПРА, ммоль аргініну/(год·л)	30,81 ± 0,76	34,68 ± 1,17*	41,64 ± 1,28**¥	44,22 ± 1,49***□	35,35 ± 1,22*
Калікреїн, ммоль/(хв·л)	52,01 ± 0,96	132,41 ± 3,61*	150,33 ± 4,34**¥	158,14 ± 3,31***□	131,23 ± 3,32*

Продовження таблиці 4.12

1	2	3	4	5	6
Прекалікреїн, кмоль аргініну /(год·л)	72,87 ± 2,19	60,30 ± 1,96*	56,16 ± 1,84*¥	54,50 ± 1,62***□	65,16 ± 1,62*
α_1 – III, г/л	1,42 ± 0,03	1,52 ± 0,02*	1,60 ± 0,02*¥	1,65 ± 0,02***□	1,47 ± 0,01*
α_2 – МГ, г/л	1,50 ± 0,03	1,19 ± 0,03*	1,11 ± 0,03*¥	0,98 ± 0,04***§□	1,26 ± 0,02*
Кініназа II, мкмольГК/(хв·л)	270,75 ± 1,99	215,73 ± 5,86*	192,93 ± 4,11**¥	186,08 ± 3,68***□	221,73 ± 5,85*

Встановлено найвищу активацію процесів протеолізу і відповідно зниження інгібіторів кінінів у групі хворих з ХП+ЛТХЕ і ХП+НХХ, найменш виражені патологічні процеси спостерігались у групах пацієнтів з ХП+ФР і ХП+МІХЕ.

Рейтинг впливу етіологічного чинника на вираженість процесів протеолізу мав наступний вигляд: ЛТХЕ і НХХ > ФР і МІХЕ.

У групі пацієнтів з ХП+ЛТХЕ рівні ПРА і калікреїну були достовірно вищі таких у групах хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ, а показники, що мають антипротеолізу дію (α_2 – МГ, кініназа II), були достовірно нижчими ($p < 0,05$). Різниця між показники калікреїн-кінінової системи у групах ХП+ЛТХЕ і ХП+НХХ спостерігалась тільки відносно рівнів ферментів інгібіторів-протеаз.

При порівнянні показників ККС у групах хворих на ХП+ФР і ХП+МІХЕ, виявили практично однакову активність процесів протеолізу, а рівень ензимів α_1 – III, α_2 – МГ та кінінази II у групі ХП+МІХЕ був дещо вищим, що довело більш високу реактивність організму у даній групі хворих.

Досліджували наявність кореляційних зв'язків між показниками калікреїн-кінінової системи та основними характеристиками ХП (віком, тривалістю захворювання, ІМТ і рівнем фекальної α -еластази) (табл. 4.13).

Таблиця 4.13 – Матриця кореляційних зв'язків між показниками ККС при ХБП в поєднанні з ожирінням і основними характеристиками захворювання

Пара в регресійному зв'язку	Вік хворого, роки (n=115)	Тривалість ХП, роки (n=115)	ІМТ, кг/см ² (n=115)	Рівень α -еластази, мкг/г (n=115)
ПРА, ммоль аргініну/(год·л)	0,392 p<0,05	0,561 p<0,05	0,619 p<0,05	-0,652 p<0,05
Калікреїн, ммоль/(хв·л)	0,463 p<0,05	0,501 p<0,05	0,643 p<0,05	-0,610 p<0,05
Прекалікреїн, мкмоль аргініну/(год·л)	- 0,426 p<0,05	- 0,545 p<0,05	- 0,525 p<0,05	0,682 p<0,05
α_1 -ІІІ, г/л	0,374 p<0,05	0,490 p<0,05	0,554 p<0,05	-0,702 p<0,05
α_2 -МГ, г/л	- 0,457 p<0,05	- 0,575 p<0,05	- 0,635 p<0,05	0,598 p<0,05
Кініназа ІІ, мкмоль ГК/(хв·л)	- 0,337 p<0,05	- 0,574 p<0,05	- 0,625 p<0,05	0,604 p<0,05

Встановлено наявність низки значних залежностей між досліджуваними показниками: помірних (між віком і всіма показниками ККС; прекалікреїном, α_1 – ІІІ та ІМТ, α_2 – МГ і рівнем фекальної α -еластази), а також сильних кореляційних зв'язків (між ІМТ і ПРА, калікреїном, α_2 – МГ і кініназою ІІ; рівнем фекальної α -еластази і ПРА, калікреїном, прекалікреїном, α_1 – ІІІ, кініназою ІІ).

Наявність цих залежностей вказує на помірний вплив віку хворих і тривалості захворювання і значний вплив надмірної ваги та зниженої ЗСФ ІЗ (за рівнем фекальної α -еластази) на дисбаланс у ККС.

Аналіз дослідження стану показників ККС у групах хворих на ХБП, розділених за ступенями ожиріння, показав наявність підвищення активності ККС (показників ПРА, калікреїну) і зниження активності ферментів – інгібіторів (α_2 -МГ, кінінази-II) із зростанням ступеня ожиріння (табл. 4.14). Щодо активності α_1 -III, то простежувалось його підвищення відповідно до збільшення маси тіла пацієнтів.

Таблиця 4.14 – Показники ККС при ХБП в поєднанні з ожирінням залежно від ступеня ожиріння

Показник ККС	Група контролю (n=20)	Група порівняння			
		НМТ (n =36)	Ожиріння I ступеня (n =57)	Ожиріння II ступеня (n =19)	Ожиріння III ступеня (n =3)
ПРА, ммоль аргініну/(год·л)	30,81 ± 0,76	34,23 ± 0,80*	39,05 ± 1,00**	46,19 ± 1,65** ¹	55,10 ± 3,30** ²
Калікреїн, ммоль/(хв·л)	52,01 ± 0,96	127,32 ± 2,40*	143,84 ± 2,52**	169,49 ± 4,40** ¹	176,73 ± 1,24** ¹
Прекалікреїн, мкмоль аргініну/ (год·л)	72,87 ± 2,19	64,92 ± 1,36*	58,17 ± 1,29**	51,23 ± 1,68** ¹	46,8 ± 4,75** ¹
α_1 – III, г/л	1,42 ± 0,03	1,48 ± 0,01*	1,55 ± 0,01**	1,73 ± 0,03** ¹	1,75 ± 0,05** ¹
α_2 – МГ, г/л	1,50 ± 0,03	1,26 ± 0,02*	1,13 ± 0,02**	0,91 ± 0,05** ¹	0,72 ± 0,12** ²
Кініназа II, мкмоль ГК/(хв·л)	270,75 ± 1,99	221,08 ± 4,71*	203,51 ± 3,23**	178,38 ± 4,22** ¹	152,43 ± 2,19** ²

Такі результати вказують на те, що ожиріння супроводжується активацією ККС, зростанням рівня протеолітичних ензимів, які чинять

пошкоджувальну дію на тканини ПЗ та печінки і володіють прозапальною активністю.

Вивчення стану ККС хворих на ХБП із супутнім ожирінням дозволяє зробити висновок про наявність вираженої активності процесів протеолізу у тканинах печінки та ПЗ і зниження відповідних ферментів – інгібіторів у таких пацієнтів.

При проведенні аналізу стану патогенетичних синдромів при ХБП із супутнім ожирінням зробили наступні висновки:

- виявлено наявність достовірної активізації ПОЛ (за вмістом МА у крові) і ослаблення АОС (за активністю СОД і каталази, рівнем SH-груп, аскорбінової кислоти, ретинолу, токоферолу) у пацієнтів із ХБП, що поглиблювалося із збільшенням віку, вираженістю ожиріння і прогресуванням змін у гепато-біліарній системі;
- встановлено достовірну предикторність біологічного віку хворих і тривалості захворювання, функціональної спроможності ПЗ (за показником фекальної α -еластази і копрограми у балах) на прогресування явищ оксидативного стресу і ослаблення АОС при ХП, що статистично відображалось наявністю помірних і значних кореляційних зв'язків між вказаними групами показників (за вмістом МА у крові $r=0,300$; $r=0,565$; $r=0,623$; $r=-0,677$, відповідно, $p<0,05$), (за активністю СОД $r=-0,586$; $r=-0,687$; $r=-0,467$; $r=0,681$, відповідно, $p<0,05$).
- виявлено наявність достовірної активізації ендотоксикозу, ступінь вираженості якого значно зростає з віком і збільшенням маси тіла і прогресував із наростання патологічних змін у гепатобіліарній системі;
- за результатами проведеного кореляційно-регресійного аналізу доведено предикторну роль віку хворих та тривалості ХП, ЗСН (за показником фекальної α -еластази і копрограми) на вираженість ендотоксикозу за показником EI ($r=0,404$; $r=0,580$; $r=0,555$; $r=-0,652$, відповідно, $p<0,05$);

- виявили підвищення активності ККС (показників ПРА, калікреїну) і зниження активності ферментів – інгібіторів (α_2 -МГ, кінінази-II) із зростанням ступеня ожиріння і погіршенням змін у гепато-біліарній системі;
- на основі обрахунку кореляційних зв'язків встановили достовірну предикторність віку хворих, тривалості захворювання, надмірної ваги і поглиблення ЗСН ПЗ (за показником фекальної α -еластази) на дисбаланс у ККС за ПРА ($r=0,392$; $r=0,561$; $r=0,619$; $r=-0,652$, $p<0,05$) і кініназою II ($r=-0,337$; $r=-0,574$; $r=-0,625$; $r=0,604$, відповідно, $p<0,05$).

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [5, 16, 144].

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ПРОГРАМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БІЛІАРНИЙ ПАНКРЕАТИТ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯ

5.1 Динаміка клінічного перебігу і показників якості життя хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням під впливом запропонованих програм комплексного лікування

Під впливом лікування хворих на ХП біліарного генезу було встановлено наявність більш вагомої позитивної динаміки щодо нормалізації основних клінічних симптомів і синдромів у групах ЗЛК+М та ЗЛК+М+А, ніж у хворих групи ЗЛК.

У табл. 5.1 наведені результати впливу запропонованих лікувальних комплексів на динаміку основних клінічних синдромів у обстежених хворих.

Встановлено, що у групі ЗЛК після проведеного лікування елімінація больового синдрому спостерігалась у 73,4 % пацієнтів. Результати щодо елімінації болю у групі ЗЛК+М були більш достовірно значимими порівняно з такими у ЗЛК. Біль продовжував турбувати 7 хворих із 38, що у відсотковому значенні відповідає 18,4 % проти 100,0 %. В групі ЗЛК+М+АЛ зниження больового синдрому після лікування спостерігали у 3 пацієнтів із 32, тобто больові відчуття залишалися у 9,3 % зі 100,0 %. Це констатує вищу ефективність елімінації болю під впливом комплексної терапії із включенням метадоксину та АЛ.

Прояви диспепсичного синдрому у групі ЗЛК зменшилися з 40 (88,8 %) до 11 випадків (24,4 %) після проведеного лікування. У групах ЗЛК+М і ЗЛК+М+АЛ позитивна динаміка була більш значимою, що відповідало зниженню частоти даного синдрому із 32 (84,2 %) до 7 (18,4 %) та із 27 (84,3 %) до 2 (6,2 %) випадків відповідно.

Таблиця 5.1 – Динаміка основних клінічних синдромів у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням залежно від комплексу терапії

Клінічний синдром	Група порівняння					
	ЗЛК група (n =45)		ЗЛК+М група (n =38)		ЗЛК+М+АЛ група (n =32)	
	до лі- кування	після лікування	до лі- кування	після лі- кування	до лі- кування	після лі- кування
Больовий синдром	45 (100,0)	12 (26,6 %)*	38 (100,0 %)	7 (18,4 %) **	32 (100,0 %)	3 (9,3 %) ***
Диспепсичний синдром	40 (88,8 %)	11 (24,4 %)*	32 (84,2 %)	7 (18,4 %) **	27 (84,3 %)	2 (6,25 %) ***
Астено-невротичний синдром	41 (91,0 %)	14 (31,1 %)*	33 (86,8 %)	6 (15,8 %) **	27 (84,3 %)	2 (6,25 %) ***

Примітка 1. * – достовірність різниць показників стосовно таких своєї групи хворих до лікування ($p < 0,05$).

Примітка 2. ** – достовірність різниць показників групи ЗЛК+М після лікування стосовно таких групи ЗЛК ($p < 0,05$).

Примітка 3. *** – достовірність різниць показників групи ЗЛК+М+АЛ після лікування стосовно таких групи ЗЛК+М ($p < 0,05$).

(Тут і у табл. 5.6-5.12)

Прояви астено-невротичного синдрому добре піддавалися корекції у всіх досліджуваних групах, проте у групі ЗЛК відбувалося зниження випадків на 60,0 %, у групі ЗЛК+М – 71,0 %, а в групі ЗЛК +М+АЛ – 78,0 % після проведеного лікування.

Проведений аналіз впливу лікувальних комплексів на динаміку клінічних синдромів вказує на вищу ефективність обраних терапевтичних програм порівняно із ЗЛК. Особливо значимою була динаміка у групі, де до традиційного лікування було додано препарат метадоксин (Ліверія ІС) та АЛ, що довело клінічну ефективність цих лікувальних методів.

При вивченні ЯЖ у хворих на ХБП із супутнім ожирінням після проведеного лікування у всіх групах була встановлена позитивна динаміка.

Після проведеного лікування у групі хворих ЗЛК спостерігали покращення всіх показників як фізичного, так і психічного здоров'я (рис. 5.2). Так, показник рольового фізичного функціонування (РФФ) підвищився на 12,0 % порівняно з таким до лікування, показник фізичного функціонування (ФФ) на – 30,0 %, показник болю на – 11,8 %, показник загального здоров'я (ЗЗ) на – 17,4 %, життєдіяльності (Ж) на – 24,3 %, соціального функціонування (СФ) на – 12,2 %, рольового емоційного функціонування (РЕФ) на – 29,3 % та показник психічного здоров'я на – 16,4 %.

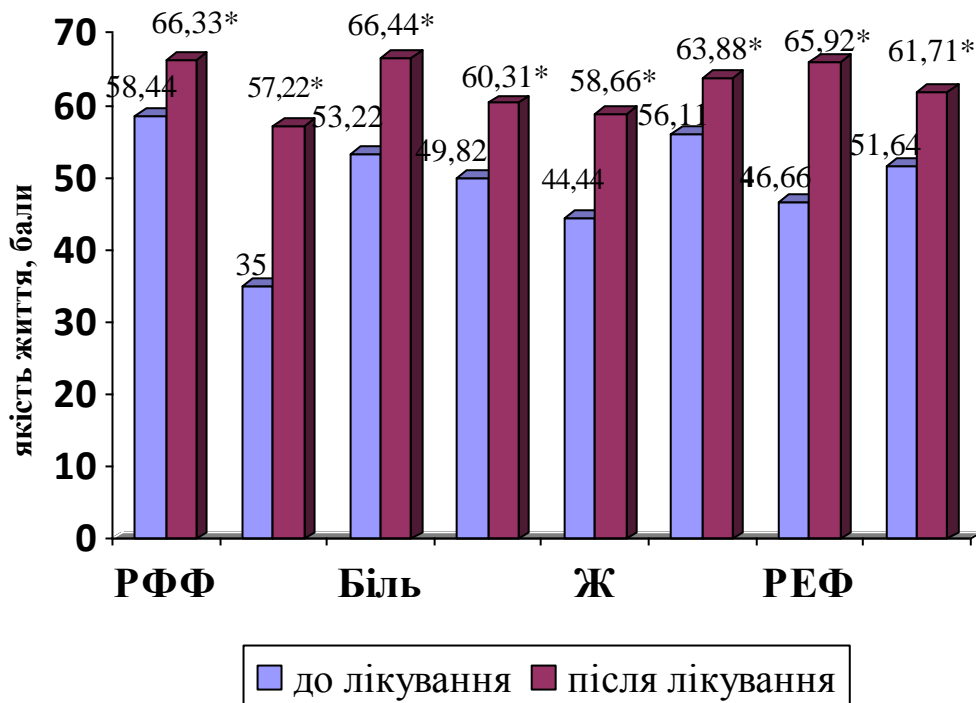


Рисунок 5.1 – Динаміка показників ЯЖ за шкалою SF-36 у групі ЗЛК під впливом проведеного лікування

Також позитивні зміни показників ЯЖ спостерігали у групі ЗЛК+М, які були достовірно значимими стосовно таких групи ЗЛК, що свідчить про вищу ефективність лікування із додаванням метадоксину (рис. 5.2). Показник рольового фізичного функціонування (РФФ) підвищився на 16,4 % порівняно з таким до лікування, показник фізичного функціонування (ФФ) на – 48,0 %,

показник болю на – 25,5 %, показник загального здоров'я (ЗЗ) на – 26,6 %, життєдіяльності (Ж) на – 30,0 %, соціального функціонування (СФ) на – 22,4 %, рольового емоційного функціонування (РЕФ) на – 22,1 % та показник психічного здоров'я на – 24,6 %.

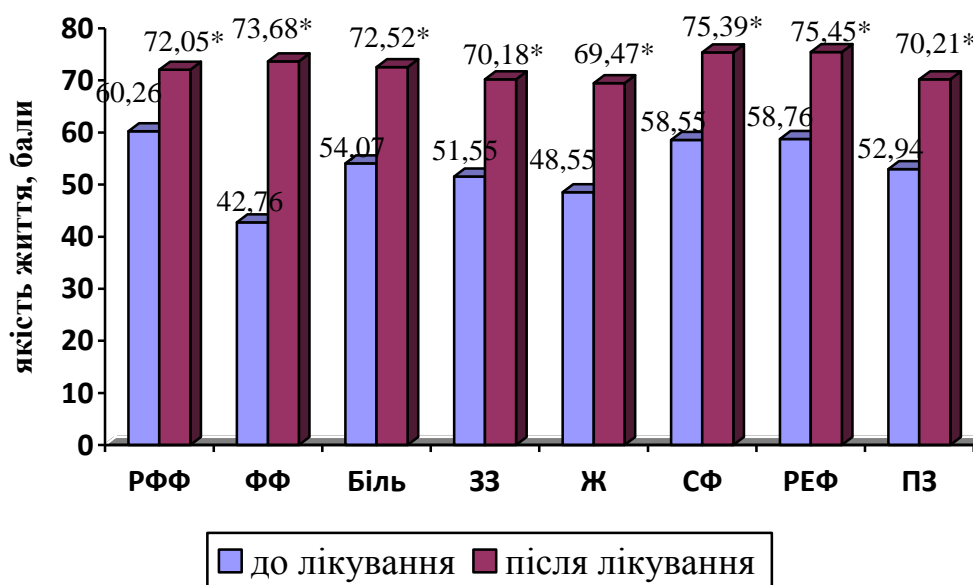


Рисунок 5.2 – Динаміка показників ЯЖ шкалою SF-36 у групі ЗЛК+М під впливом проведеного лікування

У групі ЗЛК+М+А показник рольового фізичного функціонування (РФФ) після лікування підвищився на 33,0 %, показник фізичного функціонування (ФФ) на – 45,5 %, показник болю на – 37,6 %, показник загального здоров'я (ЗЗ) на – 35,3 %, життєдіяльності (Ж) на – 35,7 %, соціального функціонування (СФ) на – 30,1 %, рольового емоційного функціонування (РЕФ) на – 21,9 % та показник психічного здоров'я на – 33,9 % (рис. 5.3).

На рис. 5.4 зображена порівняльна діаграма показників ЯЖ шкалою SF-36 залежно від комплексу лікування.

