

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

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

Кваліфікаційна наукова на
правах рукопису

ХОМИН ГАЛИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.37-002.2+616.36-002.2-022.6:578.891]-06-085.281.8-092

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО
ПАНКРЕАТИТУ У КОМОРБІДНОСТІ З ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С,
ОПТИМІЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО КОМПЛЕКСНОГО 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

_____ Хомин Г. О.

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

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Хомин Г. О. Клініко-патогенетичні особливості хронічного панкреатиту у коморбідності з вірусним гепатитом С, оптимізація підходів до комплексного лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

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

Метою дослідження було встановити клініко-патогенетичні особливості коморбідності хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С, пролікованим противірусними засобами, і підвищити ефективність протокольного лікування шляхом диференційованого включення до нього гепатотрофних засобів із метою корекції встановлених порушень на основі комплексної оцінки клінічного перебігу, функціонального стану підшлункової залози і печінки, ендотоксикозу, нутритивного статусу, морфологічного стану слизової оболонки органів гастроудоденальної зони та якості життя пацієнтів.

У дослідженні прийняло участь 130 хворих на хронічний панкреатит (ХП), з них – 100 пацієнтів із ХП із супутнім хронічним вірусним гепатитом С, пролікованим противірусними засобами (ХВГС) і 30 – із ізольованим ХП. Контрольна група - 25 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю.

Для досягнення поставленої мети і завдань дослідження використано загальноклінічні методи (стандартизований огляд із антропометрією); біохімічні (АлАТ, АсАТ, фракції білірубину, загальний білок, ліпідограма, середньомолекулярні пептиди (СМП), церулоплазмін (ЦП), глікозильований гемоглобін (HbA1c), ретинол, токоферол, магній, залізо, калій і натрій); метод атомно-адсорбційної спектрометрії (вміст міді, цинку, свинця, кадмію);

імуноферментний метод (вміст фекальної α -еластази-1 і кальцитріолу); із використанням моноклональних антитіл (популяції і субпопуляції Т- і В-лімфоцитів); метод радіальної імунодифузії (сироваткові Ig M, G, A класів); морфологічні (дослідження біоптатів слизової оболонки (СО) шлунка і дванадцятипалої кишки за загальноприйнятою методикою із оцінкою за міжнародною OLGA OLGIM і власною системами); медико-соціологічні (параметри якості життя (ЯЖ) за опитувальниками GSRS і SF-36 і прихованого потягу до алкоголю – за міжнародною анкетною CAGE). Діагноз ХП верифікували згідно із наказом МОЗ України № 638 від 2014 р., а ХВГС – за Клінічною настановою МОЗ України, заснованою на доказах «Вірусний гепатит С» від 2020 р.

За результатами досліджень, були встановлені особливості клінічного перебігу ХП на тлі супутнього ХВГС, пролікованого етіотропними противірусними препаратами, стосовно ізольованого ХП: посилення синдромів абдомінального болю за ВАШ на 41,3 %, біліарної дискінезії та диспепсії (на 11,3 % – важкості у правому підребер'ї, на 15,0 % – гіркоти в роті, на 38,0 % – субіктеричності склер та шкіри), кишкової диспепсії (на 7,7 % – метеоризму, на 17,0 % – чергування проносів і закрепів), шлункової диспепсії (на 23,7 % – печії), на 30,0 % – астено-невротичного, на 37,7 % – анемічного, на 39,0 % – алергічного, на 27,0 % – вегетативної дисфункції; зниження ЯЖ за опитувальниками GSRS із сумарною різницею за всіма шкалами на 49,44 %, $p < 0,05$, а також за SF-36 – за зниженням сумарних фізичної – на 14,9 % і психічної – на 12,99 % компонент ($p < 0,05$); тяжчу екскреторну (за вмістом фекальної α -еластази – відповідно середнього і легкого ступенів ($p < 0,05$)) і ендокринну (за вищим вмістом HbA1c ($6,09 \pm 0,13$) % проти ($5,45 \pm 0,15$) %) недостатність ПЗ, а також підвищення жорсткості за даними ЕлХЗ як печінки (на 18,06 %), так і ПЗ (на 12,95 %), що підтверджується більшою силою прямого сильного кореляційного зв'язку ($r = 0,720$ (ізольований ХП); $r = 0,858$ (ХП+ХВГС); $p < 0,05$) між показниками жорсткості тканини печінки і ПЗ при коморбідності ХП і ХВГС.

Встановлено при ХП на тлі ХВГС при $\text{CAGE} \geq 2,0$ поглиблення екскреторної недостатності ПЗ (за зниженням фекальної α -еластази на 13,01 %, за збільшенням сумарного показника копрограми на 15,11 %, структурних УЗ-змін печінки (на 40,68 %) і ПЗ (на 28,06 %), $p < 0,05$; більш значимих змін печінки як органу метаболічної детоксикації (білірубину – на 25,41 %, АЛАТ – 24,49 %, АсАТ – 32,73 %), що довело необхідність урахування алкогольного впливу щодо оцінки таких пацієнтів.

Доведено поглиблення нутритивних порушень при коморбідності ХП і ХВГС стосовно таких при ХП: білкової недостатності – за зниженням вмісту гемоглобіну на 9,16 % і феритину на 28,21 %, підвищенням трансферину – на 9,34 %; зменшенням альбуміну на 28,85 % і загального білка на 20,17 %, підвищенням вмістів γ -глобуліну на 29,64 %, СРП – на 55,62 %, ЦП – на 42,28 %, що супроводжувалось поглибленням ендотоксикозу (за підвищенням СМП_{254} і СМП_{280} відповідно на 8,70 % і 18,28 %), $p < 0,05$; дисліпідемії (із підвищенням вмісту ЗХС – на 8,11 %, ТГ – на 50,89 %, коефіцієнта атерогенності – на 9,46 %, $p < 0,05$; вітамінної недостатності (із нижчим вмістом у сироватці крові токоферолу – на 10,9 %, ретинолу – на 11,16 %, кальцитріолу – на 12,17 %, аскорбінової кислоти – на 12,41 %, $p < 0,05$; макро- і мікроелементної недостатності (із нижчими вмістами заліза – на 15,49 %, кальцію – на 7,11 %, магнію – на 28,57 %, цинку – на 25,93 %, $p < 0,05$); імунодефіциту із поглибленням вторинної імунної недостатності за відносним супресорним варіантом із зниженням імунореактивного індексу – на 7,79 % і одночасним достовірно вищим вмістом імуноглобулінів, $p < 0,05$).

Констатовано, що стан СО шлунка і дванадцятипалої кишки при коморбідності був достовірно більш ускладненим (за загальною кількістю патологічних ознак СО у 2,76 раза більше, ніж таких при ізольованому ХП).

Група з 20 пацієнтів із ХП і ХВГС отримувала загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) протягом трьох місяців, який включав нормалізацію способу життя і рекомендації щодо харчування, панкреатин (25-40 ОД ліпази) під час їжі постійно, інгібітор протонної помпи

(пантопразол по 40 мг), спазмолітик (мебеверин) та\або прокінетик (мотиліум) – у режимі «за вимогою». 2 група (ЗПК+ГЗ) – 25 пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням $CAGE < 2,0$ – ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу Гепаризин PLC по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців. 3 група (ЗПК+ГЗ+МД) – 35 пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням $CAGE \geq 2,0$ – приймали вищенаведений ЗПК+ГЗ із додаванням метадоксину (Ліверія IC) по 500 мг (одна таблетка) 2 рази на добу за 15-30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців.

Було обґрунтовано додаткове включення мультитаргетного гепатотрофного засобу гепаризину до ЗПК за вищою ефективністю стосовно ЗПК за кращою корекцією абдомінального болю – на 18,0 %, диспепсії – на 12,0 %, вегетативної дисфункції – на 23,0 %, анемії – на 8,0 % та ін., фізичного і психічного компонентів ЯЖ за SF-36 (сумарно за фізичним компонентом – на 31,3 % проти 77,8 %, а за психологічним – на 19,9 % проти 38,4 %), за динамікою параметрів шкал GSRS ($p < 0,001$); за покращенням функціонального і структурного стану ПЗ (за підвищенням вмісту фекальної α -еластази на 37,5 % проти 19,6 %, зниженням глікованого гемоглобіну на 22,1 % проти 12,3 %, зниженням сумарних УЗ-показників структури ПЗ – на 15,1 % проти 7,2 %, печінки – на 17,5 % проти 11,7 % ($p < 0,05$) і параметрів жорсткості за даними ЕлХЗ печінки на 41,6 % проти 5,6 % і ПЗ – на 27,9 % проти 5,9 % ($p < 0,05$); підвищенням вмісту гемоглобіну – на 24,3 % проти 21,3 %, за зниженням СРП – на 87,3 % проти 65,3 %, за більш високою дієвістю на функціональний стан печінки і ліпідограми, мінерального і вітамінного статусу (за підвищенням вмісту вітаміну С в 2,1 рази, токоферолу – на 43,5 %, ретинолу – на 61,7 % ($p < 0,05$), кальцитріолу – на 73,7 %), на клітинний і гуморальний імунітет, за зниженням вмісту ЦІК – в 1,9 раза ($p < 0,001$).

Доведено вищу дієвість і доцільність лікувальної програми із включенням двох гепатотрофних засобів гепаризину і метадоксину у проблемної групи пацієнтів із ХП і ХВГС із $CAGE \geq 2,0$ стосовно таких у групі

ЗПК+ГЗ за елімінацією абдомінального болю – на 27,1 %, астено-невротичного синдрому – на 11,4 %, диспепсії – на 9,3 %, вегетативної дисфункції – на 29,8 % та ін., за покращенням ЯЖ за SF-36 (за фізичним і психічним компонентом відповідно на 55,5 % і 21,8 %), за позитивною динамікою параметрів GSRS ($p < 0,001$), функціонального і структурного стану ПЗ (за підвищенням вмісту фекальної α -еластази на 29,4 %, зниженням глікованого гемоглобіну – на 3,7 %, індексу НОМА – на 34,1 %, сумарного УЗ-показника структури ПЗ – на 70,6 % і печінки – на 51,7 % ($p < 0,05$), за покращенням параметрів нутритивного статусу (за підвищенням вмістів гемоглобіну – на 35,2 % проти 21,3 %, загального білка – на 38,9 % проти 13,6 %, альбуміно-глобулінового коефіцієнту – на 93,1 % проти 60,8 %; за зниженням ендотоксикозу ($p < 0,05$); за зменшенням вмісту трансферину на 30,7 % проти 17,7 %, підвищенням вмісту феритину на 92,3 % проти 24,0 %; за вищою позитивною динамікою параметрів ліпідограми (за зниженням коефіцієнту атерогенності – на 82,1 % проти 28,3 % та ін.), за покращенням обміну мікро- та мікроелементів ($p < 0,05$) і вітамінів (за підвищенням вмісту вітаміну С в 2,5 рази, токоферолу – на 52,9 %, ретинолу – на 75,0 % ($p < 0,05$), вмісту кальцитріолу – в 2,7 раза); кращою корекцією імунодефіциту (за підвищенням імунорегуляторного індексу на 45,7 % із його нормалізацією; зниженням активації гуморальних факторів, а також зниженням ЦІК – в 2,9 раза ($p < 0,001$); за безпечністю даного комплексу через позитивний вплив на морфологічний стан СО органів ГДЗ (за вищою динамікою наявних ознак проти такої під впливом ЗПК (на 82,9 % проти 42,2 %, ($p < 0,05$)).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено особливості клінічного перебігу ХП у поєднанні із супутнім ХВГС, пролікованим протівірусними препаратами. Доведено обтяження клінічного перебігу ХП і ЯЖ на тлі навіть пролікованого протівірусними засобами ХВГС за вищими показниками шкал GSRS (сумарно на 49,44 %, ($p < 0,05$)), опитувальника SF-36 – за зниженням сумарних фізичного – на 14,9 % і психічного – на 12,99 % компонент ($p < 0,05$). Доповнено і поглиблено уявлення

про більш складний функціональний і структурний стан ПЗ і печінки при коморбідному перебігу ХП і ХВГС (достовірно тяжчу екскреторну недостатність ПЗ, ніж при ізольованому ХП (за вмістом фекальної α -еластази – відповідно середнього і легкого ступенів ($p < 0,05$)), більш глибоку ендокринну недостатність ПЗ за вищим вмістом HbA1c, а також підвищення жорсткості за даними ЕлХЗ як печінки (на 18,06 %), так і ПЗ (на 12,95 %) стосовно таких при ізольованому ХП. Вперше запропоновано використовувати шкалу CAGE для оцінки тяжкості ХП у поєднанні із ХВГС і встановлено, що у групі пацієнтів із значенням $CAGE \geq 2,0$ відбувалось поглиблення ЗСНПЗ, структурних і біохімічних змін печінки та ПЗ, погіршення нутритивного статусу.

Вперше встановлено погіршення нутритивного статусу при коморбідності ХП і ХВГС стосовно таких при ХП: білкової недостатності, анемії, порушення протеїнограми, ендотоксикозу, дисліпідемії, вітамінної та макро- і мікроелементної недостатності, імунодефіциту із поглибленням вторинної імунної недостатності за відносним супресорним варіантом із одночасною неспецифічною активацією В-лімфоцитів.

Вперше констатовано, що стан СО органів ГДЗ пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС був достовірно за загальною кількістю патологічних ознак у 2,76 раза гірше такого при ізольованому ХП.

Вперше було запропоновано і обґрунтовано додаткове включення гепаризину до протоколу лікування ХП у поєднанні із ХВГС за вищою ефективністю стосовно ЗПК за кращою корекцією клінічних ознак, покращенням фізичного і психічного компонентів ЯЖ за SF-36 і динаміки шкал опитувальника GSRS ($p < 0,001$); корекцією анемії до стану норми, за більш значним покращенням функціонального і структурного стану ПЗ і печінки, ліпідограми, вітамінного і мікро- та макроелементного статусу, за вищою дієвістю на клітинний і гуморальний імунітет ($p < 0,001$).