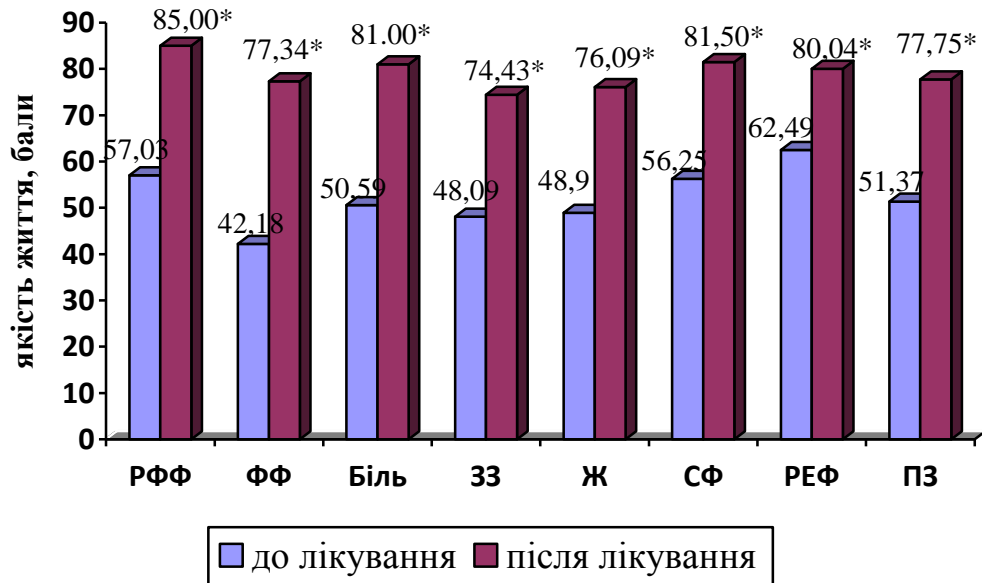


Рисунок 5.3 – Динаміка показників ЯЖ шкалою SF-36 у групі ЗЛК+М+А під впливом проведеного лікування

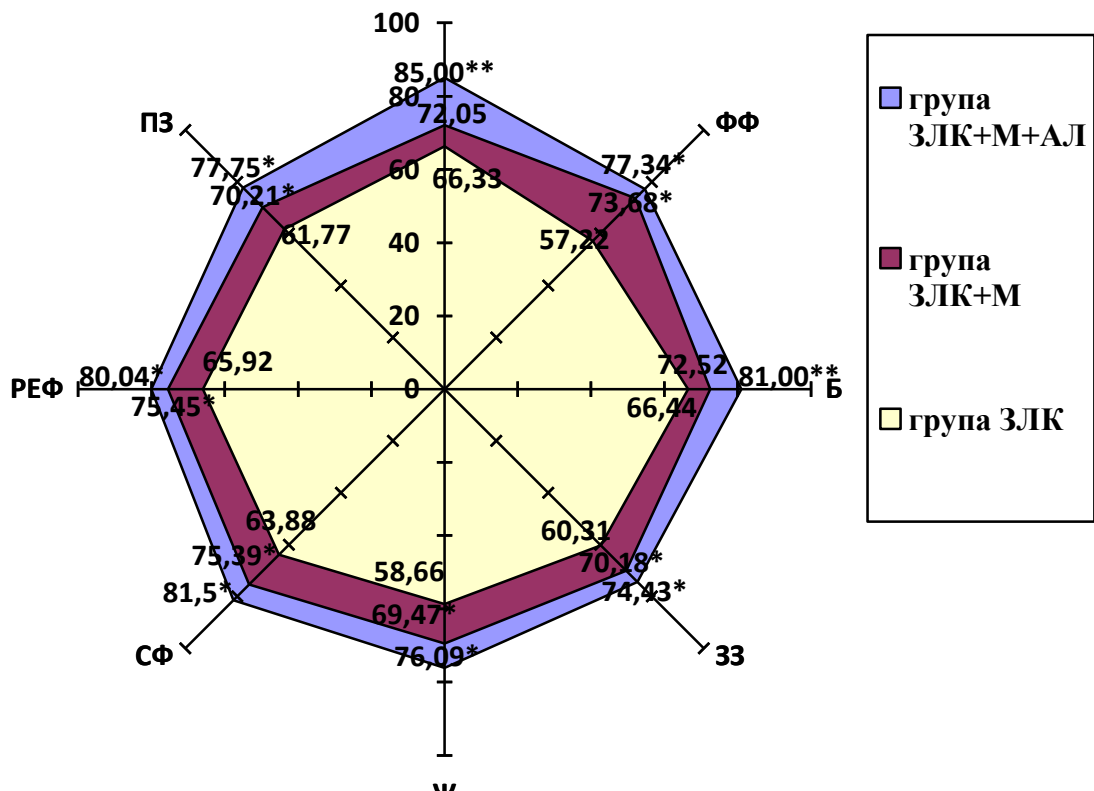


Рисунок 5.4 – Порівняння показників ЯЖ шкалою SF-36 залежно від комплексу лікування

Включення метадоксину до стандартної схеми лікування у групі ЗЛК+М сприяло достовірному зростанню всіх показників ЯЖ за шкалою SF-

36 ($p < 0,05$) порівняно з такими групи ЗЛК. Було відмічено достовірно вищу різницю у групі ЗЛК+М+А порівняно з групою ЗЛК+М щодо таких показників: РФФ, показника болю, Ж, СФ та ПЗ (див. рис. 5.5).

Вищенаведені результати вказують на доцільність включення до традиційної терапії метадоксину, а додавання курсу БПРА значно підвищує ЯЖ хворих на ХБП із коморбідним ожирінням.

5.2 Аналіз ефективності лікувальних програм за динамікою показників ліпідного спектру крові, трофологічного статусу і маркерів пошкодження печінки та підшлункової залози

З метою обґрунтування ефективності використання препарату метадоксин (Ліверія ІС) та АЛ для корекції порушень ліпідного спектру крові в досліджуваних когортах пацієнтів було проаналізовано їх динаміку під впливом запропонованих схем лікування (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Динаміка показників ліпідного спектру крові в у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням залежно від комплексу терапії

Показник ліпідограми	Група порівняння					
	ЗЛК група (n =45)		ЗЛК+М група (n =38)		ЗЛК+М+АЛ група (n =32)	
	до лі- кування	після лікування	до лі- кування	після лікування	до лі- кування	після лікування
1	2	3	4	5	6	7
Загальний холестерин, ммоль/л	6,83 ± 0,13	6,71 ± 0,11	6,76 ± 0,15	5,83 ± 0,12**	6,93 ± 0,15	5,57 ± 0,11***
Тригліцериди ммоль/л	2,48 ± 0,03	2,45 ± 0,02	2,48 ± 0,03	2,01 ± 0,06 **	2,54 ± 0,03	1,84 ± 0,04 ***

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4	5	6	7
ЛПВЩ, ммоль/л	1,20 ± 0,02	1,21 ± 0,02	1,20 ± 0,03	1,31 ± 0,02 **	1,16 ± 0,03	1,36 ± 0,01**
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,13 ± 0,01	1,11 ± 0,01	1,13 ± 0,01	0,91 ± 0,03**	1,14 ± 0,01	0,84 ± 0,02**
ЛПНЩ, ммоль/л	4,50 ± 0,14	4,38 ± 0,13	4,42 ± 0,16	3,97 ± 0,14*	4,61 ± 0,22	3,36 ± 0,11***
КА	4,95 ± 0,29	4,65 ± 0,22	4,86 ± 0,30	3,52 ± 0,16**	5,08 ± 0,31	3,09 ± 0,11 ***

Встановлено достовірну позитивну динаміку всіх показників ліпідограми у групах ЗЛК+М та ЗЛК+М+АЛ порівняно із групою ЗЛК, де досліджувані параметри покращувались недостатньо і були статистично недостовірні ($p > 0,05$). Отримані дані вказують на значний ліпідокоригуючий ефект препарату метадоксин. Було доведено ефективність застосування БГПРА у комплексних програмах за впливом на параметри ліпідограми.

У результаті проведеного лікування було відмічено зниження рівня загального холестерину на 0,93 ммоль/л, тобто на 14,0 % порівняно з показником до лікування у групі ЗЛК+М. А у групі ЗЛК+М+АЛ даний показник знизився на 1,36 ммоль/л, що становило 20,0 % і є достовірно нижчим такою групи ЗЛК+Л. Такі дані значно перевищували ефект ЗЛК, де зниження рівня загального холестерину було недостовірним і склало лише – 0,11 ммоль/л, тобто 1,7 %.

У групах ЗЛК+М та ЗЛК+М+АЛ спостерігали достовірне зниження рівня тригліцеридів стосовно вихідних рівнів на 0,47 ммоль/л (19,0 %) і 0,70 ммоль/л (27,5 %) відповідно. У той час рівень досліджуваного показника у групі ЗЛК знизився незначно на 0,10 ммоль/л, що склало лише 1,7 %.

Простежували позитивну динаміку зростання рівня антиатерогенної фракції ЛПВЩ у всіх групах. Проте у групах ЗЛК+М та ЗЛК+М+АЛ приріст

був більш значимим і становив – 0,11 ммоль/л (11,5 %) і 0,20 ммоль/л (14,7 %) відповідно ($p < 0,05$) при порівнянні із групою ЗЛК, де підвищення рівня ЛПВЩ склало всього 0,01 ммоль/л (1,7 %), що було недостовірним ($p > 0,05$).

Також після лікування відмітили зниження рівня атерогенних ліпопротеїдів. Показник ЛПДНЩ зменшився на 19,5 % (група ЗЛК+М) та 26,4 % (ЗЛК+М+АЛ) і на 1,8 % ($p > 0,05$) у групі ЗЛК.

Була відмічена позитивна динаміка щодо рівня ЛПНЩ в сторону його зниження. Особливо чітко це простежували у групі пацієнтів ЗЛК+М+АЛ – на 27,2 %. У групі ЗЛК+М цей показник знизився на 10,2 %. А у групі ЗЛК тільки на 2,7 % ($p > 0,05$).

Також спостерігали достовірне зниження показника КА у всіх групах: на 5,7 % у групі ЗЛК, на 27,6 % у групі ЗЛК+М та на 39,2 % у групі хворих ЗЛК+М+АЛ.

Таким чином, з отриманих даних можна зробити висновок про доцільність і значну клінічну ефективність включення до традиційної схеми лікування пацієнтів із поєднаною патологією ХБП і ожирінням препарату метадоксин (Ліверія ІС) та АЛ, що достовірно підтверджено вищенаведеними результатами динаміки параметрів ліпідного обміну.

Для оцінки ефективності диференційованих лікувальних програм на зміни ферментних показників печінки та ПЗ було проведено наступний аналіз (табл. 5.7).

При аналізі отриманих даних було відмічено позитивну динаміку у всіх досліджуваних групах. Проте у групі ЗЛК достовірно змінилися тільки АлАТ, АсАТ і амілази.

Було відмічено достовірне зниження рівня амінотрансфераз АлАТ і АсАТ у групі ЗЛК+М+АЛ на 20,9 % та 21,3 % відповідно, у групі ЗЛК+М – на 17,4 % та 21,3 % і на 7,2 % та 6,5 % у групі пацієнтів, котрі отримували ЗЛК.

Таблиця 5.7 – Динаміка ферментних показників крові печінки та ПЗ у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням залежно від комплексу терапії

Показник ферментного обміну ПЗ і печінки	Група порівняння					
	ЗЛК група (n =45)		ЗЛК+М група (n =38)		ЗЛК+М+АЛ група (n =32)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АЛТ, ммоль/л	0,73 ± 0,01	0,65 ± 0,02*	0,69 ± 0,03	0,57 ± 0,02 **	0,72 ± 0,03	0,57 ± 0,02 **
АСТ, ммоль/л	0,50 ± 0,02	0,43 ± 0,01*	0,47 ± 0,02	0,37 ± 0,01 **	0,47 ± 0,03	0,37 ± 0,02 **
Амілаза крові, мг/(год×мл)	30,38 ± 1,00	26,67 ± 0,90*	28,50 ± 1,09	21,43 ± 0,51 **	29,44 ± 1,42	21,55 ± 0,77 **
Амілаза сечі, мг/(год×мл)	155,76 ± 3,32	140,51 ± 4,30	157,63 ± 3,13	115,05 ± 5,28 **	159,90 ± 3,00	99,39 ± 3,00 ***
ЛФ, нмоль/(с×л)	2243,09 ± 51,41	2160,32 ± 70,70	2236,07 ± 48,40	1843,40 ± 36,54 **	2237,60 ± 60,51	1673,10 ± 31,12****
ГГТ, ммоль/(год×л)	5,34 ± 0,11	5,17 ± 0,10	5,34 ± 0,11	4,73 ± 0,10 **	5,41 ± 0,09	4,25 ± 0,10****

Під впливом проведеного лікування значно знизилась активність амілази крові і сечі – на (26,8 %; 30,4 %), (25,6 %; 17,0 %), (6,0 %; 9,8 %) відповідно у порядку згадування вищевказаних груп.

Також позитивна динаміка простежувалась стосовно активності ЛФ та ГГТ. Достовірне зниження цих показників було у групах ЗЛК+М на 18,6 % та 11,5 % та ЗЛК+М+АЛ – на 25,3 % та 21,5 % відповідно. Проте у групі пацієнтів ЗЛК різниця показників після проведеної терапії була всього на 3,7 % (ЛФ) та 3,2 % (ГГТ).

При аналізі отриманих даних було відмічено позитивну динаміку, що довело ефективність корекції запального процесу у печінці та ПЗ за допомогою застосованих лікувальних програм. Було доведено вищий рівень дієвості ЗЛК+М+АЛ порівняно з ЗЛК+М. Це дозволяє стверджувати про

доцільність використання запропонованих лікувальних комплексів для корекції запального процесу.

Для визначення дієвості диференційованих програм лікування дослідили також їх вплив на динаміку основних лабораторних та антропометричних показників ТС (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Динаміка показників трофологічного статусу у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням залежно від комплексу терапії

Показник ТС	Група порівняння					
	ЗЛК група (n =45)		ЗЛК+М група (n =38)		ЗЛК+М+АЛ група (n =32)	
	до лі- кування	після лікування	до лі- кування	після лі- кування	до лі- кування	після лікування
Гемоглобін, г/л	115,58 ± 1,47	116,73 ± 1,34	116,10 ± 51,53	122,81 ± 1,08 **	115,72 ± 1,45	127,40 ± 1,00***
Еритроцити, 10 ¹² /л	3,86 ± 0,04	3,91 ± 0,02	3,81 ± 0,04	4,00 ± 0,04*	3,81 ± 0,05	3,95 ± 0,04*
Загальний білок, г/л	62,44 ± 0,83	62,73 ± 0,57	62,30 ± 0,79	67,13 ± 0,22**	61,84 ± 1,08	70,00 ± 0,83**
ОТ, см	100,20 ± 1,32	98,60 ± 0,91	100,23 ± 1,49	92,18 ± 0,30**	104,78 ± 1,53	89,06 ± 0,81 **
ОМП, см	23,89 ± 0,16	24,08 ± 0,20	22,99 ± 0,25	25,20 ± 0,13*	23,22 ± 0,25	25,51 ± 0,14*
ШЖСТ, мм	22,27 ± 0,25	22,01 ± 0,22	21,72 ± 0,20	19,02 ± 0,27*	22,76 ± 0,30	19,10 ± 0,31*
ІМТ, кг/см ²	31,49 ± 0,54	30,91 ± 0,48	31,52 ± 0,64	29,01 ± 0,24*	32,51 ± 0,56	29,10 ± 0,20*

Відмічено високу ефективність запропонованих програм лікування з корекції порушень білкового статусу за показником ОМП (соматичний пул) і рівнем загального білка, гемоглобіну та еритроцитів (вісцеральний пул).

Показник гемоглобіну у групі пацієнтів ЗЛК+М+АЛ після проведеного лікування підвищився на 9,2 %, що було достовірно вище таких показників груп ЗЛК+М (6,3 %) та ЗЛК (1,0 %).

Аналогічну тенденцію виявлено стосовно показника еритроцитів: у хворих ЗЛК він зростав на 2,0 % після лікування проти такою групи ЗЛК+М (4,8 %) та ЗЛК+М+АЛ (4,6 %). Рівень загального білка зростав недостовірно на 2,5 % у групі ЗЛК ($p>0,05$), у групах ЗЛК+Л та ЗЛК+Л+А його показник був вищим, що склало 8,1 % і 12,2 % відповідно ($p<0,05$).

Також позитивна динаміка після лікування простежувалась стосовно антропометричних показників. ОТ у групі ЗЛК зменшився на 2,32 см (2,3 %) проти такою групи ЗЛК+М – на 8,96 см (9,0 %) і групи ЗЛК+М+АЛ – на 14,34 см (14,2 %). Показник ОМП достовірно зростав у хворих групи ЗЛК+М на 1,21 см та групи ЗЛК+М+АЛ на 1,29 см на відміну від такою групи ЗЛК, де зміни були мінімальними і становили 0,19 см ($p>0,05$). Встановлено достовірне зниження показника ШЖСТ під впливом проведеного лікування у групі хворих ЗЛК+М+АЛ на 3,66 мм і на 3,70 мм – у групі ЗЛК+М, тоді як у групі ЗЛК була недостовірно лише на 0,26 мм ($p>0,05$).

У всіх групах після проведеного лікування знижувався показник ІМТ. Проте у групах ЗЛК+М та ЗЛК+М+АЛ було відмічено значну корекцію показника ІМТ, що у відсотковому значенні становило 8,0 % та 9,8 % відповідно, порівняно з такою групи, у групі ЗЛК – 1,9 %.

Аналіз отриманих даних довів достовірно вищу ефективність запропонованих схем лікування, доповнених препаратом метадоксин (Ліверія ІС) та АЛ, порівняно із загальноприйнятою терапією. Більш значимі результати корекції показників ТС у групі ЗЛК+М+АЛ вказують на високу ефективність і доцільність поєднаної комбінації курсу метадоксину і ПБРА у пацієнтів із ХБП з коморбідним ожирінням.

5.3 Динаміка параметрів еластографії хвилі зсуву підшлункової залози та печінки і патогенетичних синдромів при хронічному панкреатиті біліарного генезу в поєднанні з ожирінням під впливом комплексних програм лікування

Оскільки порушення рівноваги у системі ПОЛ-АОС є одним із патологічних чинників, що сприяють формуванню та поглибленню морфологічних і функціональних змін у ПЗ, то вважали актуальним проведення аналізу впливу запропонованих лікувальних схем на основні показники цих патогенетичних систем (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 – Динаміка показників ПОЛ-АОС при ХБП в поєднанні з ожирінням залежно від комплексу терапії

Показник ПОЛ-АОС	Група порівняння					
	ЗЛК група (n =45)		ЗЛК+М група (n =38)		ЗЛК+М+АЛ група (n =32)	
	до лі- кування	після лі- кування	до лі- кування	після лі- кування	до лі- кування	після лі- кування
1	2	3	4	5	6	7
МА, мкмоль/л	5,71 ± 0,22	4,87 ± 0,23 *	5,77 ± 0,20	4,09 ± 0,29**	6,07 ± 0,26	3,37 ± 0,21***
Церуло- плазмін, мг/л	508,66 ± 16,54	478,97 ± 16,47 *	515,26 ± 18,13	386,97 ± 22,25 **	529,59 ± 18,73	384,43 ± 26,58 **
Каталаза, %	14,54 ± 0,24	15,00 ± 0,23	14,54 ± 0,23	16,09 ± 0,17**	14,13 ± 0,25	16,44 ± 0,29**
SH-групи, ммоль/л	40,37 ± 0,59	44,1 ± 1,06 *	41,18 ± 1,12	52,40 ± 1,56**	39,18 ± 1,29	54,44 ± 1,18**
Аскорбінова кислота,мг/л	4,83 ± 0,14	5,54 ± 0,17	4,85 ± 0,17	6,35 ± 0,13**	4,69 ± 0,23	7,01 ± 0,12***

Продовження таблиці 5.9

1	2	3	4	5	6	7
Ретинол, мкмоль/л	0,86 ± 0,02	0,88 ± 0,03	0,85 ± 0,03	1,07 ± 0,03**	0,79 ± 0,03	1,23 ± 0,02***
Токоферол, мкмоль/л	76,44 ± 2,46	82,17 ± 1,07	75,79 ± 2,79	89,64 ± 2,01**	75,81 ± 2,09	97,54 ± 1,39***

Вміст МА у крові достовірно знижувався у всіх групах після проведеного лікування. Максимальна корекція даного показника спостерігалася у групі ЗЛК+М+АЛ на – 2,70 мкмоль/л (45,5 %), що було достовірно вищим такого групи ЗЛК+М – 1,68 мкмоль/л (29,2 %) та групи ЗЛК на 0,84 мкмоль/л (15,2 %).

При аналізі отриманих даних було відмічено достовірне підвищення активності СОД на 11,16 ум.од. (21,2 %) у групі ЗЛК+М та на 19,75 ум.од (33,1 %) у групі ЗЛК+М+АЛ. У когорті пацієнтів, котрі отримували ЗЛК, активність СОД зростала недостовірно на – 1,13 ум.од (1,1 %).

Динаміка ЦП у досліджуваних групах ЗЛК, ЗЛК+М та ЗЛК+М+АЛ була наступною: зменшення стосовно вихідного рівня на 29,66 мг/л (6,2 %); 128,29 мг/л (25,1 %) і 145,16мг/л (27,5 %) відповідно.

Активність каталази зростала у всіх досліджуваних групах пацієнтів. Але потрібно відзначити більш значиме її підвищення у групі ЗЛК+М на 10,3 % та у групі ЗЛК+М+АЛ на 14,2 %. У групі ЗЛК зміна активності каталази проходила у сторону збільшення, проте була дещо нижчою – 3,7 %.

Простежувалось достовірне підвищення SH-груп на 11,22 ммоль/л (21,5 %) у групі ЗЛК+М та на 15,26 ммоль/л (29,3 %) у групі ЗЛК+М+АЛ, що достовірно вище показника групи ЗЛК (зростання рівня SH-груп на 3,76 ммоль/л (8,5 %)).

У ході проведеного лікування також було відмічено достовірне зростання рівнів досліджуваних вітамінів-антиоксидантів у групі ЗЛК+М стосовно таких групи ЗЛК та у групі ЗЛК+М+АЛ стосовно таких групи

ЗЛК+М. Рівень аскорбінової кислоти підвищувався на 0,17 мг/л (3,4 %) у групі ЗЛК, на 1,50 мг/л (23,6 %) у групі ЗЛК+М та на 2,32 мг/л (33,2 %) у групі ЗЛК+М+АЛ. Динаміка значень ретинолу у вищеперерахованих групах була такою: зростання на 0,02 мкмоль/л (2,3 %); 0,22 мкмоль/л (20,5 %); 0,44 мкмоль/л (37,1 %). Значне підвищення показника токоферолу спостерігали у групі ЗЛК+М на 5,73 мкмоль/л (7,1 %) та у групі ЗЛК+М+АЛ на 13,85 мкмоль/л (15,5 %). У групі ЗЛК цей показник зростав недостовірно: всього на 2,31 мкмоль/л (3,0 %).

Динаміка всіх досліджуваних показників ПОЛ-АОС у групі ЗЛК+М була достовірною до такої групи ЗЛК ($p < 0,05$). Вміст МА у крові у групі ЗЛК+М+АЛ достовірно знижувався, а показники вітамінів-антиоксидантів – зростали відповідно такої групи ЗЛК+М ($p < 0,05$).

Виявлені позитивні ефекти після проведеного лікування, котрі проявлялися у зниженні прямої токсичної дії показника ПОЛ – МА та зростанні рівнів ферментних і вітамінних антиоксидантів. Було доведено доцільність включення препарату метадоксин (Ліверія ІС) та АЛ до стандартних схем лікування за рівнями показників АОС та ПОЛ.

Додатковим підтвердженням ефективності запропонованих лікувальних схем, доповнених препаратом метадоксин (Ліверія ІС) та АЛ, є позитивна динаміка показників ендотоксикозу (за рівнями ЕІ, СМП 254 та СМП 280) у бік його зниження та елімінації (табл. 5.10).

У результаті лікування було досягнуто достовірне зниження всіх показників ендотоксикозу у групах ЗЛК+М і ЗЛК+М+А ($p < 0,05$). Щодо динаміки досліджуваних показників у групі ЗЛК, то вона була незначною і недостовірною ($p > 0,05$).

Встановлено зниження рівня ЕІ на 4,0 % у групі ЗЛК, тоді як у групі ЗЛК+М на 22,5 % і на 38,1 % у групі ЗЛК+М+АЛ. Така тенденція спостерігалась щодо показників СМП 254 (1,8 %; 17,0 %; 31,4 %) і СМП 280 (4,0; 24,1 %; 40,8 %) у порядку перерахування вищевказаних груп. Слід

зазначити, що дані рівні ендотоксикозу у групі ЗЛК+М+АЛ було достовірно нижчі таких групи ЗЛК+М, а ті своєю чергою нижчі у групі ЗЛК.

Таблиця 5.10 – Динаміка показників ендогенної інтоксикації у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням залежно від комплексу терапії

Показник ендоген- ної інток- сикації	Група порівняння					
	ЗЛК група (n =45)		ЗЛК+М група (n =38)		ЗЛК+М+АЛ група (n =32)	
	до лі- кування	після лі- кування	до лі- кування	після лі- кування	до лі- кування	після лі- кування
ЕІ, %	54,00 ± 1,99	51,88 ± 1,72	54,74 ± 2,17	42,40 ± 2,08**	55,87 ± 2,54	34,68 ± 1,58***
СМП 254, ум.од.	531,15 ± 16,27	521,88 ± 18,04	536,44 ± 17,74	446,97 ± 21,35**	544,75 ± 19,65	372,40 ± 13,04 ***
СМП 280, ум.од.	242,57 ± 11,33	233,22 ± 12,42	259,89 ± 13,21	197,73 ± 5,84**	265,75 ± 13,07	157,31 ± 6,15 ***

Використання в комплексній терапії препарату метадоксин (Ліверія ІС) дозволило відчутніше знизити активність процесу ендогенної інтоксикації порівняно з такими показниками стандартного лікування. Завдяки програмі, котра включала препарат метадоксин (Ліверія ІС) та сумісне призначення АЛ, вдалося досягнути максимальної корекції показників ендотоксикозу, практично до їх нормалізації.

Для додаткового обґрунтування ефективності запропонованих диференційованих схем лікування вважали доцільним і важливим провести аналіз їхнього впливу на динаміку кількісних показників жорсткості печінки та ПЗ, визначених методом ЕХЗ (табл. 5.11).

Встановлена достовірна позитивна динаміка стану паренхіми печінки та ПЗ (підвищення їх еластичності). У групі ЗЛК+М показник жорсткості печінки знизився на 2,28 кПа, що у відсотковому значенні складає 30,0 % і на

2,86 кПа (36,4 %) у групі ЗЛК+М+АЛ. Показники жорсткості печінки групи ЗЛК змінювались лише на 0,40 кПа (5,4 %) ($p>0,05$).

Таблиця 5.11 – Динаміка показників жорсткості печінки та ПЗ у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням залежно від комплексу терапії

Досліджу- ваний орган	Група порівняння					
	ЗЛК група (n=45)		ЗЛК+М група (n=38)		ЗЛК+М+АЛ група (n=32)	
	до лі- кування	після лі- кування	до лі- кування	після лі- кування	до лі- кування	після лі- кування
Печінка, кПа	7,49 ± 0,23	7,09 ± 0,22	7,76 ± 0,24	5,48 ± 0,21**	7,92 ± 0,31	5,06 ± 0,12**
ПЗ, кПа	6,88 ± 0,19	6,50 ± 0,19	7,14 ± 0,19	5,58 ± 0,16**	7,30 ± 0,20	5,10 ± 0,10***

Також спостерігали аналогічну тенденцію стосовно стану структури тканини ПЗ в сторону її покращення. Найменші зрушення показника жорсткості спостерігали у групі пацієнтів із загальноприйнятим лікуванням, що становило 0,38 кПа (5,6 %) ($p<0,05$). Достовірно кращий результат був у групі ЗЛК+М і склав 1,72 кПа (21,9 %). Максимальна корекція стану паренхіми ПЗ і достовірно нижчий показник був у групі ЗЛК+М+АЛ – 2,2 кПа (30,2 %).

Отже, вищенаведені результати дослідження вказують на виражену антистеатозну дію обраного препарату метадоксин (Ліверія ІС), а кращі показники у групі ЗЛК+М+АЛ доводять ефективність комбінації даного лікарського засобу із АЛ – значно нижчі показники жорсткості як печінки, так і ПЗ. Проведене дослідження показало доцільність включення препарату метадоксин (Ліверія ІС) та АЛ у склад комплексної терапії пацієнтів, що страждають ХП.

Також довели позитивний вплив запропонованих програм лікування на перебіг інтенсивності процесів протеолізу з оцінкою динаміки показників ККС. Дані проведеного дослідження наведено в табл. 5.12.

Таблиця 5.12 – Динаміка показників ККС у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням залежно від комплексу терапії

Показник ККС	Група порівняння					
	ЗЛК група (n=45)		ЗЛК+М група (n=38)		ЗЛК+М+АЛ група (n=32)	
	до ліку- вання	після лі- кування	до ліку- вання	після лі- кування	до ліку- вання	після лі- кування
ПРА, ммоль аргініну (год·л)	38,01 ± 0,98	37,26 ± 0,74	38,29 ± 1,27	33,38 ± 0,84 *	40,49 ± 1,56	31,08 ± 0,53 **
Калікреїн, ммоль/(хв·л)	140,76 ± 1,51	133,40 ± 1,20 *	145,33 ± 3,07	106,14 ± 3,19 **	143,67 ± 4,36	92,62 ± 4,11**
Прекалікреїн, мкмоль аргініну/(год·л)	59,84 ± 1,47	61,02 ± 1,34	58,65 ± 1,64	65,31 ± 1,30*	58,62 ± 1,88	65,20 ± 1,17**
α_1 – ІІ, г/л	1,59 ± 0,01	1,53 ± 0,01*	1,58 ± 0,02	1,44 ± 0,02**	1,58 ± 0,02	1,43 ± 0,01**
α_2 – МГ, г/л	1,11 ± 0,03	1,13 ± 0,02	1,13 ± 0,03	1,30 ± 0,02**	1,14 ± 0,04	1,39 ± 0,02***
Кініназа ІІ, мкмоль ГК/(хв·л)	203,54 ± 4,09	210,31 ± 3,46	206,85 ± 5,08	233,91 ± 3,77**	203,56 ± 5,68	251,12 ± 2,66***

Встановлено зниження показника ПРА у групі ЗЛК на 2,5 %, тоді як у групі ЗЛК+М на 10,2 % та на 23, 3 % у групі ЗЛК+М+АЛ. Простежувалась аналогічна тенденція щодо зниження активності протеолітичного ферменту калікреїну – на 6,7 %; 27,0 % та 36,1 % відповідно таких груп. Також спостерігали підвищення рівня попередника калікреїну – прекалікреїну.

Практично однакі відсоткові значення досліджуваного показника були у групах ЗЛК+М та ЗЛК+М+АЛ – 10,2 % і 10,1 % відповідно. А у групі ЗЛК тільки на 2,5 %. Виявили недостовірне підвищення активності ферменту інгібітора протеолізу α_2 – МГ на 1,8 % у групі ЗЛК, тоді як у групі ЗЛК+М він зріс значно на 13,0 % і на 18,1 % у групі ЗЛК+М+АЛ. У обстежених пацієнтів після лікування спостерігали зниження активності α_1 – ІІ на 3,5 % у групі ЗЛК на 8,1 % у групі ЗЛК+М та на 9,5 % у групі ЗЛК+М+АЛ. Підвищення захисних сил організму (за показником кініноурійнівного ферменту – кінінази ІІ) простежували у групах ЗЛК+М та ЗЛК+М+АЛ на 13,5 % та 19,0 % відповідно. А у групі ЗЛК зростання активності даного ферменту було недостовірним всього на 4,0 % ($p>0,05$).

При проведенні корекції активності протеолітичних процесів у тканині ПЗ запропонованими схемами встановлено зниження їх інтенсивності (за показником ПРА, калікреїну, α_1 –ІІІ) та підвищення активності ферментів інгібіторів-кінінів (α_2 –МГ, кініназа ІІ). Достовірно кращі показники ККС у групі ЗЛК+М та ЗЛК+М+АЛ стосовно такої групи ЗЛК доводить доцільність включення метадоксину (Ліверія ІС) та АЛ до комплексної терапії пацієнтів з ХБП і коморбідним ожирінням.

Підсумовуючи результати лікування зробили наступні висновки:

- встановлено достовірно вищу ефективність комплексних програм лікування з включенням метадоксину (Ліверії ІС), а особливо з додатковим застосуванням АЛ щодо зменшення виявлених основних клінічних симптомів та синдромів (больового, диспепсичного та астено-невротичного) порівняно з традиційним лікуванням хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням;
- позитивна динаміка показників ЯЖ за шкалою SF-36;
- доведено значний ліпідокоригуючий ефект застосованого препарату метадоксину (Ліверія ІС) та АЛ при аналізі всіх показників ліпідограми: зниження атерогенних показників (ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ) та підвищення антиатерогенного показника ЛПВЩ;

- комплекс лікування з додаванням метадоксину сприяв покращенню показників трофологічного статусу (антропометричного показника ОМП і параметрів гемоглобіну, еритроцитів, а також загального білка крові);
- проведені лікувальні комплекси значно коригують дисбаланс у оксидантно-антиоксидантній системі, активізують захисні антиоксидантні механізми (за активністю СОД, каталази, рівнем SH-груп, аскорбінової кислоти, ретинолу та токоферолу) та пригнічують активність оксидативного стресу (за вмістом МА); також зменшують вираженість ендогенної інтоксикації (за рівнем ЕІ, СМП 254 та СМП 280);
- було доведено наявність антистеатозного ефекту препарату метадоксин (Ліверія ІС), що підтверджує підвищення еластичності печінки та ПЗ (зниження показника жорсткості);
- включення метадоксину і БПРА до траційного лікування сприяло зниженню активності маркерів пошкодження ПЗ (амілази, діастази) і печінки (АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТ);
- встановлена протизапальна дія препарату метадоксин (Ліверія ІС) та АЛ, а також органопротекторна дія завдяки зниженню активності маркерів пошкодження печінки та ПЗ, а також корекція активності протеолітичних процесів у ПЗ (за показником ПРА, калікреїну, α_1 -ІІ) та підвищення активності протизапальних ферментів інгібіторів-кінінів (α_2 -МГ, кініназа ІІ).

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [4, 8, 12, 15, 17, 49, 54, 57, 60, 143, 173].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічний панкреатит є ключовою проблемою в сучасній гастроентерології через велику кількість етіологічних чинників, складність патогенезу, клінічного перебігу та діагностики, а також низькі результати лікування та несприятливий прогноз. ХП має мультидисциплінарну спрямованість. Досить часто лікуванням цього захворювання займаються лікарі різних профілів: терапевти, гастроентерологи, ендокринологи, дієтологи, хірурги, психотерапевти та ін.

Складною залишається діагностика ХП. На сьогоднішній день у практичній медицині часто зустрічаємось із гіпердіагностикою.

Другим, за поширеністю, етіологічним чинником у виникненні ХП є біліарний: функціональні розлади ЖМ, хронічний холецистит, ЖКХ, перенесена в анамнезі ХЕ та ін.

В сучасному світі практично будь-яка патологія характеризується коморбідністю. Питання проблеми коморбідності ХП та ожиріння полягає у додаткових труднощах при встановленні діагнозу та проведенні адекватної, раціональної терапії, враховуючи тісні етіопатогенетичні ланки обох цих патологій, що призводить до погіршення якості життя, збільшення витрат на діагностику та лікування, збільшення частоти та тривалості перебування у стаціонарах.

Ожиріння часто супроводжує ХП і сприяє частим загостренням, обтяжує клінічний перебіг, ускладнює діагностику та значно погіршує результати лікування, реабілітації та подальший прогноз. На сьогоднішній день ожиріння є досить поширеним і вважається пандемією ХХ століття. При ожирінні формується МС. Також ожиріння сприяє перенасиченню жовчі ХС, утворенню мікролітів у ЖМ. А це в свою чергу призводить до зростання тиску в протоках ПЗ і виникнення запального процесу в них. Ці патології

взаємообтяжують одна одну і утворюють замкнене коло: ХП – ожиріння – гепато-біліарна патологія.

У сучасній науковій літературі недостатня кількість публікацій щодо коморбідного перебігу ХП та ожиріння. Також недостатньо висвітленими залишаються клініко-патогенетичні аспекти ХП та ожиріння, вплив порушень гепато-біліарної системи та ожиріння на розвиток і прогресування ХП, вплив порушень ліпідного обміну на формування полінутрієнтної недостатності при ХП і корекція даних розладів. Лікування ХП потребує поглиблених знань з питань патогенезу і вираженості метаболічних порушень. Внаслідок коморбідного перебігу страждає не тільки екзо-, а і ендокринна функція ПЗ. Отже, дана проблема є актуальною та потребує подальшого вивчення і проведення досліджень у цьому напрямку.

Враховуючи багатогранність патогенетичних ланок, необхідним залишається диференційований підхід до лікування.

Всі вищенаведені питання мотивували на поглиблене вивчення коморбідної патології – ХБП та ожиріння. Проведення даного дослідження є обґрунтованим.

Мета дослідження – встановити клініко-патогенетичні особливості клінічного перебігу і порушень трофологічного статусу, а також ЯЖ у хворих на ХБП у поєднанні з ожирінням і розробити диференційовані програми лікування на підставі комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих.

Завдання дослідження:

- дослідити характер і глибину порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ (копрограма, фекальна α -еластаза) та клінічний перебіг ХБП залежно від етіологічного чинника і супутнього ожиріння;
- дослідити щільність печінки та ПЗ методом еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ) у хворих на ХБП із супутнім ожирінням;
- проаналізувати взаємозв'язки між показниками трофологічного статусу (гемоглобін, еритроцити, білок загальний, індекс маси тіла, обвід м'язів

плеча, шкірно – жирова складка над трицепсом) і вивчити ЯЖ за міжнародною шкалою SF-36 у хворих ХП залежно від наявності ожиріння;

- вивчити показники оксидантно – антиоксидантної системи (малоновий альдегід, каталаза, супероксиддисмутаза, SH-групи, церулоплазмін, вітаміни А, Е, С), ендогенної інтоксикації (ЕІ, СМП 254, СМП 280) і показники калікреїн-кінінової системи (протеолітична активність (ПРА), калікреїн (КК), прекалікреїн (ПКК), α_1 – ІІ, α_2 – МГ, кініназа ІІ) у хворих ХБП з супутнім ожирінням;
- розробити диференційовані комплексні програми лікування встановлених патогенетичних і трофологічних порушень у хворих на ХБП із включенням в комплексну терапію метадоксину та курсу багатоголчастої поверхневої різнометалевої аплікації (БРПА).