Вперше запропоновано і доведено вищу дієвість і доцільність лікувальної програми із включенням комбінації гепатотрофних засобів гепаризину і метадоксину у проблемної групи пацієнтів із ХП і ХВГС із

CAGE \geq 2,0 стосовно таких у групі ЗПК+ГЗ за вищим рівнем елімінації клінічних симптомів, покращення якості життя за SF-36 (за фізичним і психічним компонентом відповідно на 55,5 % і 21,8 %), за позитивною динамікою параметрів шкал гастроентерологічного опитувальника GSRS ($p < 0,001$), за покращенням функціонального і структурного стану ПЗ і печінки, за вищою динамікою параметрів ліпідограми, параметрів обміну мікро- та мікроелементів і вітамінів, кращою корекцією імунодефіциту, за безпечністю даного комплексу через позитивний вплив на морфологічний стан СО органів ГДЗ (за вищою динамікою кількості балів патологічних морфологічних ознак проти такої під впливом ЗПК (на 82,9 % проти 42,2 %, ($p < 0,05$)).

Практичне значення одержаних результатів. Було рекомендовано пацієнтам на ХП у поєднанні із ХВГС для виявлення прихованого потягу до алкоголю і впливу алкогольного фактора на формування даних нозологій проводити тестування за міжнародною анкетною CAGE, вважаючи отримання двох і більше набраних балів за CAGE як значимий приховуваний потяг до алкоголю, що необхідно враховувати при формуванні комплексного лікування. Було запропоновано методику диференційованого призначення гепатотрофних засобів у залежності від результату тестування пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС за міжнародним опитувальником CAGE. Пацієнтам із значенням CAGE $<$ 2 рекомендовано призначати протокольне лікування із додатковим включенням мультитаргетного гепатотрофного засобу Гепаризин PLC по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців з метою метаболічного, антиоксидантного, протизапального і детоксикаційного відновлення функціонального стану підшлункової залози і печінки.

Пацієнтам із ХП і ХВГС із значенням CAGE \geq 2,0 рекомендовано призначати комбіновану гепатотрофну терапію – (ЗПК із додатковим включенням Гепаризину PLC із додаванням метадоксину (Ліверія IC) протягом 3 місяців за розробленою методикою з метою покращення більш глибоко порушеної функціональної спроможності підшлункової залози і печінки,

детоксикації і метаболічної активації, покращення морфологічних параметрів слизової оболонки органів ГДЗ.

Ключові слова: хронічний панкреатит; хронічний вірусний гепатит С, пролікований противірусними засобами; диференційована гепатотрофна терапія; гепаризин; метадоксин; комплексне лікування; еластометрія; захворювання шлунково-кишкового тракту; функціональні та структурні порушення печінки.

ABSTRACT

Khomyh H. O. Clinical and pathogenetic features of chronic pancreatitis in comorbidity with viral hepatitis C, optimization of approaches to complex treatment. – Qualifying scientific work with manuscript copyrights.

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

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

The aim of the study was to establish the clinical-pathogenetic features of the comorbidity of chronic pancreatitis with chronic viral hepatitis C treated with antiviral agents, and to increase the effectiveness of protocol treatment by differential inclusion of hepatotrophic agents in order to correct established disorders based on a comprehensive assessment of the clinical course, functional state of the pancreas and liver, endotoxycosis, nutritional status, the gastroduodenal mucous membrane morphological state and quality of patients life.

130 patients with chronic pancreatitis (CP) took part in the study, 100 of them were patients with CP with concomitant chronic viral hepatitis C treated with antiviral agents (HCV) and 30 – with isolated CP. The control group was 25 practically healthy patients, in age and gender comparable.

To achieve the established goal and objectives of the research general clinical methods (standardized examination with anthropometry); biochemical (AlAT, AsAT, bilirubin fractions, total protein, lipid profile, medium molecular peptides (MMP), ceruloplasmin (CP), glycosylated hemoglobin (HbA1c), retinol, tocopherol, magnesium, iron, potassium and sodium; atomic adsorption spectrometry method (contents copper, zinc, lead, cadmium); Enzyme-linked Immunosorbent Assay (faecal α -elastase-1 and calcitriol); monoclonal antibodies test (populations and subpopulations of T- and B-lymphocytes); radial immunodiffusion method (serum Ig M, G, A classes); morphological test (biopsies of stomach and duodenum mucous membrane (MM) examination by the standart methodology with evaluation by OLGA OLGIM and author's systems; medico-sociological test (quality of life parameters (QoL) according to the GSRS and SF-36 questionnaires and latent urge to alcohol – according to the international CAGE questionnaire) were used. The diagnosis of CP was verified in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No.638, 2014, and HCV – according to the Evidence-Based Clinical Guideline of the Ministry of Health of Ukraine "Viral Hepatitis C", 2020.

According to the results of the research, the features of the clinical course of CP in comorbidity with HCV treated with etiotropic antiviral drugs were established in relation to isolated CP: increased abdominal pain syndromes according to visual analog scale (VAS) by 41.3 %, biliary dyskinesia and dyspepsia (by 11.3 % – heaviness in the right hypochondria, by 15.0 % – bitterness in the mouth, by 38.0 % – subicteric sclera and skin), intestinal dyspepsia (by 7.7 % – flatulence, by 17.0 % – alternating diarrhea and constipation), gastric dyspepsia (23.7 % – heartburn), 30.0 % – astheno-neurotic, 37.7 % – anemic, 39.0 % – allergic, 27.0 % – vegetative dysfunction; decrease in quality of life according to GSRS questionnaires with a total difference on all scales by 49.44 %, $p < 0.05$, as well as by SF-36 – by a decrease in the total physical – by 14.9 % and mental – by 12.99 % components ($p < 0.05$); severe excretory (according to the content of fecal α -elastase – respectively, moderate and mild degrees ($p < 0.05$)) and endocrine (according to the higher content of HbA1c (6.09 ± 0.13) % vs. (5.45 ± 0.15) %) pancreatic insufficiency, as well as an increase

in rigidity according to the data of elastography of both the liver (by 18.06 %) and pancreas (by 12.95 %), which is confirmed by the greater strength of the direct strong correlation ($r=0.720$ (isolated CP); $r=0.858$ (CP+HCV); $p<0.05$) between indicators of liver tissue stiffness and pancreas in the comorbidity of CP and HCV.

It was established in CP with comorbidity of HCV with $CAGE\geq 2.0$ deepening of the excretory insufficiency of the pancreas (according to a decrease in fecal α -elastase by 13.01 %, according to an increase in the total index of coprogram by 15.11 %, structural ultrasound changes of the liver (by 40.68 %) and pancreas (by 28.06 %), $p<0.05$; more significant changes in the liver as an organ of metabolic detoxification (bilirubin – by 25.41 %, AlAT – 24.49%, AsAT – 32.73 %), which proved the need to take into account the influence of alcohol in the evaluation of such patients.

The deepening of nutritional disorders in the comorbidity of CP and HCV has been proven in relation to those in CP: protein deficiency – according to a decrease in the content of hemoglobin by 9.16 % and ferritin by 28.21 %, an increase in transferrin – by 9.34 %; a decrease in albumin by 28.85 % and total protein by 20.17 %, an increase in the content of γ -globulin by 29.64 %, C-reactive protein – by 55.62 %, ceruloplasmin – by 42.28 %, which was accompanied by a deepening of endotoxiosis (by increasing MMP_{254} and MMP_{280} , respectively, by 8.70 % and 18.28 %), $p<0.05$; dyslipidemia (with an increase in the content of cholesterol – by 8.11%, triglycerides – by 50.89 %, the atherogenicity index – by 9.46 %, $p<0.05$; vitamin deficiency (with a lower content of tocopherol in blood serum – by 10, 9 %, retinol – by 11.16 %, calcitriol – by 12.17 %, ascorbinic acid – by 12.41 %, $p<0.05$; macro- and micronutrient deficiency (with lower iron content – by 15.49 %, calcium – by 7.11 %, magnesium – by 28.57 %, zinc – by 25.93 %, $p<0.05$); immunodeficiency with deepening of secondary immune deficiency according to the relative suppressor variant with a decrease in the immunoreactive index – by 7,79 % and simultaneously significantly higher content of immunoglobulins, $p<0.05$).

It was established that the condition of MM of the stomach and duodenum in case of comorbidity was significantly more complicated (by the total number of pathological signs of MM in 2.76 times more than those in isolated CP.

A group of 20 patients with CP and HCV took a generally accepted complex of treatment according to the GCT for three months, which included the normalization of lifestyle and dietary recommendations, pancreatin (25-40 units of lipase during meals constantly), a proton pump inhibitor (pantoprazole 40 mg), antispasmodic (mebeverine) and/or prokinetic (motilium) – in the "on demand" mode. Group 2 (GCT+HZ) – 25 patients with CP and HCV with a value of CAGE<2.0 – GCT with the additional inclusion of the hepatotrophic agent Heparizin (HZ) 1 capsule 3 times a day after meals for 3 months. Group 3 (GCT+HZ+MD) – 35 patients with CP and HCV with a CAGE value ≥ 2.0) – took the above GCT+HZ with the addition of methadoxin (MD) (Liveria IS) 500 mg (one tablet) 2 times a day for 15-30 minutes before meals for 3 months.

The additional inclusion of the multitargeted hepatotrophic agent Heparizin in the GCT was justified due to its higher efficiency compared to the GCT for better correction of abdominal pain – by 18.0 %, dyspepsia – by 12.0 %, autonomic dysfunction – by 23.0 %, anemia – by 8.0 % etc., of the physical and mental components of the quality of life according to SF-36 (in total, for the physical component – by 31.3 % versus 77.8 %, and for the psychological component – by 19.9 % versus 38.4 %), according to the dynamics of the parameters GSRS scales ($p < 0.001$); by improving the functional and structural state of pancreas (increasing the content of fecal α -elastase by 37.5 % versus 19.6 %, reducing glycosylated hemoglobin by 22.1 % versus 12.3 %, reducing the total ultrasound indicators of the pancreatic structure by 15.1 % vs 7.2 %, liver – by 17.5 % vs 11.7 % ($p < 0.05$) and stiffness parameters according to the data of liver elastometry by 41.6 % vs 5.6 % and pancreas – by 27.9 % vs 5.9 % ($p < 0.05$); by increasing the hemoglobin content – by 24.3 % vs 21.3 %, by decreasing C-reactive protein – by 87.3 % vs 65.3 %, by higher efficacy on the functional state of the liver and lipid profile, mineral and vitamin status (by increasing the content of vitamin C by 2.1 times, tocopherol by 43.5 %,

retinol by 61.7 % ($p < 0.05$), calcitriol by 73.7 %), on cellular and humoral immunity, by reducing the content of circulating immune complex – by 1.9 times ($p < 0.001$).

The higher effectiveness and expediency of the treatment program with the inclusion of two hepatotropic agents heparisin and methadoxin in the problem group of patients with CP and HCV with $CAGE \geq 2.0$ compared to those in the GCT+HZ group in terms of elimination of abdominal pain – by 27.1 %, astheno-neurotic syndrome – by 11.4 %, dyspepsia – by 9.3 %, autonomic dysfunction – by 29.8 %, etc., according to the improvement of the quality of life according to SF-36 (according to the physical and mental components, respectively, by 55.5 % and 21, 8 %), according to the positive dynamics of GSRS parameters ($p < 0.001$), the functional and structural state of the pancreas (according to the increase in fecal α -elastase content by 29.4 %, the decrease of glycated hemoglobin by 3.7 %, the NOMA index by 34.1 %, the total ultrasound indicator of the structure of the liver – by 70.6 % and the liver – by 51.7 % ($p < 0.05$), according to the improvement of nutritional status parameters (increased hemoglobin content – by 35.2 % vs 21,3 %, total protein – by 38.9 % vs 13.6 %, albumin-globulin ratio – by 93.1 % vs 60.8 %, by reducing endotoxemia ($p < 0.05$); by a decrease in the content of transferrin by 30.7 % vs 17.7 %, an increase in the content of ferritin by 92.3 % vs 24.0 %; due to the higher positive dynamics of the parameters of the lipidogram (due to the decrease in the atherogenicity index – by 82.1 % against 28.3 %, etc.), due to the improvement of the metabolism of micro- and microelements ($p < 0.05$) and vitamins (due to the increase in the content of vitamin C in 2.5 times, tocopherol – by 52.9 %, retinol – by 75.0 % ($p < 0.05$), calcitriol content – by 2.7 times); better correction of immunodeficiency (increasing the immunoregulatory index by 45.7 % with its normalisation; decrease in the activation of humoral factors, as well as a decrease of immune complexes – by 2.9 times ($p < 0.001$); in the safety of this complex due to the positive effect on the morphological state of the MM of gastroduodenal system organs (according to the higher dynamics of existing signs vs that under the influence of GCT (by 82.9 % vs 42.2 %, ($p < 0.05$).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the features of the clinical course of CP in combination with concomitant HCV treated with antiviral drugs were established. The aggravation of the clinical course of CP and quality of life against the background of HCV even treated with antiviral agents was proven by higher indicators of the GSRS scales (total by 49.44 %, ($p < 0.05$)), the SF-36 questionnaire – by a decrease in the total physical – by 14.9 % and the mental component – by 12.99 % ($p < 0.05$). The idea of a more complex functional and structural state of the liver and pancreas in the comorbid course of CP and HCV was supplemented and deepened (significantly more severe excretory pancreatic insufficiency than in isolated CP (according to the content of fecal α -elastase – respectively, medium and mild degrees ($p < 0.05$)), deeper endocrine pancreatic insufficiency with a higher HbA1c content, as well as increased stiffness according to the data of elastometry of both the liver (by 18.06 %) and pancreas (by 12.95 %) compared to those with isolated CP. For the first time, it was proposed to use the scale CAGE was used to assess the severity of CP in combination with HCV and it was established that in the group of patients with a CAGE value ≥ 2.0 , there was a deepening of excretory pancreatic insufficiency, structural and biochemical changes of the liver and pancreas, and deterioration of nutritional status.