Для виконання наведених вище мети та завдань було проведено комплексне обстеження в динаміці 115 хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням, які знаходились на стаціонарному лікуванні у гастроентерологічному та денному стаціонарі поліклініки Тернопільської міської клінічної лікарні №2.

У всіх досліджуваних хворих етіологічним чинником у розвитку ХП був гепато-біліарний. Переважаюча кількість серед обстежуваних хворих – це жінки (57 %). Оскільки вони частіше страждають захворюваннями ЖВШ та ожирінням.

Серед аналізованих хворих було жінок 66 (57 %) та чоловіків 49 (43 %). Вік пацієнтів коливався в діапазоні 28 від до 71 років. Середній вік становив $(52,57 \pm 10,89)$ років.

Ми провели оцінку клінічного перебігу ХП за кількістю загострень (рецидивів). Серед них: 39 % пацієнтів з легким перебігом захворювання, 51 % склали хворі із перебігом середньої тяжкості, а з тяжким перебігом – 10 %. Кількість рецидивів ХП протягом року в цих групах в середньому становила $(0,90 \pm 0,34)$, $(2,23 \pm 0,24)$ і $(3,40 \pm 0,29)$ протягом року.

Аналізуючи клінічну симптоматику були виділені провідні синдроми: больовий, диспепсичний, астено-невротичний. У всіх 115 хворих страждали больовим синдромом. Диспепсичний синдром спостерігали у 99 хворих (86,0 %). Частота проявів астено-невротичного синдрому становила 101 (87,8 %) випадок. Дані синдроми не були сильно вираженими, спостерігалися періодично, переважно після порушень у харчуванні.

Одним із основних етапів дослідження було визначення рівня фекальної α -еластази, як «золотого стандарту». ЗСН ПЗ спостерігалася у всіх пацієнтів. В середньому у обстежуваних хворих рівень фекальної α -еластази становив $(114,52 \pm 2,79)$ мкг/г, що відповідає екскреторній недостатності середнього ступеня. У 27 (23,0 %) хворих спостерігалася ЗСН ПЗ тяжкого ступеня, в 60 (52,1 %) хворих – середнього ступеня, а в 28 (24,9 %) – ЗСН ПЗ легкого ступеня.

При проведенні дослідження особливу увагу приділили порушенню ліпідного обміну, як основному фактору виникнення ХП у даної когорти хворих. Аналіз параметрів ліпидограми показав відхилення від норми всіх показників у всіх 115 хворих. А саме, середній показник ХС був достовірно вищим від групи контролю ($p < 0,05$) і становив $(7,37 \pm 1,32)$ ммоль/л. Рівень ТГ у хворих склав $(2,51 \pm 0,25)$ ммоль/л, що достовірно вище групи контролю ($p < 0,05$). Також спостерігали значне достовірне підвищення показників атерогенних фракцій ЛПНЩ та ЛПДНЩ – $(5,12 \pm 1,40)$ ммоль/л та $(1,14 \pm 0,11)$ ммоль/л відповідно. Паралельно з високими показниками спостерігали достовірне зниження антиатерогенної фракції ЛПВЩ до $(1,12 \pm 0,19)$ ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності становив – $(5,96 \pm 2,50)$, що було достовірно вищим від такої групи контролю.

Аналіз антропометричних показників показав достовірне їх зростання, а також підвищення індексів абдомінального ожиріння у хворих на ХБП із супутнім ожирінням порівняно з групою контролю та групою ХБП. Слід зазначити, що у групі ХБП з нормальною масою тіла спостерігали також підвищення таких абдомінальних індексів, як WTR та WAR, що свідчить про

зменшення об'єму м'язової тканини в ділянці кінцівок (рук та ніг) при нормальному показнику ОТ та ІМТ. Це є свідченням втрати білкової маси.

Середня маса тіла хворих на ХБП із супутнім ожирінням становила $(90,11 \pm 11,95)$ кг. Для визначення нормальної (цільової) маси тіла використовували наступні індекси: Брока, Брейтмана, Борнгардта, Ноордена. Татоня. Відповідно до цих індексів коливання показників було в діапазоні від $(64,69 \pm 6,85)$ кг за індексом Татоня до $(75,95 \pm 5,15)$ кг за індексом Борнгардта.

Вираженість структурних змін у ПЗ (за даними УЗД) становила $(3,12 \pm 0,06)$ балів, а в печінці – $(3,15 \pm 0,06)$ балів. Обидва показники відповідали процесу середнього ступеня вираженості і були практично рівними, що свідчить про те, що вираженість змін в печінці відповідає вираженості змін у ПЗ.

Було проведено детальний аналіз основних загальноклінічних показників. Спостерігали вищі показники і статистично достовірну різницю між такими групи контролю та хворими на ХБП в поєднанні з ожирінням. Середній показник гемоглобіну у досліджуваних хворих був нижчий від норми і складав $(109,10 \pm 6,17)$ г/л, що відповідає анемії легкого ступеня тяжкості. Також вищою була активність трансаміназ: АлАТ $(0,70 \pm 0,02)$ ммоль/л і АсАТ $(0,50 \pm 0,01)$ ммоль/л, що свідчить про наявність запального процесу навіть у період ремісії.

Аналіз показників ТС показав надлишок жирової тканини (за показником ІМТ, ШЖСТ, ОТ) у хворих на ХБП із супутнім ожирінням та втрату білкової маси (за показником ОМП).

Для подальшого детального аналізу всіх хворих було розділено на 4 групи залежно від етіологічного чинника: ХП+ФР (25 хворих), ХП+ХХ (30 хворих), ХП+ЛТХЕ (34 хворих) та ХП+МІХЕ (26 хворих).

Оцінка клінічного перебігу захворювання в обстежених хворих, розподіленими за етіологічним чинником, протягом 2012-2015 рр. за кількістю рецидивів, показала, що у групах хворих на ХП+ХХ та ХП+ ЛТХЕ

переважали пацієнти із перебігом середньої важкості (56,8 %; 73,5 %), в той час як в групах ХП+ФР та ХП+МІХЕ – з легким перебігом (50 %; 56 %).

Аналіз основних клінічних синдромів (больового, диспепсичного, астеноневротичного) у різних групах хворих показав, що найвища частота останніх спостерігалась у групі ХП+ ЛТХЕ (100,0 %; 91,1 %; 88,2 %), дещо нижча у групах ХП+ХХ (100,0 %; 80,0 %; 86,6 %) та ХП+ФР (100,0 %; 84,6 %; 77,0 %) і найнижча у групі ХП+МІХЕ (100,0 %; 72,0 %; 76,1 %).

При проведенні оцінки ліпідограми спостерігали аналогічну тенденцію. Показник ХС у групі ХП+ ЛТХЕ склав ($7,98 \pm 0,52$) ммоль/л і був найбільшим серед такого інших досліджуваних груп. Така ж тенденція спостерігалась і щодо інших атерогенних показників ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА. Також у цій групі ми відмітили низький антиатерогенний показник ЛПВЩ – ($1,03 \pm 0,12$) ммоль/л.

Отже, найглибші порушення ліпідного обміну ми спостерігались у групі хворих ХП+ ЛТХЕ, найнижчі у групах ХП+ФР та ХП+МІХЕ.

Аналізуючи розподіл хворих за ІМТ, виявили переважання пацієнтів з вищим ступенем ІМТ у групах ХП+ХХ та ХП+ ЛТХЕ (I та II ступені ожиріння). У групі хворих на ХП+ФР найбільший відсоток пацієнтів був із НМТ, а у групі ХП+МІХЕ – переважали пацієнти, котрі страждали I ступенем ожиріння. Найвищий середній показник ІМТ спостерігався у групі ХП+ ЛТХЕ і склав ($33,40 \pm 3,61$) кг/м².

Аналіз УЗ-змін показав структурні зміни тканин печінки і ПЗ середнього ступеня тяжкості у групах ХП+ ЛТХЕ ($3,73 \pm 0,07$); ($3,70 \pm 0,07$) та ХП+ХХ ($3,26 \pm 0,11$); ($3,36 \pm 0,10$), легкого ступеня ХП+ФР ($2,69 \pm 0,10$); ($2,73 \pm 0,10$) та ХП+МІХЕ ($2,56 \pm 0,10$); ($2,60 \pm 0,10$).

Кореляційно-регресійний аналіз між показниками ліпідного спектру крові та основними характеристиками захворювання (вік хворого, тривалість захворювання) і показниками ЗСН ПЗ (копрограма та фекальна α -еластази) виявив наявність помірних та сильних кореляційних зв'язків.

Це вказує на взаємообтяження досліджуваних параметрів. Тобто, вік та тривалість захворювання призводять до погіршення показників ліпідного гомеостазу. ЗСН ПЗ за рівнями копрограми та фекальної α -еластази є достовірним предиктором формування і прогресування ліпідного дисбалансу при ХП.

Кореляційно-регресійний аналіз між маркерами пошкодження печінки, ПЗ, маркерами холестазу (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ, амілаза крові і сечі) та ІМТ, даними УЗД печінки та ПЗ показав наявність помірних, а по деяким параметрам – сильних зв'язків між ними. Це вказує на те, що зростання маси тіла у досліджуваних хворих призводить до підвищення перших. Також можна стверджувати, що підвищення активності маркерів пошкодження печінки і ПЗ призводить до прогресуванням структурних змін у тканинах ПЗ та печінки.

Для вивчення залежності трофологічних параметрів від функціональної спроможності ПЗ провели кореляційно-регресійний аналіз. Було виявлено наявність помірних та сильних кореляційних зв'язків між ними. Це свідчить про те, що наростання ЗСН ПЗ (за показниками копрограми, фекальної α -еластази) призводить до трофологічних розладів (за лабораторними показниками (гемоглобіну, еритроцитів, білка) та антропометричними показниками (ОТ, ОМП, ШЖСТ).

При дослідженні основних загальноклінічних показників у групах хворих на ХБП, поділених за етіологічним чинником, було відмічено, що у групі ХП+ЛТХЕ наявні найглибші зміни ТР, а також достовірно вищі показники запального процесу, ЗСН ПЗ, холестазу.

Це вказує на те, що погіршення функції печінки призводить до поглиблення патологічного процесу у тканині ПЗ.

При дослідженні стану ПОЛ/АОС у хворих на ХБП із ожирінням виявили посилення процесів пероксидації (за вмістом МА у крові) та ослаблення антиоксидантної системи (за активністю СОД, каталази, рівнем SH-груп, аскорбінової кислоти, ретинолу, токоферолу).

Було виявлено достовірно ($p < 0,05$) вищу активність МА у групі досліджуваних пацієнтів порівняно з групою контролю. Паралельно відмітили достовірне ($p < 0,05$) зниження ферментних показників АОС (СОД, каталаза), SH-груп та вітамінів-антиоксидантів (аскорбінова кислота, ретинол, токоферол).

Рівень ЦП достовірно перевищував норму. Оскільки ЦП є антиоксидантом білкового походження, котрий виконує протизапальну дію, а також є реагентом запального процесу, то підвищення його рівня пояснюємо наявністю запального процесу у ПЗ і холестазу.

Аналіз показників ПОЛ/АОС у групах хворих, розділених за етіологічним чинником, показав найбільш виражені зміни у групі ХП+ЛТХЕ. Найменш вираженими були зміни у групі ХП+МІХЕ.

Такі дані вказують на взаємозалежність між інтенсивністю процесів пероксидації та глибиною і характером гепато-біліарної патології.

Проведений в подальшому аналіз показників ПОЛ/АОС у хворих на ХБП, поділених залежно від ступеня ожиріння, виявив поглиблення дисбалансу в оксидантно-антиоксидантній системі із збільшенням маси тіла.

На основі даних аналізу показників ПОЛ/АОС в різних вікових групах було виявлено поглиблення оксидативного стресу із збільшенням біологічного віку досліджуваних пацієнтів. Це свідчить про накопичення токсичних продуктів на фоні виснаження захисних антиоксидантних механізмів, що ще більше поглиблює патологічний процес.

Кореляційний аналіз між основними характеристиками захворювання (вік хворих, тривалість захворювання), показниками ЗСН ПЗ (копрограма, фекальна α -еластаза) та показників ПОЛ/АОС показав наявність помірних та сильних зв'язків. Найсильніші зв'язки простежували між фекальною α -еластазою та показниками системи про- і антиоксидантного статусу. Це свідчить про те, що порушення рівноваги в останній призводить до порушення ЗСФ ПЗ, а її наростання, в свою чергу, негативно впливає на активність АОС і підвищує інтенсивність ПОЛ. А такі досліджувані

характеристики захворювання як вік та тривалість є вагомими предикторними чинниками у виникненні та прогресуванні дисбалансу у системі ПОЛ-АОС.

При дослідженні показників ендотоксикозу пацієнтів із ХБП та супутнім ожирінням спостерігали достовірно високі їх значення порівняно з групою контролю та групою хворих на ХБП. Це вказує на обтяжливий вплив коморбідної патології на основне захворювання.

Рейтинг впливу етіологічного чинника на вираженість процесів ендогенної інтоксикації мав наступний вигляд: ЛТХЕ > ХХ > ФР > МІХЕ.

Також було виявлено, що із зростанням ступеня ожиріння підвищувалися показники ендотоксикозу. Це додатково підтверджує негативний предикторний вплив супутнього ожиріння і ступеня його вираженості.

Аналіз числових значень показників ендотоксикозу в різних вікових групах показав підвищення їх рівня із зростанням віку, що свідчить про накопичення речовин патологічного метаболізму, котрі сприяють виникненню та підтримці хронічного запального процесу, що поглиблює вираженість ХП в організмі із віком.

Кореляційний аналіз між показниками ендотоксикозу та основними характеристиками захворювання (вік хворих, тривалість захворювання), показниками ЗСН ПЗ (копрограма, фекальна α -еластаза) показав наявність помірних та сильних зв'язків. Це свідчить про предикторну роль віку і давності перебігу на показники ендогенної інтоксикації. А накопичення речовин патологічного метаболізму сприяють виникненню і наростанню екзокринної недостатності ПЗ.

Для дослідження стану паренхіми ПЗ та печінки використовували новий метод кількісної діагностики – ЕХЗ.

Було виявлено достовірно вищі показники жорсткості у групі хворих на ХБП із ожирінням порівняно з такими групи хворих на ХБП та групи контролю. Також слід додати, що показники жорсткості у групі хворих на

ХБП були достовірно вищими від таких контрольної групи. Це свідчить про наявність фіброзних змін у паренхімі печінки і ПЗ у досліджуваних пацієнтів, а наявність супутнього ожиріння значно обтяжує перебіг ХБП і погіршує структуру досліджуваних органів.

Рейтинг впливу етіологічного чинника на стан структури печінки та ПЗ мав наступний вигляд: ЛТХЕ > ХХ > ФР та МІХЕ.

Також виявили, що із наростанням ступеня ожиріння підвищується жорсткість печінки і ПЗ.

При визначенні кореляційних зв'язків між активністю АЛТ, АСТ, ЛФ і ГГТ та параметрами ліпідного спектру крові було встановлено наявність достовірних помірних та сильних кореляційних зв'язків. Дані результати вказують на те, що порушення ліпідного спектру крові чинить пошкоджувальний вплив на клітини печінки, який призводить, в свою чергу, до зростання показників запального процесу і тенденції до холестазу (за активністю АЛТ, АСТ, ЛФ та ГГТ) та уражують її структуру (за показником ЖП).

Наявність прямого сильного кореляційного зв'язку ($r=0,879$) між показником жорсткості печінки та показником жорсткості ПЗ свідчить про те, що погіршення стану паренхіми печінки безпосередньо впливає на стан паренхіми ПЗ.

Помірні та сильні кореляційні зв'язки між між показниками ЗСФ ПЗ та параметрами ліпідного спектру крові доводять, що ліпідний дисбаланс призводить до підвищення маркерів запального процесу ПЗ (амілаза, діастаза), а також чинить пошкоджувальний вплив на структуру ПЗ (призводить до зростання її жорсткості) та значно погіршує ЗСФ (за показниками копрограми та фекальної α -еластази).

Із зростанням ступеня ожиріння збільшується кореляційний зв'язок між ним та жорсткістю ПЗ (з НМТ ($r=0,387$), з ожирінням I ступеня ($r=0,473$), з ожирінням II-III ступеня ($r=0,724$)), що вказує на підвищення діагностичної цінності методу ЕХЗ, особливо у хворих з підвищеною масою тіла.

На основі встановлення достовірної предикторної ролі віку хворих ($r=0,596$), тривалості захворювання ($r=0,729$), рівня амілази ($r=0,685$), ІМТ ($r=0,811$), копрограми, вираженою у балах ($r=0,408$) та фекальної α -еластази ($r=0,691$) на стан структури печінки та ПЗ було створено наступні формули визначення жорсткості ПЗ методом множинного регресійного аналізу:

1. жорсткість ПЗ (кПа) = $- 1,36 + (0,008 \times \text{вік}) + (0,014 \times \text{тривалість захворювання}) + (0,19 \times \text{ІМТ}) + (0,026 \times \text{амілаза}) + (0,27 \times \text{копрограма (бали)})$;

2. жорсткість ПЗ (кПа) = $2,88 - (0,0068 \times \text{вік}) + (0,00756 \times \text{тривалість захворювання}) + (0,18 \times \text{ІМТ}) + (0,0242 \times \text{амілаза}) - (0,016 \times \text{фекальна } \alpha\text{-еластаза})$.

Даний розроблений метод проводився у 100 хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням. Чутливість даного методу склала більше 95,0 %, а його специфічність – 90,0 %.

Таким чином, отримано математичні формули прогнозування структурного стану (жорсткості) ПЗ у хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням. Цінність даних формул полягає у тому, що: перша формула може застосовуватись на первинній ланці – сімейним лікарем (оскільки оцінка копрограми є економічно доступнішою), а друга – у терапевтичних та гастроентерологічних стаціонарах (визначення рівня фекальна α -еластази потребує фінансових затрат). Завдяки даним формулам, можна спрогнозувати структурний стан ПЗ за допомогою результатів загальноприйнятих показників, що проводяться кожному хворому на ХП.

При вивчення стану ККС у хворих на ХБП встановили значні її порушення (підвищення ПРА, калікреїну та зниження активності ферментів – інгібіторів кінінів α_2 – МГ і кінінази II), що поглиблюються із приєднанням ожиріння і залежать від ступеня його вираженості.

Рейтинг впливу етіологічного чинника на вираженість процесів протеолізу мав наступний вигляд: ЛТХЕ > ХХ > ФР > МІХЕ.

Виявлені кореляційні залежності між показниками ККС та основними характеристиками захворювання вказують на помірний вплив віку хворих і

тривалості захворювання та значний вплив надмірної ваги на дисбаланс у ККС.

Для корекції виявлених порушень було розділено всіх хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням на 3 групи:

1 група (35 хворих) отримували загальноприйнятий лікувальний комплекс (ЗЛК), який включав базисну терапію: ферменти (панкреатин) різних дозувань за вимогою, спазмолітики (но-шпа, но-шпа форте), інгібітори протонної помпи (пантопразол, лансопразол) і/або прокінектик (мотиліум).

2 група (38 хворих) – отримували ЗЛК з додатковим включенням препарату Ліверія ІС (метадоксин) по 1 (0,5 г) таблетці 2 рази на добу за 15–30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців (ЗЛК+Л).

3 група (32 хворих) – отримували ЗЛК з додатковим включенням препарату Ліверія ІС (метадоксин) по 1 таблетці (0,5 г) 2 рази на добу за 15–30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців та курс багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації за методом М.Г. Ляпка, використовуючи аплікатор «Квадро» на ділянку попереково-крижового відділів хребта паравертебрально (БАТ V17-28, V47-53, T3-8), чергуючи з зоною передньої поверхні живота (БАТ RP14-16, J4-12, E21-28 , R13-19) тривалістю 20-25 хв. перед прийомом їжі за каскадним методом (процедури №10 щоденно – 14 днів перерва – процедури №10 – перерва 1 місяць – процедури №10) (ЗЛК+Л+А).

Було виявлено позитивну динаміку показників ЯЖ за шкалою SF-36 у всіх групах. Проте, ефективність лікування у групі хворих ЗЛК+М була вищою при порівнянні з групою, де проводились традиційне лікування. Найвища оптимізація показників ЯЖ спостерігалась у групі ЗЛК+М+АЛ. Це вказує на доцільність застосування запропонованої схеми лікування у таких хворих.

У результаті лікування у хворих груп ЗЛК+М та ЗЛК+М+АЛ спостерігали вираженішу позитивну динаміку по елімінації основних

клінічних синдромів (больовий, диспепсичний, астеноневротичний), ніж у хворих групи ЗЛК.

Особливо вираженою була динаміка больового синдрому: у групі ЗЛК – на 73,4 %, у групі ЗЛК+М – на 81,6 % та у групі ЗЛК+М+АЛ – 90,7 %. Прояви диспепсичного синдрому у групі ЗЛК знижувалися на – 64,4 %, у групі ЗЛК+М – на 65,8 % та у групі ЗЛК+М+АЛ – 78,0 %. У групі ЗЛК+М+АЛ спостерігалось на 59,9 % зменшення випадків астено-невротичного синдрому, тоді як у групі ЗЛК+М – на 71,0 % та у групі ЗЛК на – 78,0 %.

Це свідчить про вищу ефективність запропонованих лікувальних комплексів порівняно із традиційним лікуванням, а також на здатність ПБРА підсилювати дію метадоксину (Ліверія ІС).

Також відмітили достовірне покращення всіх показників ліпідного спектру крові у групах ЗЛК+М та ЗЛК+М+АЛ після проведеного лікування, що вказує на гіполіпідемічний ефект проведених лікувальних методів. У той час показники ліпідограми хворих, що отримували ЗЛК, змінювалися незначно і недостовірно.

Так, показник загального ХС у групі ЗЛК знизився на 1,9 %, тоді як у групі ЗЛК+М – на 14,0 % та у групі ЗЛК+М+АЛ на – 20,0 %. Аналогічна динаміка спостерігалась щодо рівня ТГ. У групі ЗЛК+М цей показник знизився на 19,0 % та у групі ЗЛК+М+АЛ на – 27,5 %.

Важливу увагу приділили значенню рівня антиатерогенного показника ЛПВЩ. Рівень даного показника підвищився у групі ЗЛК на 1,7 %, тоді як у групі ЗЛК+М – на 11,5 % та у групі ЗЛК+М+АЛ на – 14,7 %.

Отримані вище дані вказують на необхідність та доцільність включення до традиційної схеми лікування метадоксину (Ліверія ІС) та ПБРА.

При проведенні оцінки маркерів пошкодження ПЗ (амілаза крові і сечі) та печінки (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ) було виявлено достовірне покращення у всіх групах після проведеного лікування. Також відмітили, що показники

групи ЗЛК+М були достовірно вищими таких групи ЗЛК. Активність амілази сечі, ЛФ та ГГТ у групі ЗЛК+М+АЛ достовірно відрізнялися відповідно до таких групи ЗЛК+М.

Таким чином, лікувальний комплекс із включенням метадоксину (Ліверія ІС) та додатково підсилений БРПА сприяє корекції запального процесу, як у печінці так і у ПЗ.

При проведенні аналізу даних ТС до та після лікування було встановлено покращення білкового статусу за всіма показниками: соматичного пулу білка (ОМП) та вісцерального (гемоглобін, загальний білок).

Так, рівень гемоглобіну у групі ЗЛК зростав недостовірно всього на 1,0 %, що було достовірно нижче такого показника групи ЗЛК+М (6,3 %) та ЗЛК+М+АЛ (9,2 %). Слід зазначити, що показник групи ЗЛК+М+АЛ був достовірно вищим такого групи ЗЛК+М. Після проведеного лікування значно підвищився рівень загального білка у групі ЗЛК+М (8,1 %) та ЗЛК+М+АЛ (12,2 %) проти 2,5 % у групі ЗЛК.

Також достовірно покращувалися антропометричні показники: знижувався ОТ, ІМТ, ШЖСТ у групах ЗЛК+М та ЗЛК+М+АЛ відповідно до таких групи, де проводилося ЗЛК.

Отже, наведені вище результати вказують на позитивний ефект метадоксину на ТС у досліджуваних хворих, а кращі показники у групі, де прийом метадоксину доповнили ПБРА, доводять вищу ефективність даної комбінації препаратів щодо корекції трофологічної недостатності.

При аналізі основних параметрів АОС/ПОЛ було відмічено позитивні зміни у всіх групах після проведеного лікування, проте достовірно кращі показники спостерігали у групах ЗЛК+М та ЗЛК+М+АЛ.

Так, вміст МА у групі ЗЛК+М+АЛ знижувався на – 2,70 мкмоль/л (45,5 %), що було достовірно вищим такого групи ЗЛК+М – 1,68 мкмоль/л (29,2 %) та групи ЗЛК на 0,84 мкмоль/л (15,2 %).

Також підвищувалися активність ферментів СОД, каталази, SH-груп. Показник ЦП знижувався у всіх групах, що свідчить про зниження активності запального процесу. Достовірно вищі показники вітамінів-антиоксидантів (аскорбінової кислоти, ретинолу, токоферолу) у групі ЗЛК+М+АЛ порівняно з такою групою ЗЛК+М, що доводить високу ефективність ПБРА щодо корекції цих порушень.

Позитивні ефекти щодо нормалізації дисбалансу ПОЛ/АОС дозволили покращити стан пацієнтів з ХБП та супутнім ожирінням шляхом зниження токсичної дії основного показника ПОЛ – МА та підвищення активності ферментних та неферментних параметрів АОС.

Використання в комплексній терапії препарату метадоксин (Ліверія ІС) дозволило відчутніше знизити активність процесу ендогенної інтоксикації порівнюючи з такими показниками після стандартного лікування. Завдяки програмі, котра включала препарат метадоксин (Ліверія ІС) та сумісне призначення АЛ, вдалося досягнути максимальної корекції показників ендотоксикозу, практично до їх нормалізації.

Свідченням ефективності прийому запропонованого лікувального комплексу було зростання еластичності печінки та ПЗ.

У групі ЗЛК+М+АЛ показник жорсткості печінки знизився на 36,4 %, а у групі ЗЛК+М на 30,0 %, що було достовірно нижче такого показника групи пацієнтів, котрі приймали ЗЛК (5,4 %). Також покращився стан паренхіми ПЗ на 30,2 %; 21,9 % та 5,6 % у порядку згадування вищевказаних груп.

Це вказує на антифібротичний ефект обраної комбінації засобів.

Після проведеного лікування спостерігали позитивну динаміку щодо корекції активності протеолітичної системи. Показники ПРА, калікреїну, α_1 -ІІ у групі ЗЛК+М+АЛ знизились на 23,3 %; 36,1 %; 9,5 %, у групі ЗЛК+М на 10,2 %; 27,0 %; 8,1 % та на 2,5 %; 6,7 %; 3,5 % у групі ЗЛК.

Особливо вираженим був ефект ПБРА щодо підвищення активності ферментів інгібіторів-кінінів (α_2 -МГ, кініназа ІІ). Так, активність α_2 -МГ та кінінази ІІ зросли на 18,1 % і 19,0 % відповідно у групі ЗЛК+М+АЛ, що було

достовірно вище такої групи ЗЛК+М (13,0 %; 13,5 %) та групи ЗЛК (1,8 %; 4,0 %).

З вищенаведених даних та результатів лікування можемо сказати, що основні завдання дослідження виконані. Ми досягнули мети дисертаційної роботи – вивчили клінічні і патогенетичні аспекти ХБП та супутнього ожиріння, дослідили характер і глибину ЗСН ПЗ, проаналізували взаємозв'язки між показниками трофологічного статусу залежно від наявності ожиріння, вивчили показники якості життя, дослідили показники оксидантно-антиоксидантної системи, ендогенної інтоксикації, калікреїн-кінінової системи, дослідили щільність (жорсткість) печінки та ПЗ, а також було запропоновано і доведено доцільність використання диференційованих програм корекції виявлених порушень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і нове наукове вирішення завдання – підвищення ефективності лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням на основі оцінки основних клініко-патогенетичних аспектів і механізмів формування трофологічної недостатності, а також розробки диференційованих програм комплексного лікування із включенням препарату метадоксину та курсу багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації.

1. У хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням встановлено наявність більш глибокої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози порівняно з такими без ожиріння за рівнем фекальної α -еластази (на 27,8 %) і сумарним показником копрограми у балах (на 28,5 %), що ускладнило клінічний перебіг хронічного панкреатиту за кількістю пацієнтів з наявними основними клінічними синдромами (сумарно на 19,0 %). Екскреторна недостатність і вираженість клінічних синдромів посилювались із прогресуванням змін у гепато-біліарній системі за наступним трендом: малоінвазивна холецистектомія < функціональні розлади < некам'яний хронічний холецистит < лапаротомічна холецистектомія.

2. При супутньому ожирінні стан жорсткості печінки ($7,70 \pm 0,15$) кПа і підшлункової залози ($7,08 \pm 0,11$) кПа досягав стеатозу (за даними еластографії хвилі зсуву). Структурний стан підшлункової залози за рівнем жорсткості був співставимим і взаємозалежним від структурного стану печінки (сильний кореляційний зв'язок $r=0,879$, $p<0,05$) і зростав із збільшенням ступеня ожиріння і погіршенням патологічних змін в гепато-біліарній системі. Погіршення структурних змін підшлункової залози взаємопов'язана із зниженням її функціональної здатності за статистично

значимими кореляційними зв'язками між жорсткістю ПЗ та рівнем амілази і фекальної α -еластази ($r=0,720$, $r= - 0,754$ відповідно, $p<0,05$).

3. Наявність супутнього ожиріння у хворих на хронічний біліарний панкреатит асоціювалось з більш вираженими порушеннями трофологічного статусу (зниження обводу м'язів плеча на 10,0 %, гемоглобіну – на 9,4 %, загального білка – на 15,4 %) на тлі підвищеного індексу маси тіла на 23,6 % і шкірно-жирової складки над тріцепсом – на 27,1 % порівняно із хворими без ожиріння ($p<0,05$ для всіх показників). Рівень якості життя за шкалою SF-36 у хворих на хронічний біліарний панкреатит був достовірно нижчий (на 24,5 %) від такої групи з хронічним біліарним панкреатитом без супутнього ожиріння ($p<0,05$).

4. У хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням було констатовано достовірно вищу активність процесів пероксидного окиснення ліпідів (за вмістом малонового альдегіду на 29,9 %) і пригнічення показників антиоксидантної системи – (за активністю супероксиддисмутази – на 25,3 %, рівнем SH-груп – на 24,0 %, аскорбінової кислоти – на 32,8 %), більш виражену активацію системи протеолізу (за рівнем калікреїну – на 37,7 %) та ендотоксикозу (за рівнем еритроцитарного індексу – на 27,5 %) порівняно з хворими без ожиріння ($p<0,05$ для всіх показників). За впливом біліарного чинника на вираженість досліджуваних патологічних синдромів при хронічному біліарному панкреатиті із супутнім ожирінням було встановлено наступний рейтинг: лапаротомічна холецистектомія > некам'яний хронічний холецистит > функціональні розлади > малоінвазивна холецистектомія. Патологічні зміни у системах протеолізу, ендотоксикозу і пероксидного окиснення ліпідів зростали із збільшенням ступеня ожиріння, віку хворих, тривалості захворювання

5. Включення метадоксину до комплексної схеми корекції порушень у хворих на ХБП із супутнім ожирінням сприяло достовірному зниженню проявів основних клінічних синдромів (в середньому – на 72,8 %), підвищенню показників якості життя за шкалою SF-36 (в середньому – на

27,0 %), ліпідокоригуючому ефекту, що проявлявся у зниженні рівня ХС на 14,0 %, ТГ – на 19,0 % та підвищення рівня ЛПВЩ на 11,5 %; покращенню показників трофологічного статусу (показника обводу м'язів плеча – на 10,9 %, гемоглобіну – на 6,3 %, загального білка – на 8,1 %) і структурного стану печінки і підшлункової залози (зниження показника жорсткості відповідно на 30,0 % і 21,9 %) ($p < 0,05$ для всіх показників). Підвищення ефективності лікувального комплексу із включенням метадоксину доведено достовірно позитивною корекцією дисбалансу пероксидного окиснення ліпідів-антиоксидантної системи, протеолітичних процесів і ендотоксикозу.

6. Доведено ефективність застосування додаткового курсу багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації у хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням на основі статистично значимого зниження основних клінічних синдромів (в середньому – на 84,3 %), підвищення показників якості життя за шкалою SF-36 (в середньому – на 29,8 %), показників трофологічного статусу (сумарно на 10,0 %), покращення структури печінки і підшлункової залози на 36,4 % і 30,2 % відповідно ($p < 0,05$ для всіх показників), а також зниження ендогенної інтоксикації, протеолітичної активності інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, зростання активності антиоксидантної системи.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для скринінгу структурного стану підшлункової залози і з метою економічної доступності індивідуально у кожного хворого розроблено і рекомендовано для використання математичні формули прогнозування кількісного значення жорсткості ПЗ на основі врахування клініко-анамнестичних та лабораторних параметрів – віку хворих, тривалості захворювання, рівнів амілази, фекальної α -еластази або сумарного показника копрограми у балах.

2. Запропоновано для оцінки функціональної спроможності ПЗ використовувати сумарний показник копрограми у балах. Оцінку проводити за наступними ознаками: оформленість калу, присутність м'язових волокон, нейтральних жирів, жирних кислот, мил, перетравленої та неперетравленої клітковини, іододефіцитних бактерій, слизу, лейкоцитів та еритроцитів. Всі вищеперераховані показники оцінювати в 1 бал при їх наявності в незначній кількості, а при збільшеній кількості – у 2 бали. Градація важкості: 0-9 балів – помірна зовнішньосекреторна недостатність, 10-18 балів – середнього ступеня, 19-28 бали – виражена екзокринна недостатність.

3. Доцільним є включення препарату метадоксину по 1 (0,5 г) таблетці 2 рази на добу за 15-30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців у складі комплексного лікування пацієнтів з хронічним біліарним панкреатитом із супутнім ожирінням.

4. Для підсилення ефективності корекції супутнього ожиріння у хворих на ХБП рекомендовано додаткове включення до вищезапропонованої лікувальної програми курсу багатоголчастої поверхневої різнометалевої аплікації (аплікатор «Квадро» М.Г. Ляпка) на ділянку поперекового і крижового відділів хребта паравертебрально (БАТ V17-28, V47-53, T3-8), чергуючи з зоною передньої поверхні живота (БАТ RP14-16, J4-12, E21-28, R13-19) тривалістю 20-25 хв. перед прийомом їжі за каскадним методом (процедури № 10 щоденно – 14 днів перерва – процедури № 10 – перерва один місяць – процедури № 10).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабак О. Я., Лапшина К. А., Черняк А. М. Комплексне лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: досвід застосування гепатопротекторів. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 4. С. 85–94.
2. Бабінець Л. С., Дроняк Ю. В., Мельник Н. А. Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит із супутнім аскаридозом : пат. № 131248 Україна, МПК А61К 31/00, А61К 31/7016, А61К 31/717, С07G 1/00, А61P 1/18, А61P 33/10. № u201807286 ; заявл. 27.06.2018 ; опубл. 10.01.2019. Бюл. № 1.
3. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Актуальні аспекти формування хронічного біліарного панкреатиту. *Вестник клуба панкреатологов*. 2015. № 4 (29). С. 46–50.
4. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Дисбаланс калікреїн-кінінової системи при хронічному панкреатиті у поєднанні з ожирінням і результати його комплексної корекції. *Гастроентерологія*. 2017. № 4 (51). С. 246–248.
5. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Еластографічні параметри печінки у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні зі стеатогепатозом. *Сучасні аспекти діагностики, лікування і реабілітації захворювань внутрішніх органів* : міжбласна наук.-практ. конф., 23-24 жовтня 2014 р. Тернопіль, 2014. С. 12–13.
6. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Клініко-патогенетичні паралелі хронічного панкреатиту біліарного генезу та ожиріння. *Гастроентерологія*. 2016. № 1 (59). С. 86–92.
7. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Медикаментозна корекція показників абдомінального ожиріння у хворих на хронічний панкреатит ожирінням. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2019. № 2 (38). С. 187–189.

8. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Оптимізація лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням. *Здоров'я України*. 2016. № 1. С. 2–3.

9. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Оцінювання параметрів еластографії підшлункової залози і печінки при коморбідності хронічного біліарного панкреатиту та ожиріння. *Семейная медицина*. 2019. № 2 (82). С. 123–125.

10. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Показники трофологічного статусу при хронічному біліарному панкреатиті. *Жіноче здоров'я : імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : матеріали Всеукр. міждисциплінарн. наук.-практ. конф., 1-2 березня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 7.

11. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Порівняльна характеристика перебігу хронічного панкреатиту біліарного генезу у різних групах хворих. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової наук. практ. конф., 17 червня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 5–6.

12. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Спосіб корекції трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу у поєднанні з ожирінням : інформаційний лист. Київ : Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2017. 4 с.

13. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Спосіб лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням : пат. № 104159 Україна, МПК А61М 31/00. № u201507750 ; заявл. 03.08.15 ; опубл. 12.01.16, Бюл. № 1.

14. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Хронічний біліарний панкреатит: етіологічні аспекти, патогенетичні механізми. *Здоров'я України*. 2015. № 3 (37). С. 42–46.

15. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Грималюк Н. В. Ефективність включення препарату Ліверія ІС до комплексної терапії хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням. *Медицина XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 26 листопада 2015 р. Харків, 2015. С. 36.

16. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Криськів О. І. Стан показників калікреїн-кінінової системи хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Тернопіль, 2016. С. 105.*

17. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Марків Н. В. Ефективність багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації у лікуванні хронічного біліарного панкреатиту в поєднанні з ожирінням. *Методи рефлексотерапії в медичній реабілітації дорослих та дітей* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 15-16 жовтня 2015 р. Київ, 2015. С. 33–34.

18. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Назарчук Н. В. Порівняльна оцінка різних груп хворих на хронічний біліарний панкреатит. *Коморбідні стани в практиці лікаря-інтерніста* : матеріали наук.-практ. конф., 5 березня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 4–5.

19. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Складанюк Л. І. Скринінг структурного стану підшлункової залози у хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням. *Здоров'я українців в руках сімейного лікаря* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 8-9 грудня 2016 р. Київ, 2016. С. 12–13.