For the first time, the deterioration of the nutritional status in the comorbidity of CP and HCV was established in relation to those in CP: protein deficiency, anemia, proteinogram disorders, endotoxemia, dyslipidemia, vitamin and macro- and microelement deficiency, immunodeficiency with deepening of secondary immune deficiency according to the relative suppressor variant with simultaneous non-specific activation of B -lymphocytes.

For the first time, it was established that the state of MM of the organs of the gastrointestinal tract of patients with a comorbid course of CP and HCV was reliably 2.76 times worse in terms of the total number of pathological signs than in isolated CP.

For the first time, the additional inclusion of Heparizin in the CP in combination with HCV treatment protocol was proposed and substantiated for higher

efficiency in relation to GCT, better correction of clinical signs, improvement of the physical and mental components of the quality of life according to the SF-36 and the dynamics of the scales of the GSRS questionnaire ($p < 0.001$); by correction of anemia to the normal state, by a more significant improvement in the functional and structural state of the liver and pancreas, lipid profile, vitamin and micro- and macroelement status, by higher effectiveness on cellular and humoral immunity ($p < 0.001$).

For the first time, the higher effectiveness and expediency of a treatment program with the inclusion of a combination of hepatotropic agents heparizin and methadoxin in the problem group of patients with CP and HCV with $CAGE \geq 2.0$ compared to those in the group of GCT+HZ with a higher level of elimination of clinical symptoms, improvement of the quality of life was proposed and proved for the first time. SF-36 (according to the physical and mental components by 55.5 % and 21.8 %, respectively), according to the positive dynamics of the parameters of the scales of the GSRS gastroenterological questionnaire ($p < 0.001$), according to the improvement of the functional and structural state of the liver and pancreas, according to the higher dynamics of the parameters lipidogram, parameters of the exchange of micro- and microelements and vitamins, better correction of immunodeficiency, according to the safety of this complex due to the positive effect on the morphological state of the MM gastroduodenal organs (according to the higher dynamics of the number of points of pathological morphological signs compared to that under the influence of GCT (by 82.9 % versus 42.2 % ($p < 0.05$)).

Practical significance of the obtained results. It was recommended that patients with CP in combination with HCV be tested according to the international CAGE questionnaire in order to detect a hidden craving for alcohol and the influence of the alcoholic factor on the formation of these nosologies, considering the receipt of two or more CAGE points as a significant hidden craving for alcohol, which must be taken into account when formation of complex treatment. A method of differential prescribing of hepatotropic drugs was proposed depending on the results of testing patients with comorbid CP and HCV according to the international CAGE

questionnaire. Patients with a CAGE value <2 are recommended to be prescribed protocol treatment with the additional inclusion of the multi-targeted hepatotrophic agent Heparizin PLC, 1 capsule 3 times a day after meals for 3 months with the aim of metabolic, antioxidant, anti-inflammatory and detoxification restoration of the functional state of the pancreas and liver.

Patients with CP and HCV with a value of CAGE ≥ 2.0 are recommended to be prescribed combined hepatotrophic therapy – (GCT with the additional inclusion of Heparizin PLC with the addition of methadoxin (Liveria IS) for 3 months according to the developed methodology in order to improve the more profoundly impaired functional capacity of the pancreas and liver, detoxification and metabolic activation, improvement of the morphological parameters of the mucous membrane of the organs of the gastrointestinal tract.

Key words: chronic pancreatitis; chronic viral hepatitis C, treated with antiviral agents; differentiated hepatotrophic therapy; heparizin; methadoxin; complex treatment; elastometry; diseases of the gastro-intestinal tract; functional and structural disorders of the liver.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Бабінець ЛС, Шайген ОР, Хомин ГО. Якість життя хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із вірусним гепатитом С. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 2018;1:38-43. DOI: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8608
2. Бабінець ЛС, Шайген ОР, Хомин ГО. Клініко-патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту в поєднанні з вірусним гепатитом С в амбулаторній практиці. Гастроентерологія, 2018;52(2):88-92. DOI: 10.22141/2308-2097.52.2.2018.132614

3. Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HO, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiadomosci lekarskie*. 2019;72(4):595-599. **SCOPUS**

4. Бабінець ЛС, Криськів ОІ, Шайген ОР, Хомин ГО. Ефективність біорегуляційного підходу у комплексній корекції ендогенної інтоксикації при хронічних ураженнях панкреатогепатобіліарної системи. *Гастроентерологія*, 2020;2(54):84-87. DOI: 10.22141/2308-2097.54.2.2020.206225

5. Хомин ГО, Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Аналіз ефективності додаткового включення гепатотрофного засобу до комплексної відновної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С. *Фітотерапія. Часопис*. 2022;3:55-62. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-55

6. Babinets LS, Khomyn HO, Halabitska IM. The Complex Rehabilitation Effectiveness of Patients with Chronic Pancreatitis and Chronic Viral Hepatitis C. *Acta Balneologica*. 2022;24(170):324-326. DOI: 10.36740/abal202204108 (Web of Sciences)

7. Хомин ГО, Бабінець ЛС. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. *Вісник клубу панкреатологів*. 2023;2:4-8. DOI: 10.33149/vkr.2023.02.02

8. Хомин ГО, Бабінець ЛС. Дієвість диференційованої гепатотрофної терапії у комплексному веденні пацієнтів із коморбідністю хронічного панкреатиту і хронічного вірусного гепатиту С. *Сімейна Медицина. Європейські практики*. 2022;4:52-58. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2022.274662

9. Бабінець ЛС, Хомин ГО, Галабіцька ІМ. Характеристики стану підшлункової залози й печінки при хронічному панкреатиті на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С залежно від результатів тестування за міжнародною анкетною CAGE. *Гастроентерологія*. 2023;57(1):29-34. DOI: 10.22141/2308-2097.57.1.2023.524

10. Khomyn HO, Babinets LS, Halabitska IM. The structural and functional state of the pancreas and liver in chronic pancreatitis in combination with chronic

viral hepatitis C depending on the index of the survey according to the international CAGE questionnaire. *Wiadomosci lekarski*. 2023;76(3):487-495. DOI: 10.36740/WLek202303104 **SCOPUS**

11. Хомин ГО, Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Оцінка морфологічних змін гастродуоденальної зони пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С. *Гастроентерологія*. 2023;57(2):70-77. DOI: 10.22141/2308-2097.57.2.2023.534

12. Хомин ГО, Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Аналіз морфології слизової оболонки гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С під впливом комбінованої гепатопротекції. *Сімейна Медицина. Європейські практики*. 2023;2:50-56. DOI: 10.30841/2786-720X.2.2023.281216

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

13. Бабінець ЛС, Шайген ОР, Хомин ГО. Особливості коморбідного перебігу хронічного панкреатиту та вірусного гепатиту С у загальноклінічній практиці. *Здоров'я України*. 2018;1(47):56.

14. Шайген ОР, Бабінець ЛС, Хомин ГО. Оцінка впливу вірусного гепатиту С у фазі ремісії на якість життя пацієнтів із хронічним панкреатитом. В: *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів*; 2020 жовт. 8-9; Тернопіль. Тернопіль; 2020. С. 63-64.

15. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ, Хомин ГО. Складне питання клінічної панкреатології – діагностика раку підшлункової залози: актуальність проблеми, реалії та перспективи. *Здоров'я України*. 2020;6(67):30-31.

16. Хомин ГО. Особливості клініки хронічного панкреатиту та якості життя пацієнтів при коморбідності з вірусним гепатитом С. В: *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю XII Український гастроентерологічний тиждень*; 2020 листоп. 26-27; Дніпро. Дніпро; 2020. С. 117.

17. Шайген О, Бабінець Л, Хомин Г. Динаміка показників ендогенної інтоксикації при комплексній біорегуляційній терапії хронічних уражень панкреатогепатобіліарної системи. In: Abstracts of the 12th International scientific and practical conference Impact of modernity on science and practice; 2020 April 13-14; Edmonton. Edmonton; 2022. P. 645-648.

18. Хомин ГО, Бабінець ЛС. Обґрунтування застосування гепатотропного засобу у комплексному лікуванні хронічного панкреатиту на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 черв. 9; Тернопіль. Тернопіль; 2022. С. 37-38.

19. Хомин ГО, Бабінець ЛС. Ефективність комплексного лікування із включенням метадоксину при веденні пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2022 жовт. 12-13; Тернопіль. Тернопіль; 2022. С. 37-38.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень та термінів	24
Вступ	26
Розділ 1 Актуальні етіопатогенетичні та клінічні аспекти перебігу хронічного панкреатиту у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом с (пролікованим). Сучасні можливості комплексного лікування та профілактики (огляд літератури)	40
1.1 Актуальні аспекти етіології, патогенезу і діагностики хронічного панкреатиту з огляду на супутній хронічний вірусний гепатит С	40
1.2 Аналіз наявних і перспективних принципів і методів лікування хронічного панкреатиту з огляду на ураження печінки при коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С	54
Розділ 2 Матеріали та методи. Клінічна характеристика контингенту досліджуваних пацієнтів	71
2.1 Характеристика пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С	71
2.2 Характеристика методів дослідження хворих на хронічний панкреатит на тлі хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого)	82
2.2.1 Загальноклінічні методи дослідження та оцінка якості життя	82
2.2.2 Оцінка структурного і функціонального стану підшлункової залози і печінки	85
2.2.3 Оцінка нутритивного статусу пацієнтів	88
2.2.4 Оцінка імунного статусу пацієнтів	92

	21	
2.2.5	Методика проведення морфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки	92
2.2.6	Методика статистичної обробки результатів дослідження	94
2.3	Характеристика лікувальних програм	95
Розділ 3 Клініко-патогенетичні особливості хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С (пролікованим)		101
3.1	Оцінка клінічних ознак і якості життя пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого)	101
3.2	Оцінка функціональних і структурних параметрів підшлункової залози і печінки пацієнтів із хронічним панкреатитом в залежності від наявності хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого)	107
3.3	Аналіз загальноклінічних і біохімічних параметрів підшлункової залози пацієнтів із хронічним панкреатитом в залежності від наявності хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого)	117
3.4	Аналіз вибраних параметрів ліпідного і білкового обміну пацієнтів із хронічним панкреатитом в залежності від наявності хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого)	125
3.5	Мінеральний і вітамінний статус хворих на хронічний панкреатит у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С (пролікованим)	128
3.6	Аналіз імунного статусу пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С (пролікованим)	131

3.7	Аналіз морфологічних змін органів гастродуоденальної зони пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С (пролікованим)	135
Розділ 4 Клініко-патогенетичне обґрунтування включення курсу диференційованої гепатотрофної терапії до комплексного відновного лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С (пролікованим)		150
4.1	Порівняльний аналіз впливу додаткового включення курсу диференційованої гепатотрофної терапії до комплексного відновного лікування хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С на клінічний стан пацієнтів і якість життя	150
4.2	Оцінка динаміки функціональних і структурних параметрів підшлункової залози і печінки пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого) під впливом різних лікувальних програм	157
4.3	Аналіз динаміки загальноклінічних і біохімічних параметрів підшлункової залози пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого) під впливом запропонованих лікувальних комплексів	160
4.4	Аналіз динаміки вибраних параметрів ліпідного і білкового обміну пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С (пролікованим) під впливом запропонованих лікувальних програм	163

4.5	Аналіз динаміки параметрів мінерального і вітамінного статусу пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С (пролікованим) під впливом запропонованих лікувальних програм	169
4.6	Порівняльний аналіз впливу на імунний статус пацієнтів включення диференційованої гепатотрофної терапії до комплексного відновного лікування хронічного панкреатитом у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С	172
4.7	Аналіз динаміки морфологічних змін слизової оболонки органів гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С під впливом запропонованих терапевтичних комплексів	175
	Висновки	195
	Практичні рекомендації	201
	Список використаних джерел	202
	Додатки	229

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АлАТ	– аланінамінотрансфераза;
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза;
ГГТ	– гама-глутамілтранспептидаза;
ГДЗ	- гастродуоденальна зона;
ГЗ	– гепаризин;
ЗПК	– загальноприйнятий комплекс лікування;
ЗСНПЗ	- зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози;
ЗХС	– загальний холестерин;
ЗФТ	- замісна ферментна терапія;
ЗЯШ	– загальна якість життя;
ЕлХЗ	– еластографія хвилі зсуву;
ЛФ	– лужна фосфатаза;
ЛПВГ	– ліпопротеїди високої густини;
ЛПДНГ	– ліпопротеїди дуже низької густини;
ЛПНГ	– ліпопротеїди низької густини;
МД	– метадоксин;
ОПМ	– обвід м'язів плеча;
ОП	– окружність плеча;
ОТ	– окружність талії;
СМП ₂₅₄	– середньомолекулярні пептиди при довжині хвилі 254 нм;
СМП ₂₈₀	– середньомолекулярні пептиди при довжині хвилі 280 нм;
СРП	– С-реактивний протеїн;
ПЗ	– підшлункова залоза;
ТГ	– тригліцериди;
ХП	– хронічний панкреатит;
ХВГС	– хронічний вірусний гепатит С;
ЦД	– цукровий діабет;
ЦК	– циркулюючі імунні комплекси;

ЦП	– церулоплазмін;
ШЖСТ	– шкірно-жирова складка над трицепсом;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
ЯЖ	– якість життя;
ЯЖ-ШКТ	– якість життя за опитувальником GSRS;
AP	– шкала абдомінального болю опитувальника GSRS;
BP	– шкала інтенсивності болю;
CAGE	– міжнародна шкала прихованого потягу до алкоголю;
CD3	– загальна популяція Т-лімфоцитів;
CD4	– субпопуляція Т-хелперів;
CD8	– субпопуляція Т-супресорів;
CD16	– субпопуляція натуральних кілерів;
CD22	– загальна популяція В-лімфоцитів;
CS	– шкала закрєпу опитувальника GSRS;
C _{H50}	– система комплементу;
DS	– шкала діареї опитувальника GSRS;
Ig	– імуноглобулін;
GH	– шкала загального стану здоров'я;
GSRS	– спеціалізований опитувальник гастроентерологічного хворого;
HbA1c	– глікозильований гемоглобін;
IS	– шкала диспепсії опитувальника GSRS;
RP	– шкала фізичного функціонування;
RE	– шкала емоційного здоров'я;
RF	– шкала рольового функціонування;
RS	– шкала гастрального рефлюксу опитувальника GSRS;
SF	– шкала соціального функціонування;
SF-36	– загальний опитувальник якості життя;
VT	– шкала життєвої активності.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Хронічний панкреатит (ХП) є одним із найбільш поширених і складних захворювань у сучасній медицині, лікування якого становить значні труднощі через низьку ефективність, що призводить до зниження якості життя (ЯЖ) пацієнтів найбільш працездатного віку [102]. ХП за поширеністю, зростанням тимчасової непрацездатності та інвалідизацією є серйозною соціально-економічною проблемою [106, 141, 178]. За останні десятиліття встановлено загальносвітовий тренд до зростання захворюваності на гострий і ХП більш ніж понад удвічі [250]. У структурі захворювань органів шлунково-кишкового тракту він становить від 5,1% до 9,0% [173, 252]. У патогенезі розвитку рецидивуючого ХП лежить ушкодження ацинарних клітин підшлункової залози (ПЗ) різноманітними екзогенними та ендогенними факторами, серед яких найбільше поширення отримали хронічний алкоголізм (від 25 % до 80 %) і хвороби біліарної системи (від 25 % до 40 %) [105, 117, 233, 241, 254]. В 5% випадків ХП відносять до «ідіопатичних» захворювань, причину виникнення якого встановити при застосуванні сучасних методів діагностики неможливо [259]. Вчені вважають, що серед етіологічних чинників формування ХП не тільки названі вище відіграють роль, а також інфекційний фактор [165, 248]. За даними Бабінець Л.С. та співавт. (2007, 2021) при аналізі значимих етіологічних чинників на формування захворювання серед 218 пацієнтів із ХП, встановили наступні цифри впливовості цих чинників: алкогольний – 8,26 %, гепатобіліарний – 44,50 %, гастродуоденогенний – 51,37 %, інфекційний – 56,88 %, ішемічний – 20,18 %, алергічний – 8,33 %, посттравматичний – 16,67 %, після гострого панкреатиту – 7,80 % [6]. Більшість хворих мали змішаний генез ХП, тому чинники часто наслоювались [42, 248]. Такий стан речей привернув увагу до значимості інфекційного та гепатобіліарного факторів.

В останні роки все більше уваги приділяється інфекційному агенту, вплив якого може призвести до розвитку запального процесу в ПЗ [156]. Причинами

його виникнення можуть бути епідемічний паротит, віруси гепатиту, ентеровіруси, аденовірус, віруси Коксакі, мікоплазмоз, сальмонельоз, гельмінтоз та інші інфекції. На сьогодні є мало даних про вплив на ПЗ інфекційних агентів [162]. Особливе зацікавлення представляє враження ПЗ вірусами гепатитів, які дуже поширились в останні роки як у всьому світі, так і в нашій країні. Набагато складніша ситуація виникає при захворюванні вірусним гепатитом С (ВГС), для якого притаманний безсимптомний (безжовтяничний) перебіг із подальшим розвитком хронічного процесу у 80 % пацієнтів. Україна належить до країн із середньою поширеністю ВГС – інфіковано приблизно 3 %. Однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, інфікованість вірусом ГС серед деяких із них значно перевищує середньосвітові показники і досягає 40-60 %. Недостатність розробки питань комплексного лікування ХП взагалі [199], а особливо у коморбідності з ВГС мотивує до глибшого вивчення механізму його розвитку на тлі ВГС, а також до розробки нових підходів до лікування. Надзвичайно актуальним є вивчення впливу протівірусних препаратів прямої дії, що застосовуються для лікування ВГС, на стан ПЗ. Потребує оптимізації і диференціації гепатопротекторна терапія при ХВС, а також вивчення її впливу на пацієнтів з ХП.

Дослідження поєднаного перебігу різних нозологій у сучасній науці і практиці є надзвичайно актуальним у зв'язку із великою кількістю хворих із коморбідністю найбільш значимих хронічних терапевтичних станів [32, 185, 238, 248]. Крім того, коморбідність вимагає дослідження взаємозалежних патогенетичних синдромів, притаманних обом поєднаним патологіям, а також доцільності призначення протокольних і ад'ювантних засобів, а також урахування можливого взаємовпливу на прогноз і якість життя таких хворих [130].

Коморбідний перебіг ХП і хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) є частим і складним, призводить до формування ускладнень навіть після виконання протівірусного лікування інфекції вірусного гепатиту С [58]. Серед інфекційних агентів найбільш актуальними причинами виникнення або

ускладнення клінічного перебігу ХП є вірусні гепатити С, В і D, щодо яких доказово доведено здатність до хронізації інфекції [247]. Для цих вірусів характерні однакові шляхи поширення (в цьому числі через кров та її продукти) і тривала персистенція в організмі [208]. Одним з найважливіших відкриттів останніх років є встановлення факту реплікації вірусу ВГС у тканинах лімфатичного і нелімфатичного походження, що призвело до з'ясування патогенезу багатосистемності ураження, який спостерігається при цих інфекціях [189, 247]. Такий підхід дозволяє розглядати ВГ не тільки як хворобу печінки, але й як системну (генералізовану) інфекцію, яка впливає на інші органи, зокрема, ПЗ [216, 263]. На думку багатьох науковців, в Україні близько 3,6 % (до 1,5 млн) людей живуть із ХВГС, але під медичним наглядом перебуває тільки 5,4 % [173]. Україна належить до країн із середнім рівнем поширення вірусного гепатиту С, однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування вірусом гепатиту С серед деяких із них значно перевищує середньосвітові показники і сягає 40–60%. Не дивлячись на те, що ВГС виліковний у 95 %, велика кількість пацієнтів не знає про свій діагноз і не проходить терапію. Лікування натепер є доступною за вартістю (ціна його зменшилася з 900 до 100 у.о.), тому виявлення пацієнтів з ВГС є надзвичайно важливим, особливо на амбулаторному етапі медичної допомоги [160].

ХП – багатофакторне запальне захворювання ПЗ, яке призводить до рецидивів і прогресування, характеризується поступовим заміщенням ацинарної та острівкової тканини, що призводить у подальшому до розвитку функціональної неспроможності органу різного ступеня вираженості [91, 236]. Клініцисти відзначають виникнення значних труднощів на первинному етапі діагностики, що обумовлено атиповим перебігом патологічного процесу з раннім розвитком ускладнень (до 30 %), низькою ефективністю лікувальних заходів і високою частотою поєднання з іншими захворюваннями, зокрема, з ХВГС, що необхідно враховувати при веденні пацієнтів із ХП [142, 203, 213, 246]. Це мотивувало до проведення дослідження впливу наявності ХВГС на

екскреторну та інкреторну функціональну нездатність ПЗ, на структурний стан ПЗ і печінки, на клінічний перебіг ХП. Відомо про певні дослідження щодо патогенетичних чинників формування нутритивних порушень при ХП, однак при поєднанні його з ХВГС вони практично відсутні [146]. Є потреба у більш глибокому дослідженні явищ запалення, ендогенної інтоксикації та стану антиоксидантних систем при ХП на спроможність ПЗ і печінки як органів травлення і метаболічної дезінтоксикації при наявності в анамнезі ХВГС.

Суттєвим недоліком терапевтичного підходу до пацієнтів з ХП є відсутність чіткої стандартної програми лікування пацієнтів, особливо на етапі амбулаторного відновного лікування [155, 199]. При коморбідності ХП і ХВГС це призводить до багаточисленних нутритивних розладів, як-от мінеральні, ліпідні і білкові, імунодефіцит, гіповітамінози, дисбіоз товстої кишки, морфологічні патологічні зміни слизової оболонки (СО) органів гастродуоденальної зони (ГДЗ) [193]. При цьому страждає якість життя пацієнтів, формуються ускладнення, збільшується потреба у безперервній ферментній і гепатотрофній терапії.

Нині гепатит С став виліковним захворюванням [160]. Наукові розробки тривають, інноваційні засоби здатні значно покращити дієвість лікування. Важливим питанням є дослідження наслідків ХВГС у разі проведення етіотропної терапії для стану ПЗ і печінки при ХП [18]. Із цією метою застосовують гепатотрофну терапію, яка має бути диференційованою в залежності від потреб пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС. Є багато робіт стосовно дієвості гепатотрофних препаратів, зокрема препаратів амінокислотного ряду (адеметіоніну, метіоніну, гліцину та ін.), есенціальних фосфоліпідів (ФЛ), урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) та ін. на функціонування печінки, зниження інтоксикації, покращання її структури і метаболізму [200, 217, 223, 239, 261, 262]. Однак чи доцільно застосовувати гепатотрофні засоби із панкреатотрофною метою залишається нез'ясованим, особливо при поєднанні із ХВГС.

При пошуку ефективних засобів у сферу уваги увійшли гепатотрофні препарати Гепаризин PLC і Метадоксин (Ліверія ІС). Мотивацією для включення до загальноприйнятого комплексу (ЗПК) українського оригінального засобу Гепаризину PLC є необхідність підсилення печінки як органу метаболічної дезінтоксикації, білкового синтезу, покращення біліарного синтезу і пасажу та ін. Даний гепатотрофний препарат є мультискладовим і мультитаргетним (ГЗ містить гліциризин, гліцин, DL-метионін, фосфоліпіди (ФЛ), які за своєю структурою аналогічні ендогенним речовинам. Даний засіб ГЗ, за даними дослідників і клініцистів, рекомендовано для покращення функціонального стану печінки і профілактики ускладнень при ХГ, в т.ч. вірусного походження, та інших дифузних захворюваннях печінки, для ефективного антивірусного захисту від проникнення вірусів, для підвищення розумової працездатності і навіть покращення функціонального стану організму в умовах стресу. при псоріазі, дерматитах і екземі. Однак відомостей щодо доцільності та ефективності застосування даного засобу при ХП у науковій і навчальній медичній літературі нами не було знайдено. Це й мотивувало для проведення дослідження.

При лікуванні пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням шкали прихованого потягу до алкоголю $CAGE \geq 2,0$ вважали за доцільне посилити лікувальний комплекс шляхом комбінованої гепатотрофної терапії, оскільки прогнозували у таких хворих більш тяжкий клінічний перебіг ХП, що також вважали необхідним поглиблено дослідити. У поле зору, окрім ГЗ, попав препарат гепато- та панкреатотрофної дії Метадоксин (Ліверія ІС) (МД), який відомий низкою позитивних ефектів, маючи гепатопротекторну, мембранопротекторну, антиоксидантну, антифібротичну, гіполіпідемічну дії. Ці ефекти щодо покращення стану печінки призводять до оптимізації стану ПЗ.

Відомо, що МД – піридоксин-L2-пірролідон-5-карбоксилат, що є попередником піридоксаля і піридоксальфосфата, які в якості коферментів беруть участь у печінковому метаболізмі вуглеводів, аміно- та жовчних кислот. 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. Дія МД обумовлена зменшенням вираженості окиснювального стресу внаслідок блокування реакції перекисного окиснення ліпідів. В якості антиоксиданта МД попереджує руйнування клітинної мембрани і первинну структурну дегенерацію гепатоцита, а також порушення його функцій. За даними дослідників, МД попереджує жирову інфільтрацію печінки; перешкоджає утворенню 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. МД має також анксиолітичний і легкий антидепресивний ефекти, які пов'язані з його дофамінергічною дією. Це важливо у лікуванні пацієнтів із сумісними ураженнями печінки та ПЗ, покращенні їхнього психоемоційного стану, ЗЯЖ і ЯЖ-ШКТ. Низкою експериментальних досліджень на тваринах було доведено антифібротичну дію МД за рахунок зниження вмісту колагену і гідроксипроліну, оптимізації вмісту білірубину, підвищення вмісту глікогену та відновленого глутатіону, підвищення швидкості виведення аміаку, етанолу та його метаболітів, зменшення кількості вільних радикалів і відповідно сприяння нормалізації реакції окисного фосфорилування. Є поодинокі повідомлення щодо впливу МД на блокування диференціації преадипоцитів.

Це мотивувало нас до проведення дослідження щодо ефективності включення МД до лікування пацієнтів із ХП на тлі пролікованого етіотропно ХВГС, оскільки таких відомостей у літературних джерелах знайдено не було.

Означені питання стали підставою для проведення даної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

«Оцінка клінічного перебігу, метаболічних та імунних порушень, змін функції органів та систем при внутрішніх захворюваннях за умови коморбідних станів» (номер держреєстрації 0118U000361).

Мета дослідження: встановити клініко-патогенетичні особливості коморбідності хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С, пролікованим противірусними засобами, і підвищити ефективність протокольного лікування шляхом диференційованого включення до нього гепатотрофних засобів із метою корекції встановлених порушень на основі комплексної оцінки клінічного перебігу, функціонального стану підшлункової залози і печінки, ендотоксикозу, нутритивного статусу, морфологічного стану слизової оболонки органів гастроудоденальної зони та якості життя пацієнтів.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості клінічного перебігу ХП у поєднанні із супутнім ХВГС, пролікованим етіотропними противірусними препаратами, а також оцінити якість життя пацієнтів за параметрами міжнародних шкал якості життя GSRS та SF-36.

2. Оцінити функціональний і структурний стан ПЗ і печінки при ХП в залежності від наявності супутнього ХВГС (пролікованого етіотропними противірусними засобами).

3. Вивчити клінічні ознаки, функціональний і структурний стан ПЗ і печінки при ХП і параметри нутритивного статусу пацієнтів із ХП на тлі ХВГС, пролікованого етіотропними противірусними засобами, в залежності від результату тестування за шкалою прихованого потягу до алкоголю CAGE.

4. Провести порівняльне дослідження стану параметрів різних ланок нутритивного статусу пацієнтів із ХП в залежності від наявності супутнього ХВГС, пролікованого етіотропними противірусними засобами (білкового, ліпідного, вітамінного, мікро- і мікроелементного, імунного клітинного і гуморального статусів).

5. Проаналізувати морфологічний стан слизової оболонки органів гастроуденальної зони при ХП в залежності від наявності супутнього ХВГС.