20. Бабінець Л. С., Коцаба Ю. Я., Галабіцька І. М. Вплив зовнішньо секреторної функції підшлункової залози та інших параметрів на трофологічний статус пацієнтів із хронічним панкреатитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019. № 1. С. 14–16.*

21. Бабінець Л. С., Маєвська Т. Г., Галабіцька І. М. Спосіб лікування хворих на остеоартроз із супутнім хронічним панкреатитом : пат. № 127204 Україна, МПК А61К 31/726, А61Р 19/00. № 127204 ; заявл. 30.01.2018 ; опубл. 25.07.2018. Бюл. № 14.

22. Бабінець Л. С., Медвідь І. І. Спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним панкреатитом : пат. № 114940 Україна, МПК А61К 31/00, А61Н 39/00, А61Р 1/18, А61Р 9/12, А61Р 17/18, А61Р 25/22. № u 201610438; заявл. 13.10.2016; опубл. 27.03.2017. Бюл. № 6.

23. Бабінець Л. С., Мельник Н. А. Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит в поєднання із стабільною ішемічною хворобою серця : пат. № 113665 Україна, МПК А61К45/00, А61Р1/18. № u 201607888 ; заявл. 18.07.2016; опубл. 10.02.2017. Бюл. № 11.

24. Бабінець Л. С., Мігенько Л. М., Мігенько Б. О. Хронічний панкреатит: дисліпідні та інші трофологічні розлади, шляхи корекції : монографія. Тернопіль, 2018. 135 с.

25. Бабінець Л. С., Назарчук Н. В. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного генезу після холецистектомії. *Вестник клуба панкреатологов*. 2014. № 3 (24). С. 4–8.

26. Бабінець Л. С., Назарчук Н. В., Кицай К. Ю. Структурний стан підшлункової залози та параметри копрограми в оцінці хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії. *Лікарська справа*. 2014. № 11. С. 82–84.

27. Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит : пат. № 103304 Україна, МПК А61К 31/00, А61К. № u201505790 ; заявл. 12.06.15 ; опубл. 10.12.15, Бюл. № 23.

28. Багненко С. Ф., Курыгин А. А. Хронический панкреатит. Санкт-Петербург : “Питер”, 2000 р. 402 с.

29. Беляєва Н. В. Оптимізація діагностики і лікування хронічного біліарного панкреатиту у хворих з ожирінням : автореферат дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук. : 14.01.02. Луганськ, 2011. 27 с.

30. Бондаренко О. О. Показники мікрогемодинаміки у хворих на хронічний панкреатит на тлі ожиріння та інсулінорезистентності. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2014. Вип. 3. С. 193–201.

31. Бондаренко О. О., Сорочка М. І. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції – від повного заперечення до всесвітнього визнання проблеми. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3. С. 13–19.

32. Визначення активності запального процесу в підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті / Б. Ф. Шевченко, О. М. Бабій, О. М. Татарчук,

В. Є. Кудрявцева. *Клінічна хірургія*. 2014. № 7. С. 10–13.

33. Влияние ожирения на состояние паренхимы печени и поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / К. Ю. Кыцай, Л. С. Бабинец, И. А. Боровик, Л.И. Складанюк, Т.В. Войцеховская. *Актуальные проблемы современной медицины* : материалы 71 науч.-практ. конф., 18-19 мая 2017 г. Самарканд, 2017. С. 166.

34. Глушко Л. В., Романуха В. В. Методи корекції метаболічних порушень у хворих на хронічний панкреатит при його поєднанні з метаболічним синдромом. *Буковинський медичний вісник*. 2011. Т. 15, № 3 (59). С. 18–21.

35. Гриневич В. Б., Майстренко Н. А. Проблема хронического панкреатита с позиции терапевта и хирурга. *Медицинский академический журнал*. 2012. Т. 12, № 2. С. 35–53.

36. Губергриц Н. Б. Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по купированию абдоминального болевого синдрома при хроническом панкреатите. *Вестник Клуба панкреатологов*. 2014. № 3, Прилож. 1. С. 12–28.

37. Губергриц Н. Б., Фоменко П. Г., Голубова О. А. Патогенетические подходы к лечению сочетания хронического гепатита и хронического панкреатита токсической этиологии. *Вестник клуба панкреатологов*. 2015. № 3 (28). С. 44–59.

38. Губергриц Н. Б., Христинич Т. М., Бондаренко О. А. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы. Донецк : Лебедь, 2013. 234 с.

39. Губергриц Н. Б., Христинич Т. Н. Клиническая панкреатология. Донецк : «Лебедь», 2000. 416 с.

40. Доказательная панкреатология 2018 (обзор результатов исследований по заболеваниям и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы) / Н. Б. Губергриц и др. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2 (43). С. 4–14.

41. Дынник О. Б., Линская А. В., Кобыляк Н. Н. Сдвиговолновая эластография и эластометрия паренхимы печени: Метод. аспекты. *Променева діагностика, променева терапія*. 2014. С. 73–82.
42. Зв'ягинцева Т. Д., Шаргород И. И. Дисфункция сфинктера Одди и хронический панкреатит. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 3. С. 75–82.
43. Зв'ягинцева Т. Д., Шаргород И. И. ПХЕС: дисфункция сфинктера Одди. *Ліки України*. 2012. № 2 (148). С. 100–106.
44. Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Соколова И. А. Хронический панкреатит, стеатоз поджелудочной железы и стеатопанкреатит. М. : ЛитТерра, 2014. 240 с.
45. Ильченко А. А. Билиарный панкреатит. *Русский медицинский журнал*. 2012. № 15. С. 803–807.
46. К вопросу о стессовом панкреатите / Н. Б. Губергриц, А. Д. Зубов, П. Г. Фоменко, А. Е. Клочков. *Вестник Клуба панкреатологов*. 2015. № 1. С. 22–25.
47. Казюлин А. Н., Кучерявий Ю. А. Хронический билиарнозависимый панкреатит Учебно-методическое пособие. М. : ГОУ ВУНМЦ МзирС РФ, 2005. 72 с.
48. Казюлин А. Н., Кучерявий Ю. А., Сорокин В. В. Современный взгляд на проблему рационального питания при хроническом панкреатите. *Актуальные вопросы клинической транспортной медицины*. 2003. № 11. С. 330–341.
49. Кицай К. Ю. Динаміка показників абдомінального ожиріння у хворих на хронічний панкреатит під впливом лікування. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 33–34.
50. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Аналіз параметрів еластографії хвилі зсуву підшлункової залози при хронічному панкреатиті і супутньому ожирінні. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., 13 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 15.

51. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Ефективність застосування метадоксину для корекції абдомінального ожиріння у хворих на хронічний панкреатит. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії* : матеріали Всеукр. міждисциплінарн. наук.-практ. конф., 26-27 вересня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 27–28.

52. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Порівняльна оцінка якості життя різних груп хворих на хронічний біліарний панкреатит. Матеріали XIX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 27-29 квітня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 29.

53. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Раціональне ведення хронічного панкреатиту у пацієнта з раком підшлункової залози. *Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку* : зб. тез. Харків, 2019. С. 43–44.

54. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С., Грималюк Н. В. Динаміка показників ендогенної інтоксикації при лікуванні хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням. *Університетська клініка: захворювання гепато-біліарної системи з позицій поліпрофільного підходу* : матеріали щорічної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 січня 2016 р. Харків, 2016. С. 50.

55. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С., Дроняк Ю. В. Спосіб оцінки зовнішньо секреторної недостатності підшлункової залози : пат. № 133394 Україна, МПК А61М 31/00. № u201808835 ; заявл. 20.08.18 ; опубл. 10.04.19, Бюл. № 7/2019.

56. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С., Мігенько Б. О. Хронічний панкреатит після холецистектомії: особливості лікувальної тактики. *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 4 (33). С. 28–32

57. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Динаміка показників оксидантно-антиоксидантної системи при лікуванні хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням. *Університетська клініка: захворювання гепато-біліарної системи з позицій поліпрофільного підходу* : матеріали

щорічної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 січня 2016 р. Харків, 2016. С. 49.

58. Колесникова О. В. Диагностика и лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Американского колледжа гастроэнтерологии и Американской гастроэнтерологической ассоциации (2012). *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 3. С. 89–104.

59. Колесникова О. В. Клинические дилеммы неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 3. С. 30–38.

60. Корекція дисліпідних порушень у хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням / К. Ю. Кицай, Л. С. Бабінець, І. О. Боровик, Л. І. Складанюк, Т. В. Войцехівська. Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря: матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф., 16-17 березня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 48–49.

61. Кореляції між трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного генезу / Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба, К. Ю. Кицай, І. М. Галабіцька. *Вестник клуба панкреатологов*. 2017. № 1 (33). С. 38–40.

62. Кучерявый Ю. А. Особенности микронутриентного статуса пациентов с хроническим панкреатитом. *Фарматека*. 2015. № 2. С. 31–38.

63. Ляпко Н. Г. Устройства аппликационные Ляпко : методические рекомендации. Киев : ООО «Ляпко», 2012. 92 с.

64. Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н. Актуальные аспекты патогенетической фармакотерапии хронического билиарнозависимого панкреатита. *Гастроентерологія*. 2012. № 4. С. 12–16.

65. Маев И. В., Кучерявий Ю. А., Андреев Д. Н. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016. № 2. С. 81–89.

66. Мачерет Е. Л., Самосюк И. З. Руководство по рефлексотерапии. К. : Вища школа, 1986. 301 с.
67. Месснер Й. Лечение панкреатическими ферментами. *Фарматека*. 2015. № 2. С. 83–88.
68. Місце інгібіторів протонної помпи у лікування хронічного панкреатиту. Огляд та власні спостереження / Н. Б. Губергриц та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 4. С. 85–94.
69. Наказ МОЗ України від 10.09.2014 № 638. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічний панкреатит. К., 2014. 34 с.
70. Новости Европейской гастронедели / Н. В. Харченко и др. *Здоров'я України*. 2016. № 1. С. 12–13.
71. Новости Европейской панкреатологии (по материалам 50-й встрече Европейского Клуба Панкреатологов) / Н. Б. Губергриц и др. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 4 (41). С. 4–15.
72. Новости Европейской панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Комитета рака поджелудочной железы Китайской противораковой Ассоциации, Китай, Шанхай, 27-29 августа 2015 г.) / Н. Б. Губергриц и др. *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 1. С. 5–15.
73. Нутригенетична характеристика хворих з неалкогольною жирною хворобою печінки на тлі метаболічного синдрому / Г. Д. Фадєєнко та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 6. С. 7–13.
74. Особливості патогенезу та лікування ерозивно-виразкових уражень гастро-дуоденальної зони у хворих на хронічний панкреатит / Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, Н. В. Беляєва, А. С. Панчішко. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 1 (81). С. 55–65.
75. Охлобистин А. В. Антисекреторные препараты в лечении больных хроническим панкреатитом. *Клинические перспективы гастроентерологи, гепатологии*. 2014. № 3. С. 13–20.

76. Оцінка діагностичної ефективності еластографії хвилі зсуву у хворих на ЦД 2 типу з неалкогольним стеатогепатозом / П. М. Боднар О. Б. Динник, Г. П. Михальчишин, Н. М. Кобиляк. *Ендокринологія*. 2012. Т. 17, № 3. С. 38–46.

77. Оцінка показників еластографії печінки у хворих на хронічний панкреатит на тлі стеатогепатозу / Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай, І. О. Боровик, Н. В. Грималюк. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали наук. практ. конф., 21 травня 2014 р. Тернопіль, 2014*. С. 6–7.

78. Пасієшвілі Л. М., В'юн Т. І. Поліморфізм гена лактази та перебіг хронічного панкреатиту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 1. С. 22–26.

79. Пасієшвілі Л. М., Железнякова Н. М., Пасієшвілі Т. М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу. *Сучасна гастроентерологія*. 2008. № 6 (44). С. 6–9.

80. Пасієшвілі Л. М., Железнякова Н. М., Пасієшвілі Т. М. Ожиріння як соціальна проблема. Клініко-патогенетичні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на бронхіальну астму та ожиріння. *Гастроентерологія*. 2015. № 4 (58). С. 47-52.

81. Патогенетичні аспекти порушень ліпідного обміну при хронічному панкреатиті, підходи до їх корекції / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, К. Ю. Кицай, Б.О. Мігенько, О.С. Квасніцька / *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 1 (30). С. 16–19.

82. Патология органов пищеварения при ожирение (обзор) / Е. В. Анисимова и др. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011. Vol.7, № 4. P. 851–856.

83. Петухов В. А., Магомедов М. С. Липидний дистресс-синдром Савельева: 20 лет спустя. *Поликлиника № 2*. 2007. С. 90–94.

84. Пиманов С. И. Стеатоз поджелудочной железы – «белое пятно» панкреатологии. *Медицинский сонет*. 2014. № 11. С. 22–26.

85. Попова И. Р. Распространенность заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012. № 5. С. 24–29.

86. Просоленко К. А. Курация пациентов с хроническим панкреатитом согласно последним украинским стандартам. *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 2. С. 5–12.

87. Радченко О. М., Радченко Л. М. Підшлункова залоза та метаболічний синдром. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 5 (73). С. 21–26.

88. Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц и др. *Вестник клуба панкреатологов*. 2014. № 3, Прилож. 1. С. 4–11.

89. Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции панкреатической секреции / Г. Г. Ваванина и др. *Consilium medicum. Гастроентерологія*. 2014. № 8. С. 83–85.

90. Романуха В. В. Клініко-патогенетичні особливості поєданого хронічного панкреатиту з метаболічним синдромом. *Галицький лікарський вісник*. 2012. Т. 16, № 4. С. 133–137.

91. Русин В. І., Сірчак Є. С., Курчак Н. Ю. Спосіб визначення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих із хронічним панкреатитом після холецистектомії : пат. № 123169 Україна, МПК G01N 33/497, G01N 33/60, G01N 21/00. № и 2017 09559 ; заявл. 29.09.2017 ; опубл. 12.02.2018. Бюл. № 3.

92. Самарин А. Г., Бабочкин А. Б. Применение эластографии сдвиговой волны в комплексной диагностике хронического панкреатита. *Променева діагностика і променева терапія*. 2013. № 3–4. С. 49–53.

93. Селезнева Е. Я. Коррекция функционального билиарного расстройства – реальная профилактика холелитиаза. *Фарматека*. 2019. № 2. С. 93–96.

94. Сереброва С. Ю. Хронический панкреатит: современный подход к диагностике и лечению. *Русский медицинский журнал*. 2008. № 1. С. 30–35.
95. Сірчак Є. С., Опалених С. М. Порушення ліпідного обміну у хворих на хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. № 1. С. 59–63.
96. Скрипник І. М., Харченко Н. В. VI з'їзд Української гастроентерологічної асоціації. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 5. С. 7–12.
97. Скуя Н. А. Заболевания поджелудочной железы. М. : Медицина, 1986. 240 с.
98. Соловьева Г. А. Диагноз хронического панкреатита: истинные критерии. *Мистецтво лікування*. 2015. № 5–6. С. 54–56.
99. Соломенцева Т. А. Рекомендації Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації з діагностики та лікування хронічного панкреатиту. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 3. С. 78–93.
100. Стан соматичного пулу білка як маркер трофологічного статусу при хронічному панкреатиті у поєднанні з ожирінням / Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай, Г. М. Сасик, Н. В. Грималюк. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2018. № 2 (34). С. 235–237.
101. Степанов Ю. М. Хвороби органів травлення та гастроентерологічна допомога населенню України: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення. *Здоров'я України*. 2014. № 3. С. 10–11.
102. Степанов Ю. М., Гравировская Н. Г. Первые итоги применения сдвиговолновой транзиторной эластометрии в определении состояния паренхимы поджелудочной железы. *Гастроэнтерология*. 2015. № 3 (57). С. 53–58.
103. Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Лук'яненко О. Ю. Стеатоз підшлункової залози у дітей. Частина 2. Фактори ризику. Можливості діагностики та лікування. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51, № 2. С. 144–151.

104. Степанов Ю. М., Заїченко Н. Г. Хронічний панкреатит: біліарний механізм, чинники та перебіг. *Запорозький медичний журнал*. 2012. № 1 (70). С. 46–50.

105. Структурні та клініко-лабораторні особливості хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу / Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай, І. О. Боровик, С. С. Рябоконт. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали наук. практ. конф. з участю міжнар. спеціалістів, 17 червня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 141.

106. Сучасні лікування класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії / за ред. Ю. М. Мостового. 24-е вид., змінене та доповнене. Київ, 2018. 792 с.

107. Ультразвукова еластографія: теорія і практика створення навчального тренажера / О. Б. Динник, М. М. Жайворонок, Н. М. Кобиляк, М. С. Харченко. *Променева діагностика, променева терапія*. 2014. № 3. С. 42–53.

108. Устінов О. В. Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги пацієнтам із хронічним панкреатитом. *Український медичний часопис*. 2014. № 6 (104). С. 154–159.

109. Фадєєнко Г. Д., Грідньов О. Е. Ефективність та безпечність препарату адаметіоніну в корекції функції печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом. Результати відкритого порівняльного постмаркетингового дослідження. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 1. С. 7–15.

110. Фадєєнко Г. Д., Колеснікова О. В., Соломенцева Т. А. Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатиту. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 1. С. 53–60.

111. Федів О. І., Ферфецька К. В. Показники адипонектину та лептину у хворих на хронічний панкреатит. *Вестник клубу панкреатологов*. 2015. № 1. С. 26–28.

112. Федів О. І., Ферфецька К. В. Хронічний панкреатит і адипокіні: патогенетичні зв'язки, вплив на запалення та інсулінорезистентність. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 1. С. 43–47.
113. Ферфецька К. В. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту поєданого з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 1 (77). С. 170–172.
114. Харченко Н. В. Хронічні захворювання печінки: гепатопротекторна фармакотерапія в умовах реальної клінічної практики. *Лікарські засоби*. 2016. № 6 (92). С.70–75.
115. Харченко Н. В., Харченко В. В., Скрипник І. М. Новості гепатології 2017. *Здоров'я України*. 2017. № 13–14. С. 50–53.
116. Холецистектомия и сфинктер Одди: как достигнуть консенсуса? / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, О. А. Голубова, П. Г. Фоменко. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 1. С. 55–65.
117. Христич Т. М. Хронічний панкреатит: що в імені твоєму. Чернівці : Книги-XXI, 2013. 320 с.
118. Христич Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О. Спосіб корекції метаболічних порушень у хворих на хронічний панкреатит у коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень : пат. № 132990 Україна, МПК А61К 31/00, А61К 36/00. № 132990 ; заявл. 8.08.2018 ; опубл. 25.03.2019. Бюл. № 6.
119. Христич Т. Н. Хронічний панкреатит у геріатричних хворих: особливості клінічного перебігу, стану пероксидації ліпідів та антиоксидантної системи. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 42–44.
120. Христич Т. Н., Гонцарюк Д. А. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3. С. 20–28.
121. Христич Т. Н., Гонцарюк Д. А. Течение хронического панкреатита при других заболеваниях органов пищеварения. *Лікарська справа*. 2015. № 3–4. С. 87–93.

122. Христич Т. Н., Гонцарюк Д. А. Хронический панкреатит: дифференциальная диагностика боли с учетом синдромного подхода. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 4 (41). С. 20–25.

123. Христич Т. Н., Гонцарюк Д. А. Хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з метаболічним синдромом. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2 (43). С. 15–19.