6. Запропонувати і науково обґрунтувати включення мультитаргетного гепатотрофного засобу гепаризину до комплексного лікування ХП у поєднанні із ХВГС, пролікованим етіотропними противірусними препаратами.

7. Розробити і науково обґрунтувати включення комбінації гепатотрофних засобів гепаризину і метадоксину до комплексного хворих на ХП у поєднанні із ХВГС, пролікованим етіотропними противірусними препаратами, із сумарним результатом шкали $CAGE \geq 2$.

Об'єкт дослідження: комплекс клініко-патогенетичних, нутритивних і морфологічних параметрів пацієнтів з коморбідним перебігом хронічного панкреатиту і хронічного вірусного гепатиту С.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу ХП із коморбідним ХВГС, параметри якості життя за міжнародними опитувальниками GSRS і SF-36, вплив ХВГС, пролікованого противірусними засобами, на функціональний і структурний стан підшлункової залози і печінки ПЗ при ХП, показники ендогенної інтоксикації, білкового обміну і протеїнограми, вітамінного і мікро- та мікроелементного обміну, ліпідограми та імунного статусу, морфологічні параметри СО органів пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС, а також оцінка за динамікою даних показників ефективності запропонованих комплексних програм пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ХВГС.

Методи дослідження: загальноклінічні методи (стандартизований огляд); клініко-анамнестичні (оцінка клінічних проявів ХП із ХВГС); антропометричні (оцінка пулу білків та запасу жиру – індекс маси тіла (ІМТ), обвід м'язів плеча (ОМП), шкірно-жирова складка над трицепсом (ШЖСТ)); біохімічні (рівень середньомолекулярних пептидів (СМП), вміст церулоплазміну (ЦП), ретинолу у плазмі крові, токоферолу у сироватці крові, рівень магнію, сироваткового заліза, калію та натрію, АлАТ, АсАТ, фракції білірубину, ліпідограми, вміст

загального білка, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c); метод атомно-адсорбційної спектрометрії (вміст міді, цинку, свинця, кадмію); глюкозооксидазний метод (рівень глюкози в крові натще); імуноферментні методи (фекальна α -еластаза-1 і кальцитріол $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$); із використанням моноклональних антитіл (популяції і субпопуляції Т- і В-лімфоцитів); метод радіальної імунодифузії (сироваткові Ig M, G, A класів); інструментальні (ультразвукове дослідження (УЗД) у В-режимі і метод еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ) натще для визначення структурного стану підшлункової залози і печінки); морфологічні (дослідження біоптатів слизової оболонки (СО) шлунка і дванадцятипалої кишки за загальноприйнятою методикою із оцінкою за міжнародною OLGA OLGIM і власною системами); медико-соціологічні (визначення параметрів якості життя (ЯЖ) за опитувальниками GSRS і SF-36 і прихованого потягу до алкоголю за міжнародною анкетой CAGE; статистичні (математична обробка отриманих результатів).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено особливості клінічного перебігу ХП у поєднанні із супутнім ХВГС, пролікованим етіотропними противірусними препаратами. Доведено обтяження клінічного перебігу ХП і якості життя на тлі навіть пролікованого противірусними засобами ХВГС за вищими рівнями показників шкал опитувальника GSRS (сумарно – за всіма шкалами на 49,44 %, ($p < 0,05$)), опитувальника SF-36 – за зниженням сумарного фізичного стану пацієнтів на 14,9 % і сумарного психічного стану на 12,99 % ($p < 0,05$). Доповнено і поглиблено уявлення про більш складний функціональний і структурний стан ПЗ і печінки при коморбідному перебігу ХП і ХВГС (достовірно тяжчу екскреторну недостатність ПЗ, ніж при ізольованому ХП (за вмістом фекальної α -еластази – відповідно середнього і легкого ступенів ($p < 0,05$)), більш глибоку ендокринну недостатність ПЗ за вищим вмістом HbA1c, що відповідає стану латентного діабету проти стану переддіабету, а також підвищення жорсткості за даними ЕлХЗ як печінки (на 18,06 %), так і ПЗ (на 12,95 %) стосовно таких при ізольованому ХП до рівня жорсткості печінки як при F2-F3 за Metavir.

Вперше запропоновано використовувати шкалу CAGE для оцінки тяжкості ХП у поєднанні із ХВГС і встановлено, що у групі пацієнтів із ХП на тлі ХВГС із значенням $CAGE \geq 2,0$ відбувалось поглиблення ЗСНПЗ, структурних і біохімічних змін печінки та ПЗ як органу метаболічної детоксикації при ХП, а також погіршення параметрів нутритивного статусу хворих із урахуванням алкогольного впливу, який пацієнти приховують або не враховують його значимість.

Вперше встановлено поглиблення порушень багатьох ланок нутритивного статусу при коморбідності ХП і ХВГС стосовно таких при ХП: білкової недостатності, анемії, порушення протеїнограми, ендотоксикозу, дисліпідемії, вітамінної та макро- і мікроелементної недостатності, імунодефіциту із поглибленням вторинної імунної недостатності за відносним супресорним варіантом із нижчим імунореактивним індексом – на 7,79 % із одночасною незначною неспецифічною активацією В-лімфоцитів.

Вперше констатовано, що стан слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС був достовірно більш ускладненим (за загальною кількістю наявних патологічних ознак СО у 2,76 рази більше, ніж таких при ізольованому ХП).

Вперше було запропоновано і обґрунтовано додаткове включення мультитаргетного гепатотрофного засобу гепаризину до комплексного лікування ХП у поєднанні із ХВГС, пролікованим етіотропними противірусними препаратами, за вищою ефективністю такої лікувальної програми стосовно протокольної за кращою корекцією клінічних ознак, за покращенням фізичного і психічного компонентів ЯЖ за SF-36, за динамікою параметрів шкал гастроентерологічного опитувальника GSRS ($p < 0,001$); за більш значним покращенням функціонального і структурного стану ПЗ; корекцією анемії до стану норми, за більш високою дієвістю на функціональний стан печінки, параметрів ліпідограми, порушеного вітамінного і мікро- та макроелементного статусу, за вищою дієвістю на клітинний і гуморальний імунітет ($p < 0,001$).

Вперше запропоновано і доведено вищу дієвість і доцільність лікувальної програми із включенням комбінації гепатотрофних засобів гепаризину і метадоксину у проблемної групи пацієнтів із ХП і ХВГС із $CAGE \geq 2,0$ стосовно таких у групі ЗПК+ГЗ за вищим рівнем елімінації клінічних симптомів, покращення якості життя за SF-36 (за фізичним і психічним компонентом відповідно на 55,5 % і 21,8 %), за позитивною динамікою параметрів шкал гастроентерологічного опитувальника GSRS ($p < 0,001$), за покращенням функціонального і структурного стану ПЗ і печінки, за вищою динамікою параметрів ліпідограми, параметрів обміну мікро- та мікроелементів і вітамінів, кращою корекцією імунодефіциту, за безпечністю даного комплексу через позитивний вплив на морфологічний стан СО органів ГДЗ (за вищою динамікою кількості балів патологічних морфологічних ознак проти такої під впливом ЗПК (на 82,9 % проти 42,2 %, ($p < 0,05$)).

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано пацієнтам на ХП у поєднанні із ХВГС для виявлення прихованого потягу до алкоголю і впливу алкогольного фактора на формування даних нозологій проводити тестування за міжнародною анкетною CAGE, вважаючи отримання двох і більше набраних балів за CAGE як значимий приховуваний потяг до алкоголю, який впливає на клінічну тяжкість ХП і ХВГС, що необхідно враховувати при формуванні комплексного лікування.

Запропоновано методику диференційованого призначення гепатотрофних засобів у залежності від результату тестування пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС за міжнародним опитувальником CAGE. Пацієнтам із значенням $CAGE < 2$ рекомендовано призначати протокольне лікування із додатковим включенням мультитаргетного гепатотрофного засобу Гепаризин PLC по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців з метою метаболічного, антиоксидантного, протизапального і детоксикаційного відновлення функціонального стану підшлункової залози і печінки.

Пацієнтам із ХП і ХВГС із значенням $\text{CAGE} \geq 2,0$ рекомендовано призначати комбіновану гепатотрофну терапію – (ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу Гепаризин PLC із додаванням метадоксину (Ліверія ІС) протягом 3 місяців за розробленою методикою з метою покращення більш глибоко порушеної функціональної спроможності підшлункової залози і печінки, детоксикації і метаболічної активації, покращення морфологічних параметрів слизової оболонки органів ГДЗ.

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

Особистий внесок здобувача. Здобувачем персонально визначено напрямок наукової роботи, проведено патентно-інформаційний пошук за проблематикою дослідження, сформовано структуру і дизайн дослідження; виконано клінічне обстеження пацієнтів, проведено аналіз отриманих лабораторних, морфологічних та інструментальних результатів. Персонально здобувачем сформовано базу даних, проведено статистичну обробку даних і підсумовано результати наукової роботи із формулюванням висновків і практичних рекомендацій, виконано впровадження отриманих напрацювань у практику закладів охорони здоров'я і до навчального процесу.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації оприлюднено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «XII Український гастроентерологічний тиждень» (м. Дніпро, 26–27 листопада 2020 р.); The 12th International scientific and practical conference «Impact of modernity on science and practice» (Edmonton, 13-14 April 2020); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 8-9 жовтня 2020 р.); науковому симпозиумі з міжнародною участю «Проблемні питання функціональних розладів органів травлення та коморбідності у загальнолікарській практиці, особливості фармацевтичної опіки» (м. Тернопіль, 16-17 грудня 2021 р.); XIX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики-сімейного лікаря», у рамках якої відбулась науково-практична конференція «Основні сучасні концепції діагностики та лікування захворювань і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози» (м. Тернопіль, 23-24 лютого 2023 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 22-23 червня 2023 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні аспекти вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики-сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 17-18 лютого 2022 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 23-24 червня 2022 р.); підсумковій LXV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 12-13 жовтня 2022 р.)

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових праць, серед яких 12 статей, 9 з яких – у наукових фахових виданнях України, 3 статті в іноземних журналах країн Євросоюзу, з них 2 – у виданнях, що містяться в базі даних SCOPUS, одна стаття – у базі WebScienses); 7 тез – у матеріалах науково-практичних конференцій.

Об'єм та структура дисертації. Дисертація викладена на 246 сторінках і містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, два розділи оригінальних досліджень із аналізом і узагальненням результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, що налічує 263 наукові праці (55 – кирилицею, 208 – латиницею), додатки. Дисертація ілюстрована 38 рисунками і 34 таблицями. Список використаних джерел і додатки викладено на 44 сторінках.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У КОМОРБІДНОСТІ ІЗ ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С (ПРОЛІКОВАНИМ). СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Актуальні аспекти етіології, патогенезу і діагностики хронічного панкреатиту з огляду на супутній хронічний вірусний гепатит С

Хронічний панкреатит (ХП), який є одним із самих проблемних за поширеністю, ускладненнями та соціально-медичною значимістю захворюванням не тільки у гастроентерологічній, але й у цілому в загальнолікарській практиці, привертає увагу дослідників і клініцистів у зв'язку із невизначеністю багатьох питань щодо формування даної патології, її ускладнень, а також відсутністю чітких алгоритмів ведення пацієнтів як у гострому, так і відновному періоді [141, 248]. Особливі труднощі виникають при коморбідному перебігу ХП, оскільки відсутні протоколи щодо ведення коморбідних патологій не тільки у вітчизняній лікарській практиці, але й у світовій [27, 71, 84].

Саме тому станом на сьогодні дослідження коморбідності є одним з актуальних напрямків розвитку медичної науки і практики, зокрема коморбідності захворювань підшлункової залози (ПЗ). Доказова медицина стандартизувала медицину на основі вивчення окремих нозологій, що сприяло створенню і втіленню протоколів і стандартів. Однак поза межами доказової медицини залишилася проблема одночасного поєднання різних хвороб організму людини, в тому числі коморбідність – наявність декількох хронічних захворювань, пов'язаних між собою єдиним патогенетичним механізмом [87]. Відомо, що ХП викликає труднощі в ранній діагностиці, характеризується низькою ефективністю лікування, призводить до частого виходу на інвалідність

і високої смертності [97, 137, 207]. Останніми десятиліттями відмічається значне «помолодження» хворих на ХП: середній вік пацієнтів знизився із 50 років до 39. На 30% збільшилась кількість жінок [167, 170].

Цифри захворюваності на ХП у країнах Європи складають від 4 до 8 випадків на 100 тис. населення на рік, а поширеності – 25 випадків на 100 тис. [99, 138, 249]. Вже сакраментальним стало положення, що в Україні за останніх три десятиліття захворюваність на ХП зросла більш ніж удвічі, вона в 3-4 рази вища, ніж в Європі, а станом на 2019 р. кількість хворих досягла відмітки 880 тис. [8, 10, 32, 173]. Дискусії про те, що для діагностики ХП притаманні як гіпердіагностика, так і гіподіагностика, ще більше підкреслюють актуальність розробки проблеми коморбідності при ХП [154].

Етіологічних чинників формування ХП багато, часто це багатофакторний процес [6, 71, 126]. В основі розвитку рецидивного ХП лежить ураження ацинарних клітин ПЗ різноманітними екзогенними та ендогенними факторами, серед яких найбільше поширення отримали хронічний алкоголізм (від 25,0 до 80,0 %) і хвороби біліарної системи (від 25 до 40%) [88, 93, 124, 164, 248, 253]. В 5,0 % випадків ХП трактують як «ідіоматичну» патологію, чітку причину виникнення якої встановити при застосуванні сучасних методів діагностики неможливо [148].

За даними Бабінець Л.С. та співавт. (2007, 2021), при аналізі значимих етіологічних чинників на формування захворювання серед 218 пацієнтів із ХП, встановили наступні цифри впливовості цих чинників: алкогольний – 8,26 %, гепатобіліарний – 44,50 %, гастродуоденогенний – 51,37 %, інфекційний – 56,88 %, ішемічний – 20,18 %, алергічний – 8,33 %, посттравматичний – 16,67 %, після гострого панкреатиту – 7,80 % [6]. Більшість хворих мали змішаний генез ХП, тому чинники часто настоювались [1, 32, 37, 43, 144, 152, 172]. Такий стан речей привернув увагу до значимості інфекційного та гепатобіліарного факторів.

Останніми роками все більше уваги приділяється інфекційному фактору, вплив якого може призвести до розвитку запалення ПЗ: епідемічний паротит,

аденовірус, віруси гепатитів, ентеровіруси, мікоплазмоз, віруси Коксакі, сальмонельоз та інші [84, 103]. Серед вірусних чинників самими значимими причинами виникнення й ускладнення клінічного перебігу ХП є вірусні гепатити (ВГ) С, В і D, щодо яких доказово доведено здатність до хронізації інфекції. Для цих вірусів характерні однакові шляхи поширення (в цьому числі через кров та її продукти) і тривала персистенція в організмі. Одним з найважливіших відкриттів останніх років є встановлення факту реплікації віруси ВГВ і ВГС у тканинах лімфатичного і нелімфатичного походження, що призвело з'ясування патогенезу багатосистемності ураження, який спостерігається при цих інфекціях. Такий підхід дозволяє розглядати ВГ не тільки як хворобу печінки, але й як системну інфекцію, яка втягує інші органи, зокрема, ПЗ. ВГ часто призводить до ускладнень, самими грізними з яких є цирозу печінки (ЦП) і гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), а також уражень інших органів [7, 96].

За оцінками експертів, в Україні близько 3,6% (близько 1,5 млн) людей живуть із хронічним гепатитом С (ХВГС), але під медичним наглядом перебуває тільки 5,4 % [173]. Україна належить до країн із середнім рівнем поширення вірусного гепатиту С, однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування вірусом гепатиту С серед деяких із них значно перевищує середньосвітові показники і сягає 40–60 % [174, 222].

ВГС станом натеper є виліковним у 95 %, однак часто хворі не знають про свій діагноз і не лікуються. Лікування стало доступним за вартістю (ціна курсу зменшилася з 900 до 100 у.о.), тому виявлення пацієнтів з ВГС є актуальною проблемою, особливо на амбулаторному етапі надання медичної допомоги [160]. Велике значення у досягненні основної мети терапії – стійкої вірусологічної відповіді – є своєчасне виявлення хвороби, визначення її стадії та призначення оптимальної схеми лікування.

На сьогодні в Україні, відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), реєструють гострий гепатит С (В17) і вірусний гепатит С (В18.2) [35, 42]. Однак передбачена реєстрація форм В94.2 – наслідки

вірусного гепатиту, тому відсутня інформація щодо кількості носіїв HCV, цирозу та раку печінки, етіологічно зумовлених HCV. Своєчасне виявлення хворих, а в подальшому налагоджена система їх реєстрації є одним із наріжних каменів у визначенні дійсної інтенсивності, проявів, тенденцій розвитку та рушійних сил епідемічного процесу ВГС, а також урахування його впливу на клінічний перебіг інших захворювань, зокрема на ХП і ЦД, тобто ті хвороби, що пов'язані із ураженням ПЗ [99].

Особливістю ХВГС є ураження не тільки печінки, але й деяких внутрішніх органів із домінуванням у клінічній картині позапечінкових проявів, частота яких при ХВГС у різних країнах коливається від 38 % до 74 %. Згідно із сучасними уявленнями про патогенез уражень ПЗ ХП і ЦД₂, виниклі на тлі перенесеного ВГС, часто розглядають як позапечінковий прояв ХВГС, а ХВГС вважають можливим етіологічним чинником розвитку цих нозологій.

Клініка ХВГС часто не є яскравою: зазвичай тільки у 10-15 % інфікованих розвивається жовтяниця на відміну з 50 % пацієнтів з ВГВ. Часто перебіг ХВГС є безсимптомним. Можуть бути позапечінкові прояви. Незначне збільшення вмісту печінкових трансаміназ (АлАТ) часто є єдиним проявом ХВГС. Точний діагноз ставлять на основі визначення антитіл проти ВГС (через 10 тижнів після контакту) і РНК (ВГС-РНК) ще у дебюті симптомів. Активний гепатит С можуть визначати через тестування на нуклеїнову кислоту ВГС додатково до визначення антитіл до вірусу гепатиту С [134]. Більшість хворих із наявними антитілами є носіями вірусу і розповсюджують інфекцію. Важливо, що алкоголь підвищує ризик розвитку ЦП при ВГС і коморбідного ХП [220]. Гостра фаза часто перебігає більш легко, ніж при ВГВ, але захворювання частіше хронізується в 85-90 % асимптомних пацієнтів. Кожного року у одного відсотка хворих із виниклим ЦП розвивається гепатома через 20-30 років після інфікування [212]. Діагностика ВГС повинна бути якомога ранньою і диференційованою [127, 177, 212]. Відомо, що серологічно неможливо відрізнити нещодавнє інфікування ВГС від старого [212].

Діагностика гепатитів включає й диференціацію між різними видами ВГ . Лікування гепатиту проводиться після визначення тяжкості процесу за альбуміном плазми і протромбіновим часом. Потрібно уникати ліки, що метаболізуються в печінці. Дієта має містити багато калорій та вуглеводів [31].

Хронічний ВГС констатують, якщо АлАТ плазми залишається підвищеною понад 6 місяців після появи симптомів; проте нормальний рівень АлАТ не виключає наявності ХВГС. Важливим для прийняття рішень щодо лікування є інформація про генотип вірусу. На даний час для лікування ВГС було введено нові противірусні пероральні засоби другого покоління, що дають 90-100% відповіді на терапію незалежно від генотипу або ушкодження печінки.

Формування ХП на тлі ВГ С потребує поглибленого вивчення, оскільки наукових даних небагато. Патогенез ураження ПЗ, так само, як і печінки, складається із реплікації вірусів в цих органах, гетерогенності генотипів і мутації геномів вірусів, прямого цитопатичного ефекту (для вірусу ВГС), імунопатологічних змін у печінці і ПЗ, спільних імунологічних порушень. Так, антигени вірусу в інтегративній і реплікаційній формах виявляються в ацинарних, протокових, ендокринних клітинах ПЗ, а часом і в панкреатичному секреті. До прикладу, дослідниками була виявлена РНК HCV в тканинах ПЗ у 3 із 8 померлих внаслідок різних клінічних варіантів HCV-інфекції. Імунопатологічні зміни при ХВГС у комбінації з ХП можуть проявлятися паренхіматозними і судинними порушеннями, зокрема змішаною кріоглобулінемією, синдромом Шегрена, панкреатитом із ЗНПЗ. Ушкодження ПЗ при ВГС буває у вигляді ЦД, пов'язаного як із реплікацією вірусів в ендокринних клітинах ПЗ, так і з імунопатологічним процесом. Частіше ЦД і інсулінорезистентність розвивається при хронічній HCV-інфекції [93].

Особливими специфічними симптомами, за даними деяких дослідників, ХП на тлі ВГС, є наявність специфічних параметрів інфекції ВГС; поєднання з ХГ або ЦП; відсутність або мінімальний больовий абдомінальний синдром; відсутність вираженої гіперферментемії; мінімальні ознаки ЗНПЗ; перебіг ХП за індуративно-фіброзним типом із позапечінковим холестаазом [93].

Глобальна стратегія охорони здоров'я щодо вірусних гепатитів, 2016-2021 рр. передбачає зниження захворюваності ВГ на 90 % та зменшення смертності від них на 65 % до 2030 р. Дослідження останніх років довели, що терапія противірусними засобами прямої дії для лікування хворих на хронічну вірусну інфекцію ВГС є безпечною та ефективною у пацієнтів із компенсованим цирозом печінки [42, 160]. Для пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки, рівень альбуміну менше 35 г/л, оцінка MELD 14 або вище та генотип HCV 3 є важливими факторами ризику декомпенсації печінки під час лікування на основі противірусних засобів прямої дії. Таким чином, ці пацієнти потребують ретельного спостереження під час противірусної терапії або лікування слід відкласти до моменту трансплантації. Той факт, що тяжкість позапечінкових проявів не обов'язково корелює з тяжкістю захворювання печінки, має велике клінічне значення, оскільки навіть у випадках малоактивного ХВГ може виникнути значне порушення загального стану здоров'я та якості життя [160].

Чіткий зв'язок із хронічним гепатитом С встановлено із багатьма захворюваннями, тоді як для деяких – досі відсутні якісні докази, що пов'язують їх із HCV-інфекцією [176]. Численні дослідження показали, що лікування хронічної HCV-інфекції зменшує позапечінкові прояви або значно підвищує функцію ураженого органу та знижує супутні ризики захворюваності та смертності [58, 179]. Серед проявів поствірусного HCV-інфекцією ураження ПЗ є не тільки ХП, але й ЦД, який формується як наслідок впливу ВГС і довготривалого перебігу ХП. Всі три патології серед медико-соціальних проблем системи охорони здоров'я викликають особливе занепокоєння. Відомо, що кожного року в світі кількість хворих на ЦД2 збільшується на 7 млн осіб, реєструють близько 3 млн смертельних випадків від його ускладнень [61]. У хворих на ЦД2 дуже часто виникає діабетична автономна нейропатія, стосовно якої існує безліч теорій розвитку, однією з яких є гіперглікемія. Дослідження ефектів блукаючого нерва у хворих на ХП і ЦД2 свідчать про пригнічення як панкреатичної, так і шлункової секреції. У дебюті ЦД та при

тривалій декомпенсації вуглеводного обміну відбувається гіперсекреція з підвищеною шлунковою секрецією. У міру їхнього прогресування знижуються кислотоутворювальна і ферментативна функції шлунка і ПЗ. У 60 % пацієнтів на тлі хронічного атрофічного гастриту розвиваються гіпацидні стани та ахілія. Відомо, що гіперглікемія інгібує шлункову секрецію. Тому, окрім порушень моторної функції шлунка, при ХП і ЦД2 відбуваються суттєві метаболічні зміни, у тому числі слизової оболонки гастродуоденальної зони у вигляді діабетичної гастропатії та атрофічного гастриту, які супроводжуються гіпоксією, порушенням кислото- і секретотворювальної функцій шлунка і ПЗ. Важливим механізмом у патогенезі усіх ускладнень ХП, ЦД2 і ВГС є оксидантний стрес [104, 237, 256]. Оскільки частина антиоксидантів, зокрема, трансферин і церулоплазмін та ін., синтезується та активізується печінкою, їхня активність певною мірою залежить від функціонального стану гепатоцитів. Церулоплазмін необхідний для транспорту заліза з тканин і вбудови його в трансферин [5]. Також слід підкреслити, що ХП, а особливо виниклий на його тлі ЦД2 чітко асоційований із інсулінорезистентністю, яка є загально визнаним чинником ризику неалкогольної жирової хвороби печінки, яка особливо прогресує після перенесеного і навіть успішно пролікованого ВГС [210]. Підвищена активність печінкових ферментів у сироватці крові у хворих на пролікований ВГС, ХП і ЦД2 може свідчити не лише про стеатогепатит, але й про повний метаболічний синдром [197, 205, 209]. Часто ХП і ЦД2 є позапечінковим проявом ХВГС, або пролікований ХВГС може ускладнювати клінічний перебіг вже існуючих ХП і ЦД.

Підтвердженням цього є той факт, що ядерний білок HCV порушує інсуліновий каскад реакцій. Поширеність ХП і ЦД у хворих з вірусними ураженнями печінки (хронічний гепатит і цироз печінки) у 6-10 разів перевищує аналогічний показник у загальній популяції. Ці факти дають підстави враховувати вплив ХВГС на перебіг ХП і ЦД на його тлі як на позапечінкові прояви впливу HCV. Вони моделюють основну клінічну картину, а хворі можуть не підозрювати, що є носіями вірусної інфекції, звертаючись до

спеціалістів різного профілю і, таким чином, залишаючи поза увагою важливий етіологічний чинник при коморбідній патології [87, 212]. Все це потребує подальшого поглибленого вивчення для формування ефективного персоналізованого лікування.

Частим проявом ХП є наявність анемії, зокрема залізодефіцитної анемії (ЗДА), що є основною причиною гіпоксії та незалежним чинником ризику смерті у пацієнтів із ХП, пов'язаним з підвищенням ризику розвитку ускладнень [104, 143]. За даними різних авторів, у загальній популяції дорослого населення частота ЗДА складає від 2 до 6 % і залежить від статі, віку, расової приналежності, наявності професійних шкідливостей і хронічних захворювань [13]. Останнім часом вчені вивчають зв'язок між дефіцитом заліза і метаболічним синдромом, ХП, предіабетом і ЦД2 [22]. Встановлено, що ЗДА і прояви сидеропенії частіше констатують у пацієнтів із ураженнями ПЗ у порівнянні із такими в осіб без уражень ПЗ – у середньому у 13 % [104]. Дефіцит заліза може порушувати функціональну спроможність ПЗ, гомеостаз глюкози і відповідно негативно впливати на обмінні процеси і глікемічний контроль. Таким чином, коморбідний перебіг ХВГС гіпотетично повинен посилювати різноманітні трофологічні розлади, які виникають при ХП [18,]. Це спонукає до посиленого дослідження даного напрямку клінічної панкреатології.

У чинних європейських рекомендаціях щодо лікування ХВГС прийнято надавати пріоритет для лікування пацієнтам із позапечінковими проявами незалежно від активності / тяжкості захворювання печінки [86, 175]. Є повідомлення про взаємозв'язок ХВГС із виникненням ураження ендокринної частини ПЗ. У 90-х роках з'явилися епідеміологічні дані, що доводять зв'язок між ЦД2 і HCV-інфекцією, причому поширеність ЦД2 була вищою серед ЦП, спричиненого HCV-інфекцією, ніж – HBV-інфекцією (23,6 % проти 9,4 %). ЦД асоціювався з ЦП і чоловічою статтю [58]. Порушений метаболізм глюкози, дебют інсулінорезистентності (ІР) і ЦД2 часто пов'язані з хронічною HCV-інфекцією, а також із ХП, що робить цікавим продовження поглиблених

досліджень щодо ХВГС і ХП [228]. Мета-аналіз 34 досліджень підтвердив позитивну кореляцію між HCV-інфекцією і ризиком розвитку ЦД2, який у 1,7 рази перевищує загальну популяцію і когорту хворих на ХГВ. Отже, ризик розвитку ЦД2 при ХВГС підвищений, особливо у кореляції із старшим віком, ожирінням, фіброзом печінки і сімейним анамнезом ЦД [226, 227]. Також встановлено, що успішна ерадикація HCV-інфекції зменшує ІР, а ризик розвитку ЦД2 типу зменшується за стійкої вірусологічної відповіді. Деякими вченими констатовано також зв'язок між HCV-інфекцією і розвитком ІР без верифікованого ЦД2. Всі ці факти потребують підтвердження, що робить актуальним дослідження обміну вуглеводів та інших нутрієнтів при коморбідності ХП і ХВГС.