124. Христич Т. Н., Федив А. И., Гонцарюк Д. А. Хронический панкреатит: о некоторых современных положениях, указанных в классификациях последних лет. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 3 (44). С. 42–49.

125. Хронический панкреатит: работа над ошибками / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Ключко, П. Г. Фоменко. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3 (83). С. 97–104.

126. Хронический панкреатит: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А. А. Шалимов и др. К. : Здоров'я, 2000. 254 с.

127. Хухліна О. С., Смандич В. С. Вплив L-карнітину на прояви ліпідного дистрес-синдрому в комплексному лікуванні хронічного панкреатиту у хворих на ожиріння. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. № 4. С. 16–17.

128. Хухліна О. С., Смандич В. С. Стан інсулінорезистентності, інтенсивність ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний панкреатит на тлі ожиріння в динаміці лікування L-карнітином і L-глутатіоном. *Запорозький медичинський журнал*. 2016. № 6. С. 44–50.

129. Хухліна О. С., Смандич В. С., Антонів А. А. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит, коморбідний з остеоартрозом та ожирінням, щодо корекції розладів протеїназо-інгібіторної системи та обміну компонентів сполучної тканини. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т. 16, № 4. С. 88–96.

130. Хухліна О. С., Смандич В. С., Антонів А. А., Дудка І. В., Мандрик О. Є. Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит за

коморбідного перебігу з остеоартрозом та ожирінням : пат. № 122242 Україна, МПК А61К31/00, А61К31/00, А61Р1/18, А61Р3/00. № u 201707677 ; заявл. 20.07.2017 ; опубл. 26.12.2017. Бюл. № 24.

131. Хухліна О. С., Урсул О. О., Смандич В. С. Порівняння ефективності плазмаферезу та комплексної прооксидантної терапії у хворих із поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. *Буковинський медичний вісник*. 2014. Т. 18, № 4. С. 164–168.

132. Хухліна О.С. Деякі гастроентерологічні прояви метаболічного синдрому / О.С. Хухліна, Л.В. Каньовська та ін. // *Новости медицини и фармации*. 2013. С. 4–8.

133. Шеховцова Ю. А. Особенности клинических проявлений хронического панкреатита у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 5 (79). С. 81–86.

134. Щербинина М. Б., Майкова Т. В., Семашко А. В. Диагностический потенциал Real-Time эластографии при заболеваниях поджелудочной железы различного генеза. *Вестник клуба панкреатологов*. 2014. № 3 (24). С. 29–33.

135. Якубовська І. В. Особливості етіопатогенезу, клініки, діагностики холестерозу жовчного міхура. *Фітотерапія*. 2013. № 3. С. 33–36.

136. Acharya C., Navina S., Singh V. P. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14, № 5. P. 403–408.

137. Acousting radiation force impulse share wave elastography (ARFI) of acute and chronic pancreatitis and pancreatic tumor / R. S. Goertz et al. *European Journal of Radiology*. 2016. Vol. 85, № 12. P. 2211–2216.

138. Afghani E., Sinha A., Singh V. K. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutrition in Clinical Practice*. 2014. Vol. 29, № 3. P. 295–311.

139. Alcoholic disease: liver and beyond / A. Rocco et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, № 40. P. 14652–14659.

140. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis / J. D. Machado et al. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, № 1. P. 39–45.
141. Appropriate Body Mass Index and Waist-hip Ratio Cutoff Points for Overweight and Obesity in Adults of Northeast China / Q. Yu et al. *Iran Journal of Public Health*. 2017. Vol. 46, № 8. P. 1038–1045.
142. Asian consensus on the relationship between obesity and gastrointestinal and liver diseases / J. C. Koh et al. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016. Vol. 31. P. 1405–1413.
143. Babinets L. S., Halabitska I. M., Kytsai K. Yu. Patogenetic substantiation of trofologic impact of complex therapy of chronic pancreatitis. *Journal of Health Sciences*. 2014. № 4 (16). P. 272–275.
144. Babinets L. S., Kytsai K. Yu. Clinical and paraclinical assessment of biliary genesis chronic pancreatitis. *Вопросы современной медицинской науки : материалы научной конф. студентов-медиков с междунар. участием, 3-4 апреля 2015 г. Самарканд, 2015. С. 131–132.*
145. Babinets L. S., Kytsai K. Yu. Structural condition of pancreas and liver in patients suffering from chronic biliary pancreatitis combined with obesity. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2017. № 2 (30). С. 108–110.
146. Babinets L. S., Kytsai K. Yu. Stool test parameters and pancreas structural condition among patients with chronic pancreatitis after cholecystectomy. *Sanatate publica, economie si management in medicina*. 2015. № 4 (61). С. 129–131.
147. Byelyayeva N. V. Treatment of chronic biliary pancreatitis in patients with obesity. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, № 1. P. S6–S4.
148. Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: statements on diagnosis and nutritional, medical, and surgical treatment / M. Delhaye et al. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2014. Vol. 77, № 1. P. 47–65.
149. Berry A. J. Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency. *Nutrition in Clinical Practice*. 2014. Vol. 29, № 3. P. 312–321.

150. Capurso G., Archibugi L., Pasquali P. Prevalence of chronic pancreatitis: Results of a primary care physician-based on population study. *Digestive and Liver Diseases*. 2017. Vol. 49, № 5. P. 457–578.
151. Chauhan S., Forsmark C. E. Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010. Vol. 24, № 3. P. 323–335.
152. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features / T. Muniraj, H. R. Aslanian, J. Farrell, P. A. Jamidar. *Disease –A–Month*. 2014. Vol. 60, № 12. P. 530–550.
153. Chronic pancreatitis with benign biliary obstruction: management issues / S. S. Saluja et al. *World Journal of Surgery*. 2014. Vol. 38, № 9. P. 2455–2459.
154. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis / J. Kirkegard et al. *American Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 112, № 9. P. 1366–1372.
155. Clinical profile, etiology, and treatment of chronic pancreatitis in North American women: analysis of a large multicenter cohort / J. Romagnuolo et al. *Pancreas*. 2016. Vol. 45, № 5. P. 625–638.
156. Clube Portugues do Pancreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Etiology, Natural History, and Diagnosis (Part 1) / E. Rodrigues et al. *Portugese Journal of Gastroenterology*. 2019. № 26. P. 346–355.
157. Coulier B. Pancreatic Lipomatosis: An Extensive Pictorial Review. *Journal of Belgian Society of Radiology*. 2016. Vol. 100, № 1. P. 1–20.
158. Cruz-Monserrate Z., Conwell D. L., Krishna S. G. The Impact of Obesity on Gallstone Disease, Acute Pancreatitis, and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2016. Vol. 45, № 4. P. 625–637.
159. Current options for the diagnosis of chronic pancreatitis / K. C. Sze, R. C. Pirola, M. V. Apte, J. S. Wilson. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2014. Vol. 14, № 2. P. 199–215.

160. De-Las-Heras-Castaño G. The study of chronic pancreatitis epidemiology – the big challenge. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2014. Vol. 106, № 4. P. 237–238.
161. Demographic characteristics of chronic pancreatitis patients in the era of endosonography : experience of a single tertiary referral center in Turkey / G. Şişman et al. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 27, № 3. P. 284–289.
162. Diagnosis of autoimmune pancreatitis / H. Matsubayashi et al. *World Journal Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, № 44. P. 16559–16569.
163. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in primary care: consensus guidance of a Canadian expert panel / P. Durie et al. 2017. URL: <http://guide.medlive.cn>.
164. DiMagno E. P., DiMagno M. J. Chronic pancreatitis: landmark papers, management decisions, and future. *Pancreas*. 2016. Vol. 45, № 5. P. 641–650.
165. Domínguez-Muñoz J. E., Phillips M. Nutritional therapy in chronic pancreatitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2018. Vol. 47, № 1. P. 95–106.
166. EUS elastography to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis / J. E. Dominguez-Muñoz et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014. Vol. 81, № 1. P. 136–142.
167. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng et al. *Lancet*. 2014. Vol. 384, № 9945. P. 766–781.
168. Gupte A. R., Forsmar C. E. Chronic pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2014. Vol. 30, № 5. P. 500–505.
169. Hammer H. F. An update on pancreatic pathophysiology (do we have to rewrite pancreatic pathophysiology?). *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2014. Vol. 164, № 3–4. P. 57–62.

170. Iglesias-Garcia J. New steps of elastography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2016. Vol. 108, № 6. P. 136–142.
171. Imm N. Gallstones and Cholecystitis. 2016. URL: <https://patient.info/doctor/gallstones-and-cholecystitis>.
172. Impact of Obesity on Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis / A. Uc et al. *Pancreas*. 2018. Vol. 47, № 8. P. 967–973.
173. Improvement of the Complex Medical Treatment for the Patients with Chronic Biliary Pancreatitis / L. Babinets, K. Kytsai, Yu. Kotsaba, I. Halabitska, N. Melnyk, I. Semenova, O. Zemlyak. *Wiedomosti Lekarskie*. 2017. № 2 (1). P. 213–216.
174. Inflammation, Autophagy, and Obesity: Common Features in the Pathogenesis of Pancreatitis and Pancreatic Cancer / I. Gukovsky et al. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144, № 6. P. 199–209.
175. Kawada N., Tanaka S. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22, № 14. P. 3712–3724.
176. Kucheryavyy Yu. A., Andreev D. N. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Journal of Nutritional Therapeutics*. 2014. Vol. 3, No. 3. P. 122–132.
177. Lohr J. M., Oliver M. R., Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterology Journal*. 2013. Vol. 1, № 2. P. 79–83.
178. Lohr J. M. Exocrine pancreatic insufficiency. Bremen : UNI-MED, 2007. 71 p.
179. Löhr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol Journal*. 2017. Vol. 5, № 2. P. 153–199.

180. Management of Alcohol Dependence in Patients with Liver Disease / G. Addolorato et al. *CNS Drugs*. 2013. Vol. 27, № 4. P. 287–299.

181. Metabolic syndrome, insulin resistance, circadian disruption, antioxidants and pancreatic carcinoma: an overview / A. Giudice et al. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2014. Vol. 23, № 1. P. 73–77.

182. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: implications for design of future outcome trials / S. S. Olesen et al. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14, № 6. P. 497–502.

183. Pancreatic enzyme supplements are not effective for relieving abdominal pain in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials / M. Yaghoobi et al. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016. Vol. 4, № 1. P. 170–179.

184. Pancreatic pain / H. Nechutova et al. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2014. Vol. 164, № 3–4. P. 63–72.

185. Potential use of point shear wave elastography for the pancreas: a single center prospective study / N. Kavada et al. *European Journal of Radiology*. 2014. Vol. 83, № 4. P. 620–624.

186. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women / A. Rossi et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2011. Vol. 19, № 9. P. 1747–1754.

187. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years / L. W. Wang et al. *Pancreas*. 2009. Vol. 38, № 3. P. 248–254.

188. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study / C. A. Lesmana et al. *BMC Gastroenterology*. 2015. Vol. 15. P. 174.

189. Pujahari A. K. Chronic pancreatitis: a review. *Indian Journal of Surgery*. 2015. Vol. 77, Suppl. 3. P. 1348–1358.

190. Quantitative Assessment of Normal Soft-Tissue Elasticity Using Shear-Wave Ultrasound Elastography / K. Arda et al. *American Journal of Roentgenology*. 2011. Vol. 197, № 3. P. 532–536.
191. Recent advances in the diagnosis and management of chronic pancreatitis / C. Kwon et al. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2019. Vol. 34, № 2. P. 242–260.
192. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis / J. E. Domingues-Munoz et al. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, № 8. P. 847–854.
193. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity / G. Ferraioli et al. *European Journal of Radiology*. 2012. Vol. 81, № 11. P. 3102–3106.
194. Risk factors predisposing alcoholism to pancreatitis and chronic liver disease / V. Arul Selvan et al. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 34, № 1. P. 82–83.
195. Schneider A., Lohr J. M., Singer M. V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of diseases. *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42, № 2. P. 101–119.
196. Smits M. M., van Geenen E. J. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2011. Vol. 8, № 3. P. 169–177.
197. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a metaanalysis / A. Andriulli et al. *Pancreas*. 2010. Vol. 39, № 8. P. 1205–1210.
198. Stevens T., Parsi M. A. Endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 16, № 23. P. 2841–2850.
199. The Beneficial Effect of Metadoxine (Pyridoxine-pyrrolidone carboxylate) in the Treatment of Fatty Liver Diseases / J. Feher, L. Vali, A. Blazovics, G. Lengyel. *Cemed*. 2009. Vol. 3, № 1. P. 65–79.

200. The Burden of Systemic Adiposity on Pancreatic Disease: Acute Pancreatitis, Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease, and Pancreatic Cancer / A. Malli et al. *Pancreas*. 2017. Vol. 18, № 5. P. 365–368.

201. The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review / T. Khoury et al. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017. Vol. 62, № 10. P. 2658–2667.

202. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population / J. Zhou et al. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, № 4. P. 578–583.

203. The correlation between trofology status and the main disease characteristics of patients with biliary genesis chronic pancreatitis / L. Babinets, Y. Kotsaba, K. Kytsai, I. Halabitska. *Bulletin of Akaki Tsereteli State University*. 2016. № 2 (8). P. 180–183.

204. The prevalence of malnutrition and fat soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis / S. N. Dugan et al. *Clinical Nutrition*. 2014. Vol. 29, № 3. P. 348–352.

205. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences / S. M. Camhi et al. *Obesity*. 2011. Vol. 19, № 2. P. 402–408.

206. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan / M. Hirota et al. *Pancreatology*. 2012. Vol. 12, № 2. P. 79–84.

207. Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis / K. Hirano et al. *Gut and Liver*. 2014. Vol. 8, № 5. P. 563–568.

208. Trang T., Chan J., Graham D. Y. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, № 33. P. 11467–11485.

209. Treatment options for chronic pancreatitis / Y. Issa et al. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014. Vol. 11, № 9. P. 556–564.

210. Turumin J. L. Postcholecystectomy Syndrome, or Condition after Cholecystectomy (Gallbladder Removal). URL: <http://www.drTurumin.com>

211. Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects / G. Dimcevski et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 19, № 42. P. 7247–7257.

212. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr et al.; HaPanEU/UEG Working Group. *United European Gastroenterology Journal*. 2017. Vol. 5, № 2. P. 153–159.

213. Wang C. Y. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese. *Journal of the American Heart Association*. 2014. Vol. 3, № 1. P. 1–8.

214. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 14, № 6. P. 1252–1261.

215. Yoshioka K., Hashimoto S., Kawabe N. Measurement of liver stiffness as a non-invasive method for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research*. 2015. Vol. 45, № 2. P. 142–151.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Бабінець Л. С., Назарчук Н. В., Кицай К. Ю. Структурний стан підшлункової залози та параметри копрограми в оцінці хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії. *Лікарська справа*. 2014. № 11. С. 82–84.
2. Babinets L. S., Halabitska I. M., Kytsai K. Yu. Patogenetic substantiation of trofologic impact of complex therapy of chronic pancreatitis. *Journal of Health Sciences*. 2014. № 4 (16). P. 272–275.
3. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Актуальні аспекти формування хронічного біліарного панкреатиту. *Вестник клуба панкреатологов*. 2015. № 4 (29). С. 46–50.
4. Babinets L. S., Kytsai K. Yu. Stool test parameters and pancreas structural condition among patients with chronic pancreatitis after cholecystectomy. *Sanatate publica, economie si management in medicina*. 2015. № 4 (61). С. 129–131.
5. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Клініко-патогенетичні паралелі хронічного панкреатиту біліарного генезу та ожиріння. *Гастроентерологія*. 2016. № 1 (59). С. 86–92.
6. Патогенетичні аспекти порушень ліпідного обміну при хронічному панкреатиті, підходи до їх корекції / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, К. Ю. Кицай, Б.О. Мігенько, О.С. Квасніцька. *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 1 (30). С. 16–19.
7. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С., Мігенько Б. О. Хронічний панкреатит після холецистектомії: особливості лікувальної тактики. *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 4 (33). С. 28–32.
8. Кореляції між трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного

генезу / Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба, К. Ю. Кицай, І. М. Галабіцька. *Вестник клуба панкреатологов*. 2017. № 1 (33). С. 38–40.

9. Babinets L. S., Kytsai K. Yu. Structural condition of pancreas and liver in patients suffering from chronic biliary pancreatitis combined with obesity. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. № 2 (30). С. 108–110.

10. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Дисбаланс калікреїн-кінінової системи при хронічному панкреатиті у поєднанні з ожирінням і результати його комплексної корекції. *Гастроентерологія*. 2017. № 4 (51). С. 246–248.

11. Improvement of the Complex Medical Treatment for the Patients with Chronic Biliary Pancreatitis / L. Babinets, K. Kytsai, Yu. Kotsaba, I. Halabitska, N. Melnyk, I. Semenova, O. Zemlyak. *Wiedomosti Lekarskie*. 2017. № 2 (1). P. 213–216.

12. Стан соматичного пулу білка як маркер трофологічного статусу при хронічному панкреатиті у поєднанні з ожирінням / Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай, Г. М. Сасик, Н. В. Грималюк. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 2 (34). С. 235–237.

13. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Оцінювання параметрів еластографії підшлункової залози і печінки при коморбідності хронічного біліарного панкреатиту та ожиріння. *Семейная медицина*. 2019. № 2 (82). С. 123–125.

14. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Медикаментозна корекція показників абдомінального ожиріння у хворих на хронічний панкреатит ожирінням. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 2 (38). С. 187–189.

15. The Correlation Between Trofology Status and the Main Disease Characteristics of Patients with Biliary Genesis Chronic Pancreatitis / L. Babinets, Y. Kotsaba, K. Kytsai, I. Halabitska. *Bulletin of Akaki Tsereteli State University*. 2016. № 2 (8). P. 180–183.

16. Оцінка показників еластографії печінки у хворих на хронічний панкреатит на тлі стеатогепатозу / Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай, І. О. Боровик,

Н. В. Грималюк. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали наук. практ. конф., 21 травня 2014 р. Тернопіль, 2014. С. 6–7.

17. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Еластографічні параметри печінки у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні зі стеатогепатозом. *Сучасні аспекти діагностики, лікування і реабілітації захворювань внутрішніх органів* : міжобласна наук.-практ. конф., 23-24 жовтня 2014 р. Тернопіль, 2014. С. 12–13.

18. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Назарчук Н. В. Порівняльна оцінка різних груп хворих на хронічний біліарний панкреатит. *Коморбідні стани в практиці лікаря-інтерніста* : матеріали наук.-практ. конф., 5 березня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 4–5.

19. Babinets L. S., Kytsai K. Yu. Clinical and paraclinical assessment of biliary genesis chronic pancreatitis. *Вопросы современной медицинской науки* : матеріали наукової конф. студентів-медиків з міжнарод. участю, 3-4 квітня 2015 г. Самарканд, 2015. С. 131–132.

20. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Порівняльна оцінка якості життя різних груп хворих на хронічний біліарний панкреатит. Матеріали XIX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 27-29 квітня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 29.

21. Структурні та клініко-лабораторні особливості хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу / Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай, І. О. Боровик, С. С. Рябоконт. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали наук. практ. конф. з участю міжнар. спеціалістів, 17 червня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 141.

22. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Порівняльна характеристика перебігу хронічного панкреатиту біліарного генезу у різних групах хворих. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової наук. практ. конф., 17 червня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 5–6.

23. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Марків Н. В. Ефективність багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації у лікуванні хронічного

біліарного панкреатиту в поєднанні з ожирінням. *Методи рефлексотерапії в медичній реабілітації дорослих та дітей* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 15–16 жовтня 2015 р. Київ, 2015. С. 33–34.

24. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Грималюк Н. В. Ефективність включення препарату Ліверія ІС до комплексної терапії хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням. *Медицина XXI століття* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 26 листопада 2015 р. Харків, 2015. С. 36.

25. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Динаміка показників оксидантно-антиоксидантної системи при лікуванні хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням. *Університетська клініка: захворювання гепато-біліарної системи з позицій поліпрофільного підходу* : матеріали щорічної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 січня 2016 р. Харків, 2016. С. 49.

26. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С., Грималюк Н. В. Динаміка показників ендогенної інтоксикації при лікуванні хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням. *Університетська клініка: захворювання гепато-біліарної системи з позицій поліпрофільного підходу* : матеріали щорічної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 січня 2016 р. Харків, 2016. С. 50.

27. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Криськів О. І. Стан показників калікреїн-кінінової системи хворих на хронічний біліарний панкреатит із супутнім ожирінням. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2016. № 2 (26). С. 105.

28. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю., Складанюк Л. І. Скринінг структурного стану підшлункової залози у хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням. *Здоров'я українців в руках сімейного лікаря* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 8-9 грудня 2016 р. Київ, 2016. С. 12–13.

29. Корекція дисліпідних порушень у хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням / К. Ю. Кицай, Л. С. Бабінець, І. О.

Боровик, Л. І. Складанюк, Т. В. Войцехівська. *Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря* : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф., 16-17 березня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 48–49.

30. Влияние ожирения на состояние паренхимы печени и поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / К. Ю. Кыцай, Л. С. Бабинец, И. А. Боровик, Л.И. Складанюк, Т.В. Войцеховская. *Актуальные проблемы современной медицины* : материалы 71 науч.-практ. конф., 18-19 мая 2017 г. Самарканд, 2017. С. 166.

31. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Показники трофологічного статусу при хронічному біліарному панкреатиті. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф., 1-2 березня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 7.

32. Кицай К. Ю. Динаміка показників абдомінального ожиріння у хворих на хронічний панкреатит під впливом лікування. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 33–34.

33. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Аналіз параметрів еластографії хвилі зсуву підшлункової залози при хронічному панкреатиті і супутньому ожирінні. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., 13 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 15.

34. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Раціональне ведення хронічного панкреатиту у пацієнта з раком підшлункової залози. *Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку* : зб. тез. Харків, 2019. С. 43–44.

35. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С. Ефективність застосування метадоксину для корекції абдомінального ожиріння у хворих на хронічний панкреатит. *Актуальні питання фармакології та фармакотерапії* : матеріали

Всеукр. міждисциплінарн. наук.-практ. конф., 26-27 вересня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 27–28.

36. Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит : пат. № 103304 Україна, МПК А61К 31/00, А61К. № u201505790 ; заявл. 12.06.15 ; опубл. 10.12.15, Бюл. № 23.

37. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Спосіб лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням : пат. № 104159 Україна, МПК А61М 31/00. № u201507750 ; заявл. 03.08.15 ; опубл. 12.01.16, Бюл. № 1.

38. Кицай К. Ю., Бабінець Л. С., Дроняк Ю. В. Спосіб оцінки зовнішньо секреторної недостатності підшлункової залози : пат. № 133394 Україна, МПК А61М 31/00. № u201808835 ; заявл. 20.08.18 ; опубл. 10.04.19, Бюл. № 7/2019.

39. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Хронічний біліарний панкреатит: етіологічні аспекти, патогенетичні механізми. *Здоров'я України*. 2015. № 3 (37). С. 42–46.

40. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Оптимізація лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит в поєднанні з ожирінням. *Здоров'я України*. 2016. № 1 (39). С. 64–65.

41. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Спосіб корекції трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу у поєднанні з ожирінням : інформаційний лист № 341-2015. Київ : Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2017. 4 с.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 21 травня 2014 р.) (*публікація*);
- міжобласна науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики, лікування і реабілітації захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 23-24 жовтня 2014 р.) (*публікація*);
- науково-практична конференція «Коморбідні стани в практиці лікаря-інтерніста» (м. Тернопіль, 5 березня 2015 р.) (*публікація*);
- наукова конференція студентів-медиків з міжнародною участю «Вопросы современной медицинской науки» (г. Самарканд, 3–4 апреля 2015 г.) (*публікація*);
- XIX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 27–29 квітня 2015 р.) (*публікація*);
- науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 17 червня 2015 р.) (*доповідь, публікація*);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Методи рефлексотерапії в медичній реабілітації дорослих та дітей» (м. Київ, 15–16 жовтня 2015 р.) (*доповідь, публікація*);
- науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» (м. Харків, 26 листопада 2015 р.) (*публікація*);
- щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю «Університетська клініка: захворювання гепато-біліарної системи з позицій поліпрофільного підходу» (м. Харків, 20 січня 2016 р.) (*публікація*);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Здоров'я українців в руках сімейного лікаря» (м. Київ, 8-9 грудня 2016 р.) (*публікація*);

- IV Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 16-17 березня 2017 р.) *(публікація)*;
- 71 науково-практична конференція «Актуальные проблемы современной медицины» (г. Самарканд, 18-19 мая 2017 г.) *(публікація)*;
- Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м. Тернопіль, 1-2 березня 2018 р.) *(публікація)*;
- науково-практична конференція «Первинна медична допомога: кращі практики сімейної медицини» (м. Київ, 7-8 червня 2017 р.) *(доповідь)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 22-23 лютого 2018 р.) *(доповідь)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 21-22 лютого 2019 р.) *(доповідь)*;
- XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.) *(публікація)*;
- підсумкова LXII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.) *(доповідь, публікація)*;
- Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.) *(публікація)*.

ДОДАТОК В.1

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор комунального некомерційного підприємства
"Тернопільська комунальна міська лікарня №2"

В. В. Кміта

"8" листопада 2017 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: "Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу в поєднанні з ожирінням за допомогою багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації за методом М. Г. Ляпка".

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Бабінець Лілія Степанівна, Кицай Катерина Юріївна

3. Джерело інформації:

Патент України №104159, А61М, 31/00. Спосіб лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням / Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. ; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет - № u201507750; заявл. 03.08.15; опубл. 12.01.16, Бюл.№1/2016.

4. Назва лікувального закладу: ТКМЛ № 2, м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14

5. Термін впровадження: 11.2016 – 11.2017 роки

6. Загальна кількість спостережень: 48.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження проявів больового синдрому	у 5,5 рази	у 5,5 рази
Зменшення проявів диспепсичного синдрому	у 5,5 рази	у 5,5 рази

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: рекомендувати до загальноприйнятого лікування хронічного панкреатиту біліарного генезу в поєднанні з ожирінням використання аплікатора "Квадро" на ділянку попереково-крижового відділів хребта паравертебрально (БАТ V17-28, V47-53, T3-8) чергуючи з зоною передньої поверхні живота (БАТ RP14-16, J4-12, E21-28, R13-19) тривалістю 20-25 хв. перед прийомом їжі за каскадним методом (процедури №10 щоденно – 14 днів перерва – процедури №10 – перерва 1 місяць – процедури №10).

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії:

Зав. гастроентерологічним відділенням

КНП ТКМЛ №2

"8" листопада 2017 р.

Л. І. Складанюк

ДОДАТОК В.2

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор комунального
некомерційного підприємства
"Тернопільська комунальна міська лікарня №2"
В. В. Кміта
листопада 2017 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: "Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу в поєднанні з ожирінням за допомогою багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації за методом М. Г. Ляпка".

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Бабінець Лілія Степанівна, Кицай Катерина Юріївна

3. Джерело інформації:

Патент України №104159, А61М, 31/00. Спосіб лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням / Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. ; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет - № u201507750; заявл. 03.08.15; опубл. 12.01.16, Бюл.№1/2016.

4. Назва лікувального закладу: ТКМЛ № 2, м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14

5. Термін впровадження: 11.2016 – 11.2017 роки

6. Загальна кількість спостережень: 48.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження проявів больового синдрому	у 5,5 рази	у 5,5 рази
Зменшення проявів диспепсичного синдрому	у 5,5 рази	у 5,5 рази

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: рекомендувати до загальноприйнятого лікування хронічного панкреатиту біліарного генезу в поєднанні з ожирінням використання аплікатора "Квадро" на ділянку попереково-крижового відділів хребта паравертебрально (БАТ V17-28, V47-53, T3-8) чергуючи з зоною передньої поверхні живота (БАТ RP14-16, J4-12, E21-28, R13-19) тривалістю 20-25 хв. перед прийомом їжі за каскадним методом (процедури №10 щоденно – 14 днів перерва – процедури №10 – перерва 1 місяць – процедури №10).

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії:

Зав. відділенням денного стаціонару
ТКМЛ №2
"8" листопада 2017 р.

Г. П. Ялінська

ДОДАТОК В.3

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор комунального
некомерційного підприємства
"Тернопільська комунальна міська лікарня №2"
В. В. Кміта
"8" листопада 2017 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** "Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу в поєднанні з ожирінням за допомогою препарату Ліверія ІС".
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Бабінець Лілія Степанівна, Кицай Катерина Юріївна
- 3. Джерело інформації:**
Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. Спосіб корекції трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу у поєднанні з ожирінням: інформаційний лист / Укрмедпатентінформ МОЗ України // Київ, 2017 – 4с.
- 4. Назва лікувально закладу:** ТКМЛ № 2, м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14
- 5. Термін впровадження:** 11.2016 – 11.2017 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 48.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня холестерину	у 1,2 рази	у 1,2 рази
Зменшення проявів диспепсії	у 4,5 рази	у 4,5 рази

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: рекомендувати до загальноприйнятого лікування хронічного панкреатиту біліарного генезу в поєднанні з ожирінням препарат Ліверія ІС по 1 таб. 2 рази на день за 15–30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії:

Зав. відділенням денного стаціонару
КНП ТКМЛ №2

Г. П. Ялінська

"8" листопада 2017 р.

ДОДАТОК В.4

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор комунального
некомерційного підприємства
“Тернопільська комунальна міська лікарня №2”
В. В. Кміта
" 7 " листопада 2017 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** “Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу в поєднанні з ожирінням за допомогою препарату Ліверія ІС”.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Бабінець Лілія Степанівна, Кицай Катерина Юріївна
- 3. Джерело інформації:** Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. Спосіб корекції трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу у поєднанні з ожирінням: інформаційний лист / Укрмедпатентінформ МОЗ України // Київ, 2017 – 4с.
- 4. Назва лікувально закладу:** ТКМЛ № 2, м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14
- 5. Термін впровадження:** 11.2016 – 11.2017 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 48.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня холестерину	у 1,2 рази	у 1,2 рази
Зменшення проявів диспепсії	у 4,5 рази	у 4,5 рази

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: рекомендувати до загальноприйнятого лікування хронічного панкреатиту біліарного генезу в поєднанні з ожирінням препарат Ліверія ІС по 1 таб. 2 рази на день за 15–30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії:

Зав.гастрологічним відділенням
КНП ТКМЛ №2

Л. І. Складанюк

" 7 " листопада 2017 р.

ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 ВДНЗ України «Буковинський державний
 медичний університет»,
 доцент _____ І. В. Геруш
 _____ 2017 р.



Акт впровадження

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** “Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу в поєднанні з ожирінням за допомогою препарату Ліверія ІС”.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.
3. **Джерело інформації:** Патент України №103304, А61К 31/00, А61К. Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит / Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. ; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет - № u201505790; заявл. 12.06.15; опубл. 10.12.15, Бюл.№23/2015.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
5. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес для студентів
6. **Термін впровадження** з вересня 2017 р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** поглиблення знань студентів по покращенню ефективності лікування нестабільної стенокардії з включенням гепатопротекторів з метою запобігання побічної дії статинів

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту в поєднанні з ожирінням	Застосування препарату Ліверія ІС зменшує прояви основних клінічних синдромів, сприяє зниженню рівня холестерину	Підвищення рівня фахової підготовки лікарів-інтернів, слухачів передатестаційних циклів з питань лікування хронічного біліарного панкреатиту в поєднанні з ожирінням

8. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільно подальше впровадження

Завідувач кафедри
 професор, д.мед.наук

 О.С.Хухліна

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар комунальної міської клінічної
 лікарні швидкої медичної допомоги
 м. Львова
 п. Воробель О.М.
 29 березня 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит біліарногогенезу в поєднанні з ожирінням за допомогою багатоголчастоїрізнометалевої поверхневої аплікації за методом М. Г. Ляпка»
 Найменування пропозиції для впровадження
2. ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.Бабінець Л.С., Кицай К.Ю.
 Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвище, імена, по батькові авторів впровадження
3. Джерело інформації: Патент України №104159, А61М, 31/00. Спосіб лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням / Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. ; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет - № u201507750; заявл. 03.08.15; опубл. 12.01.16, Бюл.№1/2016.
4. Впроваджено в лікувальну практику терапевтичного відділення № 1 комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.
5. Термін впровадження з 01 2017р. по 02 2018р.
6. Загальна кількість спостережень 30.
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження:

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження проявів больового синдрому	у 5,0 рази	у 5,0 рази
Зменшення проявів диспепсичного синдрому	у 5,5 рази	у 5,5 рази

8. Зауваження, пропозиції :немає.

Відповідальний за впровадження
 завідувач терапевтичного відділення №2
 комунальної міської клінічної лікарні
 швидкої медичної допомоги м. Львова

В. І.Козуб

КОЗУБ В.І. Львівська
 Завідувач (підпис) терапевтичного
 відділення швидкої медичної допомоги

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
член-кор. НАМН України
М.Р. Гжегоцький

«16» *Feb* 2018р.

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу в поєднанні з ожирінням за допомогою препарату Ліверія ІС.

2. Установа-розробник. автор: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000. Бабінець Л.С., Кицай К.Ю.

3. Джерело інформації: Патент України №103304, А61К 31/00, А61К. Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит / Бабінець Л.С., Кицай К.Ю.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет - №u201505790; заявл. 12.06.15; опубл. 10.12.15, Бюл.№23/2015.

4. Впроваджено в педагогічний процес кафедри терапії №1 та медичної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Лекція на тему: «Хронічний панкреатит».

5. Термін впровадження: вересень 2017 р. лютий 2018 р.

6. Ефективність впровадження: покращена інформованість лікарів-курсантів і лікарів-інтернів про спосіб лікування пацієнтів з хронічним біліарним панкреатитом, що перебігає на тлі ожиріння за допомогою препарату Ліверія ІС.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Завідувач кафедри терапії №1 та медичної діагностики ФПДО
Львівського національного медичного університету імені
Данила Галицького д.мед.н., професор



С.Я.Скляров

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар комунальної міської клінічної
 лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова
 п. Воробель О.М.
 28 березня 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу в поєднанні з ожирінням за допомогою препарату Ліверія ІС.
 Найменування пропозиції для впровадження
- ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000. Бабінець Л.С., Кицай К.Ю.
 Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвище, імена, по батькові авторів впровадження
- Джерело інформації: Патент України №103304, А61К 31/00, А61К. Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит / Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. ; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет - № u201505790; заявл. 12.06.15; опубл. 10.12.15, Бюл.№23/2015.
- Впроваджено в лікувальну практику терапевтичного відділення № 1 комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.
- Термін впровадження з 07.2017р. по 02.2018р.
- Загальна кількість спостережень 25.
- Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження:

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня холестерину	у 1,4 рази	у 1,4 рази
Зменшення проявів диспепсії	у 4,2 рази	у 4,2 рази

- Зауваження, пропозиції :немає.

Відповідальний за впровадження
 завідувач терапевтичного відділення №2
 комунальної міської клінічної лікарні
 швидкої медичної допомоги м. Львова

КОЗУБ Вікторівна
 Завідувач II терапевтичним
 відділенням швидкої медичної допомоги

В. І.Козуб

ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар комунальної міської клінічної
 лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова
 п. Воробель О.М.
 «29» листопада 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит біліарногогенезу в поєднанні з ожирінням за допомогою багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації за методом М. Г. Ляпка»
 Найменування пропозиції для впровадження
2. ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000. Бабінець Л.С., Кицай К.Ю.
 Установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвище, імена, по батькові авторів впровадження
3. Джерело інформації: Патент України №104159, А61М, 31/00. Спосіб лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням / Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. ; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет - № u201507750; заявл. 03.08.15; опубл. 12.01.16, Бюл.№1/2016.
4. Впроваджено в лікувальну практику терапевтичного відділення № 1 комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.
5. Термін впровадження з 07 2017р. по 02 2018р.
6. Загальна кількість спостережень 30.
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження:

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження проявів больового синдрому	у 4,5 рази	у 5,0 рази
Зменшення проявів диспепсичного синдрому	у 5,0 рази	у 5,5 рази

8. Зауваження, пропозиції :немає.

Відповідальний за впровадження
 завідувач терапевтичного відділення №1
 комунальної міської клінічної лікарні
 швидкої медичної допомоги м. Львова

«29» листопада 2018р.
 М. А. Чикеречко

ДОДАТОК В.10



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** “Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу в поєднанні з ожирінням за допомогою багатоголчастої різнометалевої поверхневої аплікації за методом М. Г. Ляпка”.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Бабінець Лілія Степанівна, Кицай Катерина Юріївна
- 3. Джерело інформації:**
 Патент України №104159, А61М, 31/00. Спосіб лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням / Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. ; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет - № u201507750; заявл. 03.08.15; опубл. 12.01.16, Бюл.№1/2016.
- 4. Назва лікувального закладу:**
- 5. Термін впровадження:** 2017 – 2018 роки
- 6. Загальна кількість спостережень:** 46.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження проявів больового синдрому	у 5,0 рази	у 5,0 рази
Зменшення проявів диспепсичного синдрому	у 5,5 рази	у 5,5 рази

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:
 рекомендувати до загальноприйнятого лікування хронічного панкреатиту біліарного генезу в поєднанні з ожирінням використання аплікатора “Квадро” на ділянку попереково-крижового відділів хребта паравертебрально (БАТ V17-28, V47-53, T3-8) чергуючи з зоною передньої поверхні живота (БАТ RP14-16, J4-12, E21-28, R13-19) тривалістю 20-25 хв. перед прийомом їжі за каскадним методом (процедури №10 щоденно – 14 днів перерва – процедури №10 – перерва 1 місяць – процедури №10).

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії:

" " _____ 2018 р.

ДОДАТОК В.11

Ідентифікаційний

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
по УКУД



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: “Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу в поєднанні з ожирінням за допомогою препарату Ліверія ІС”.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, м-н Волі, 1, 46000.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Бабінець Лілія Степанівна, Кицай Катерина Юріївна

3. Джерело інформації:

Патент України №103304, А61К 31/00, А61К. Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит / Бабінець Л.С., Кицай К.Ю. ; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет - № u201505790; заявл. 12.06.15; опубл. 10.12.15, Бюл.№23/2015.

4. Назва лікувально закладу:

5. Термін впровадження: 2017 – 2018 роки

6. Загальна кількість спостережень: 45.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня холестерину	у 1,4 рази	у 1,4 рази
Зменшення проявів диспепсії	у 4,2 рази	у 4,2 рази

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: рекомендувати до загальноприйнятого лікування хронічного панкреатиту біліарного генезу в поєднанні з ожирінням препарат Ліверія ІС по 1 таб. 2 рази на день за 15–30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

" " _____ 2018 р.