В експерименті було встановлено, що HCV викликає значні зміни в обміні ліпідів і глюкози, і що він призводить до ІР в печінці і периферичній тканині через прямий (шляхом впливу HCV на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи інсуліну) і непрямий (шляхом впливу TNF- α та інших цитокінів формування периферичної ІР) механізми [234]. ІР спричиняє зміни у метаболізмі ліпідів і ліпопротеїдів і призводить до розвитку стеатозу печінки. Клінічні наслідки HCV-індукованої ІР, крім розвитку ЦД2, включають торпідність до терапії інтерфероном, прискорений фіброз і розвиток ЦП, підвищений ризик ГЦК, а також збільшення кардіоваскулярної захворюваності і смертності [197]. Частота гострого коронарного синдрому та ішемічного інсульту була значно знижена у пацієнтів, які отримували етіотропне протівірусне лікування порівняно з нелікованими. Патогенетичний механізм, за допомогою якого HCV призводить до прискореного атеросклерозу, нез'ясований до кінця. Є дані про наявність РНК HCV у каротидних бляшках та ендотеліальних клітинах мозку, і, можливо, місцева інфекція призводить до пошкодження тканин, але атеросклероз, швидше за все, є наслідком вищезазначеної ІР, порушення метаболізму і запалення [175]. Все наведене вище свідчить про тісний зв'язок ХВГС і проблем із ПЗ – ХП і ЦД2, а також іншими органами, які часто також відбуваються поєднано, що посилює

неспецифічний запальний синдром [136]. Ці питання потребують поглибленого вивчення для встановлення спільних патогенетичних ланок, що є доцільним для формування раціональних підходів до лікувальної корекції клінічних проявів коморбідного перебігу ХВГС і ХП.

Проблемність коморбідності ХП і ХВГС полягає також у тому, що немає єдиної загально визнаної класифікації для визначення етіології ХП [83]. Наявні системи потребують подальшої оцінки в рандомізованих проспективних дослідженнях з кінцевими точками захворюваності та смертності. Тільки на підставі цих даних рекомендації можуть бути переглянуті в майбутньому [139]. Але ж класифікації мають велике значення для визначення тактики ведення пацієнтів [225]. Тактика лікування ХП не може базуватися лише на морфологічних змінах в ПЗ, необхідно враховувати також клінічні, функціональні та візуалізаційні показники, що дещо по-різному висвітлюють наявні класифікації: Манчестерська, ABC, M-ANNHEIM, TIGAR-O, Rosemont [81, 161, 225]. Останні європейські рекомендації щодо етіологічних підходів констатують декілька науково доведених положень, що необхідно враховувати у клінічній практиці [42].

Манчестерська класифікація заснована на даних візуалізації і клінічних ознаках ХП. Ступінь тяжкості встановлюють на підставі наявності екзокринної і / або ендокринної недостатності ПЗ або ускладнень, а результати візуалізації мають другорядне значення. У класифікації ABC використані аналогічні дані. Класифікація Rosemont розроблена для діагностики ХП з використанням ендоУЗД і призначена для заміни класичної Кембриджської класифікації на основі результатів КТ і ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії.

Система M-ANNHEIM заснована на стадії, тяжкості і клінічних ознаках ХП [225]. Ця система єдина, в якій врахована тяжкість ХП. Тяжкість захворювання оцінюють від 0 до 25 балів на підставі клінічних симптомів і варіанти перебігу ХП. Ця класифікація є оптимальною для оцінки факторів ризику. Деякі керівництва рекомендують використовувати класифікацію TIGAR-O, яка оцінює шість етіологічних факторів, у залежності від яких

виділяють токсичний / метаболічний, ідіопатичний, генетичний, аутоімунний, рецидивний гострий і обструктивний панкреатит [107]. TIGAR-O орієнтована на оцінку причин формування ХП на вибір відповідної діагностичної та лікувальної тактики. У цьому її основна перевага і зручність для практичних лікарів [42].

За даними літератури, у 35-56 % пацієнтів захворювання гепатобіліарної системи вважають фактором, що зумовлює формування або загострення ХП, при зменшенні частки панкреатиту алкогольної етіології, як це вважалось раніше [94, 106]. Однак роль алкогольного фактора і його врахування при формуванні лікувальної тактики при ХП і коморбідності із ХВГС також потребує уточнення, адже відомо, що надмірне вживання алкоголю і куріння підвищує ризик розвитку панкреатиту в 8-17 разів [110, 220].

Серед часто вживаних пацієнтами лікарських препаратів, що призводять до пошкодження ПЗ, перші місця займають тiazидні діуретики, фуросемід, естрогени, метронідазол, ізоніазид, ципрофлоксацин, сульфаніламід, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, ацетилсаліцилова кислота, кодеїн, цитостатики, кортикостероїдами, передозування вітаміну D, кальцію [90, 231, 232]. Ризик розвитку ХП часто обумовлений спадково детермінованою недостатністю тих чи інших ферментів, які беруть участь у метаболізмі відповідних речовин, що часто призводить також до дисбіозу кишечника та ентеропанкреатичного синдрому [187, 229].

Серцево-судинна патологія (артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда і постінфарктний кардіосклероз, фібриляція передсердь, міокардит, кардіоміопатії, атеросклероз, васкуліти) призводять до недостатнього надходження крові до ПЗ, що також супроводжується дистрофічними і атрофічними її змінами із секреторною недостатністю [98, 188, 231, 243]. Різні фактори, що часто спостерігаються у пацієнтів із поєднаною патологією, взаємно посилюють одні одних [1, 37, 186].

Необхідно також враховувати фактори, які призводять до розвитку обструктивного панкреатиту: дисфункція сфінктера Одді; обструкція протоки

(пухлиною, каменем); посттравматичні рубці панкреатичної протоки, преампулярні кісти дуоденальної стінки; подвоєння ПЗ [107]. На жаль, у рутинній клінічній практиці не завжди можна визначити факт спадкового ХП, а їхня поширеність становить один випадок на 300 тис. Близько 68 % пацієнтів зі спадковим ХП мають мутацію гена катіонного трипсिनогена (PRSS1), дещо рідше – мутації гена інгібітора трипсिनогена (SPINK1) і гена трансмембранного регулятора муковісцидозу (CFTR) [261-262]. Якщо у пацієнта не встановлена інша етіологія ХП, то у нього слід виключити аутоімунний ХП, що є рідкісною, але важливою формою ХП, з якої необхідно проводити диференційний діагноз у пацієнтів з гострим і ХП [42].

Існують фактори ризику розвитку ХП (зокрема, аутоімунного) і раку ПЗ: зміни нормального мікробіому людини, інфікування *Helicobacter pylori*, оскільки вони впливають на ацинарні клітини ПЗ [9, 140]. Необхідно також враховувати проблему постаріння ПЗ. Науковими дослідженнями встановлено, що метаболічно активний орган з віком змінює свою морфологію і функцію внаслідок вікової редукції, що супроводжується зниженням перфузії, фіброзом, атрофією і ЗНПЗ. Це може призвести до порушень травлення і трофологічної недостатності. У багатьох пацієнтів похилого віку при ретельному обстеженні можна виявити ознаки безсимптомного панкреатиту, а по суті – «тиху» панкреатичну недостатність. Зменшення продукції ПЗ ферментів також тягне за собою вторинні клінічні наслідки, такі як дефіцит жиророзчинних вітамінів, мікронутрієнтів, зниження мінеральної щільності кісток [39, 62].

ХП зумовлює зниження якості життя, зокрема зміни показників фізичного та психічного здоров'я мальдигестії та мальабсорбції, що призводять до ЗНПЗ, розладів вуглеводного і білкового обміну, що при прогресуванні патологічного процесу призводить до дисбалансу мінерального та вітамінного обміну і формування вторинної трофологічної недостатності [20, 70, 125]. При ХП виявляли достовірне ($p < 0,001$) зниження вмістів макро- та мікроелементів, а також жиророзчинних вітамінів у сироватці крові до рівня нижньої

межі норм [22, 59, 168, 181, 244]. Ці явища потребують поглибленого вивчення при перебігу ХП на тлі ХВГС, оскільки таких повідомлень знайдено не було.

Останніми роками багато дослідників вивчають стеатопанкреатоз, що розглядають як системний метаболічний процес або системну патологічну реакцію на основі порушень ліпідного обміну (гіпер- і дисліпідемія) [1, 40, 69, 80]. Однією з причин, що сприяє розвитку ХП, є дисліпопротеїнемії будь-якого генезу. Зміни метаболізму ліпідів зазвичай супроводжуються ліпідною тріадою, яка включає гіпертригліцеринемію, збільшення концентрації атерогенного холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНГ) та зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВГ) [224]. На цій тріаді змін базується розвиток ліпідного дистрес-синдрому (ЛДС), під яким розуміють генералізовану патологічну реакцію організму, що включає патоморфологічні та патобіохімічні зміни, які зумовлюють появу нових або прогресування наявних захворювань, до числа яких належить і ХП [16, 135]. Досліджуючи морфологічні та функціональні зміни ПЗ при розладах ліпідного гомеостазу, науковці визначили, що ці зміни призводять до жирової інфільтрації панкреатичних клітин, обструкції просвіту судин ПЗ жировими вкрапленнями. Крім того, надлишкове виділення ліпази та ендотеліальної протеїнліпази спричиняє гідроліз великої кількості тригліцеридів, наслідком чого є поява значної кількості вільних жирних кислот [184]. Окрім цього, встановлено ще одну причину появи порушень мікроциркуляції та розвитку ішемії в тканині ПЗ – підвищення в'язкості крові за рахунок зростання концентрації хіломікронів. Потрібно зазначити, що науковці також часто використовують термін дисметаболічні форми ХП, які найчастіше спостерігаються при порушеннях обміну глюкози, жирів, функції щитоподібної залози та ін.[80]. Такі форми ХП залишаються поза увагою практичних лікарів і тому діагностуються на пізніх стадіях захворювання [118, 167, 224]. З огляду на це, коморбідність ХП і ХВГС також потребує детального вивчення.

Доведеним є той факт, що майже у 40 % пацієнтів на ХП виникає ЗНПЗ, а в 50 % – ЦД, зокрема ЦД2 [19, 118]. Виявлення ЗНПЗ є необхідним для

визначення тяжкості ХП за сучасною класифікацією, а визначення ФЕ-1 є найкращим методом з погляду простоти і чутливості для визначення екзокринної функції ПЗ [182, 255]. Однак чутливість ФЕ-1 низька на ранній стадії ХП, тому необхідні нові діагностичні інструменти або комбінації різних методів для кращого визначення стану функції ПЗ [85, 149]. Лабораторне визначення сироваткової амілази і ліпази, як і раніше, використовується для діагностики запальних станів ПЗ [129]. Більшість клініцистів при ХП очікує побачити підвищення рівня цих ферментів в крові, але часто цього не відбувається, оскільки при розвитку фіброзу і атрофії паренхіми при хронічному запаленні відбувається згасання секреторної функції ПЗ [100, 230]. Для достовірної диференціації ЗНПЗ визначають рівень ФЕ-1, а при можливості – коефіцієнт абсорбції жиру, а також виконують тригліцеринний дихальний тест [77, 108, 150].

МРТ, КТ і ендоУЗД вважають кращими методами візуалізації для встановлення діагнозу ХП [41, 151]. Модернізація різних методів візуалізації ПЗ орієнтована на максимально можливу оцінку морфологічних змін в її паренхімі. В останні роки розроблено методи, за допомогою яких можливо оцінити структуру тканини ПЗ за її «щільністю» та «еластичністю» [92, 95, 191]. Один із таких методів – еластографія зсувної хвилі (ЕлХЗ) (Shear Wave Elastography – SWE), в основі якого лежить принцип збудження в тканинах ультразвуковим променем поперечних зсувних хвиль і реєстрації швидкості їх поширення другим зондуючим ультразвуковим променем [101]. Швидкість поширення хвиль тим вища, чим вища щільність тканини [67, 68, 112-113]. Кількісно результат ЕлЗХ виражають у вигляді або показників швидкості зсувних хвиль в м/с, або модуля пружності Юнга в кілопаскалях (кПа). Доведено, що щільність паренхіматозних органів корелює з їх фіброзною трансформацією [183, 195, 201]. На даний час можливості ЕлХЗ активно використовують в діагностиці злоякісних утворень різної локалізації. Є публікації про успішне застосування цього методу для визначення ступеня фіброзу печінки [114-116]. Однак питання діагностики ХП за допомогою

транскутанної ЕлХЗ висвітлені лише в поодиноких зарубіжних і вітчизняних роботах [72]. Робіт щодо коморбідного перебігу ХП на тлі ХВГС знайдено не було.

1.2 Аналіз наявних і перспективних принципів і методів лікування хронічного панкреатиту з огляду на ураження печінки при коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С

У відповідності до протоколу МОЗ України основними положеннями загальноприйнятого комплексу лікування (ЗПК) при ХП є наступні: відмова від вживання алкоголю негайно і повністю; адекватне лікування ЦД, причому дози інсуліну часто повинні бути невеликими, оскільки, як правило, легко розвивається гіпоглікемія; порції їжі мають бути невеликими у разі болю та стеатореї; харчування повинно бути з низьким вмістом жиру без клітковини із рекомендацією до надання переваги ненасиченим жирним кислотам у раціоні; замісна терапія ферментами показана, якщо 24-годинний фекальний жир становить > 15 г; адекватне призначення відповідних анальгетиків [31, 42, 64, 166].

Європейські протоколи рекомендують ведення загострення ХП як легкого ГП [211, 215]. Навіть нетяжкий ГП слід вести в лікарні через ризик ускладнень. Важливим положенням є необхідність ранньої швидкої регідратації як важливого напрямку консервативного лікування [194]. ХП викликає втрату рідини, а мінімальна потреба у воді у перші години становить 4-5 л. Регідратацію виконують згідно із станом пацієнта і кількістю виділеної сечі. Необхідною є адекватна аналгезія та спостереження за пацієнтом. При загостренні ХП, за доказовими стандартами, антибактеріальні та інші засоби, постановка назогастрального зонду не прискорюють видужання. Назогастральне відсмоктування проводиться, лише коли пацієнт мав сильну блювоту через парез кишечника [254].

У ситуації загострення ХП слід щодня визначати реакція на плазмовий СРП, загальний аналіз крові з визначенням глюкози, тромбоцитів і життєво важливих елементів у плазмі крові. Достатня регідратація забезпечується внутрішньовенними вливаннями при одночасному моніторингу діурезу. Важливою є рекомендація щодо якнайшвидшого початку перорального харчування (рівень доказовості В). Лікують таких пацієнтів із ХП переважно консервативно із достатньою кількістю регідратації з детоксикацією і раціональним знеболенням. Показаннями для ендоскопічного або хірургічного лікування при ХП є повторні сильні болі і такі ускладнення, як псевдокісти [128, 211].

Дослідження останніх років стверджують про те, що ефективність використання ферментів для впливу на біль не доведено (рівень доказовості D) [198]. З іншого боку, є погляд про те, що полегшення болю після призначення пероральних панкреатичних ферментів забезпечується інгібуванням ПЗ за механізмом негативного зворотного зв'язку [23]. Ефективність панкреатичних ферментів (панкреатину) для полегшення болю в пацієнтів із ХП вивчали в 6 рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях. В огляді цих досліджень зазначено, що біль полегшували тільки ферментні препарати у формі таблеток, натомість препарати у формі кишковорозчинних капсул виявилися неефективними. Відповідно до Міжнародних консенсусних рекомендацій з ведення болю при ХП (IAP-APA-JPS-EPC, 2017), призначення панкреатичних ферментів може бути першою лінією терапії для полегшення болю в пацієнтів із цією патологією. Ферментні препарати слід застосовувати у високих дозах 4 рази на добу [194].

Пероральна ензимотерапія показана пацієнтам із ЗНПЗ або з іншими клінічними та лабораторними ознаками нутритивної недостатності. Слід надавати перевагу мінімікросферам або мікросферам з ентеророзчинним покриттям, які продемонстрували вищу ефективність при лікуванні ЗНПЗ [199]. Початковою дозою є 40-50 тис. МО ліпази з кожним прийомом їжі і половина цієї дози під час перекусів. Якщо симптоми ЗНПЗ зберігаються, можна

підвищити дозу до 90 тис. МО з кожним прийомом їжі, а також додати інгібітор протонної помпи з огляду на порушення секреції бікарбонатів при ХП. Дієта з низьким вмістом жирів для зменшення стеатореї не рекомендується через ризик погіршення асоційованих із ЗНПЗ втрати ваги й дефіциту жиророзчинних вітамінів [78, 204, 206].

Застосування аналгетиків при ХП має відповідати принципам «сходинок полегшення болю» ВООЗ [79, 202]. Цей підхід передбачає послідовне призначення препаратів з більш потужною знеболювальною активністю до досягнення полегшення болю з одночасним моніторингом і коригуванням побічних ефектів. Лікування зазвичай розпочинають із парацетамолу з огляду на його відносну безпеку. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів загалом слід уникати через їхню шлунково-кишкову токсичність, тим більше що пацієнти із ХП вже мають схильність до утворення пептичних виразок. У якості допоміжних аналгетиків можуть бути широко представлені препарати, які розроблялися для лікування невольових станів; це антидепресанти, антиконвульсанти (габапентиноїди), анксиолітики та кишечні спазмолітики (наприклад, отилонію бромід) [198].

Детально тактика лікування ЗНПЗ і абдомінального болю при ХП викладена в Уніфікованих європейських рекомендаціях з діагностики та лікування ХП і в рекомендаціях Американського коледжу гастроентерології 2020 р. У цих рекомендаціях зазначено, що ферментні препарати можуть зменшувати біль, пов'язану з ЗНПЗ, тобто обумовлену дисмоторикою кишечника, дистензійний біль через метеоризм, але не істинно панкреатичний біль, патогенез якого заснований на розтягуванні капсули ПЗ при її набряку, ішемії органа, периневриті інтрапанкреатичних нервів і т. д. [109].

Оскільки зовнішньосекреторна недостатність є одним із ключових синдромів ХП, на сучасному етапі вважається, що вона є самостійним механізмом виникнення абдомінального болю [202]. При дефіциті панкреатичних ферментів у ДПК зростає продукція дуоденальною слизовою оболонкою панкреозиміну, який стимулює панкреатичну секрецію ферментів,

сприяє аутолізу, запально-деструктивним процесам у тканині ПЗ [158]. За обструкції головної протоки внутрішньопотокова гіпертензія приводить до таких самих процесів. Отже, біль у цих випадках може виникати як при «хворобі великих проток», так і «хворобі малих проток» і щодалі пригнічувати зовнішньосекреторну функцію. Через ЗСНПЗ у пацієнтів може виникнути синдром надмірного бактеріального росту і вторинний ентерит, який викличе біль у мезогастрії спастичного та дистензійного характеру. Крім того, значення мають уповільнення евакуації хімусу із шлунка, дуоденостаз, дуоденальна гіпертензія, обструкція загальної жовчної протоки і спазм гладких м'язів товстої кишки [153]. Алгоритм купірування абдомінального болю полягає в лікуванні самого абдомінального болю, зовнішньосекреторної недостатності і супутніх захворювань, які сприяють прогресуванню ХП [82, 107, 211].

ЗСНПЗ визначається як порушення екболічної секреторної функції ПЗ, яке характеризується зниженням ацинарної секреції ферментів (ліпази, амілази, трипсину та інших протеаз) і секреції бікарбонатів [108]. Наявність ЗСНПЗ призводить до багатьох ускладнень. Так, при стеатореї відбувається зниження калоражу їжі, що клінічно проявляється зниженням маси тіла, ураженнями шкіри (сухістю шкіри, випадінням волосся, дерматитами), дисбіозом, який при цьому супроводжує ферментну недостатність, сприяє гіповітамінозу вітамінів А, D, Е, що зумовлює безпліддя, порушення зору. Остеопороз, остеомаліяція виникають за погіршення обміну кальцію та фосфору в таких хворих. Про дефіцит білку свідчить креаторея, в результаті клінічно можуть бути набряки, м'язова атрофія. Недостатність заліза і вітаміну В₁₂ сприяє розвитку анемії та нефропатій, а недостатність водорозчинних вітамінів проявляється анорексією і кардіоміопатією [17, 164].

Метою замісної ферментної терапії є підвищення якості життя шляхом корекції мальабсорбції та мальдигестії макро- та мікронутрієнтів; зменшення або купірування абдомінальних симптомів; попередження схуднення, м'язової атрофії, легеневих і кардіоваскулярних ускладнень, зумовлених низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності, аполіпопротеїну А1 та

ліпопротеїну А [180, 258]. Згідно з останніми рекомендаціями НаPanEU, при ХП з ЗСНПЗ і наявністю клінічних симптомів або лабораторних ознак мальабсорбції показана ЗФТ (рівень доказів 1А). У лікуванні ЗСНПЗ на першому місці стоять рекомендації стосовно ЗФТ – мінімікросферичний ферментний препарат. Відповідно до кожного основного прийому їжі призначається 25-40 тис. ОД ліпази (в середньому 36 тис. ОД ліпази). При перекусах призначають половину цієї дози. Слід призначати препарати під час їди. Дорослим та дітям старше 18 років початкова доза містить 25-40 тис. ОД ліпази на прийом, а максимальна доза дорівнює 75-80 тис. ОД ліпази [78]. У деяких міжнародних рекомендаціях обґрунтовується призначення протисекреторної терапії разом із замісною. Використовують інгібітори протонної помпи (ІПП) (іноді у подвійних дозах) [198].

У лікуванні дистензійного болю при ЗНПЗ, причиною якого може бути синдром надлишкового бактеріального росту у 35 % хворих на ХП, достатньо надійним є вживання рифаксиміну по 400 мг 2–3 рази на добу, курсом 7 днів із повторними призначеннями (за необхідності) до 3 місяців. У випадку призначення антибіотиків, ІПП, а також у пацієнтів літнього та старшого віку часто виникають явища дисбіозу. Доведено, що додаткове застосування пробіотиків і симбіотиків покращує стан пацієнтів [23, 190, 218].

Досліджено, що окиснювальний стрес є одним із механізмів запалення при ХП, що обґрунтовує використання антиоксидантів [5, 7, 11, 75, 119]. Позитивний ефект антиоксидантів (β-каротину, вітамінів С та Е, В₁₂, метіоніну) в пацієнтів із ХП було продемонстровано в трьох метааналізах рандомізованих контрольованих досліджень [56, 125, 192, 214].

Добова доза протиоксидантів містить 500–1000 мг вітаміну С, 250–300 мг вітаміну Е, 500–800 мг селену, 2 мг метіоніну і 900–1000 МО β-каротину [74, 214]. Трициклічні антидепресанти призначають спочатку у дозі 25 мг на ніч, потім дозу підвищують на 25 мг кожного тижня до отримання клінічного ефекту [79].

Таким чином, лікування ХП повинно враховувати домінуючі синдром у клініці – біль, диспепсія, мальабсорбція та її наслідки, ентеропанкреатичний, ендокринні порушення, дискінезії органів ШКТ. Призначення медикаментів та інших методів потребує диференційованого підходу із урахуванням клініки та фармакотерапевтичних механізмів дії лікарських засобів [21, 159].

При коморбідному перебігу ХП і ХВГС необхідно проводити програму комплексного лікування патології печінки і ПЗ, у якій подані вище рекомендації повинні бути доповнені гепатотрофною терапією, яка при ХВГС включає два основні напрямки: етіотропну та патогенетичну терапію. Етіотропне лікування має за мету пригнічення реплікації вірусу та його елімінацію.

Основу патогенетичної терапії становлять гепатопротектори – засоби, які оптимізують структуру та функцію гепатоцитів. Вони являють фармакотерапевтичну групу лікарських засобів, різних за складом і механізмами дії, які запобігають руйнуванню клітинних мембран і стимулюють регенерацію гепатоцитів, відновлюючи функції печінки. Вони посилюють стійкість печінки до патологічних факторів, посилюють її детоксикаційну функцію через активізацію ферментних систем, зокрема цитохром Р450 та інші мікосомальні ферменти. Інформація щодо клінічної ефективності гепатопротекторів за різних станів суперечлива. Багато гепатопротекторів є препаратами з недоведеною ефективністю, до того ж деякі з них потенційно небезпечні і можуть надавати гепатотоксичну дію [157, 163].

У міжнародній Анатомо-терапевтично-хімічній класифікації немає об'єднання лікарських препаратів під загальною назвою «гепатопротектори». Деякі засоби, традиційно звані «гепатопротекторами», можуть бути умовно віднесені медиками деяких країн до підгрупи А05В «Препарати для лікування захворювань печінки». Часто їх називають гепатотрофними засобами [120].

Загальноприйнятої класифікації гепатопротекторів немає. Залежно від хімічної структури та походження виділяють кілька груп гепатопротекторів: препарати рослинного походження; препарати тваринного походження; засоби,

що містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ); амінокислоти або їхні похідні; вітаміни-антиоксиданти та вітаміноподібні сполуки; препарати різних груп [111, 145].

Найбільш часто призначають рослинні засоби – понад 50 %, фосфоліпідні препарати – до 16 %, а на інші засоби приходиться майже третина від загальної кількості гепатопротекторів [120].

Ознаки ідеального гепатопротектора були сформульовані R. Preisig ще 1970 р.: достатнє всмоктування; явище першого проходження через печінку; посилена здатність зв'язувати або запобігати утворенню руйнівних і токсичних сполук; здатність зменшувати надмірне запалення; зниження фіброзу; добра регенеративна активність щодо печінки; природний метаболізм при хворобах печінки; посилена ентерогепатична циркуляція; відсутність токсичності. Не дивлячись на велику кількість гепатоактивних засобів різного складу на сьогодні немає такого ідеального гепатопротектора, який би відповідав цим запитам [235].

Низка фахівців зазначає, що стосовно більшості препаратів, об'єднаних поняттям гепатопротектори відсутні достатні докази клінічної ефективності. Не дивлячись на те, що в багатьох дослідженнях показано покращення самопочуття та біохімічних показників функції печінки, для більшості подібних препаратів не існує переконливих доказів покращення гістологічної картини чи вірусологічних параметрів. Позитивні чи суперечливі результати щодо їх ефективності, наведені у літературі, частково можна пояснити методологічними недоліками досліджень, гетерогенністю популяцій хворих, відсутністю стандартизованих препаратів, а також нечіткістю та необ'єктивністю досліджуваних показників [196]. Дія більшості цих препаратів вивчалася в неконтрольованих дослідженнях, в яких замість об'єктивних параметрів (морфологія печінки, стійке зникнення віремії або виживання) використовувалися суб'єктивні (наприклад, самопочуття). Таким чином, насправді клінічна ефективність багатьох відомих гепатопротекторів, які давно

застосовуються, не доведена [89, 257]. Більше того, деякі з них є потенційно шкідливими та здатні надавати гепатотоксичний ефект.

Відповідь на питання, чи є лікарський препарат (включаючи будь-який відомий гепатопротектор) ефективним, можуть дати лише ретельно сплановані рандомізовані контрольовані дослідження (РКІ) [125]. Однак щодо багатьох гепатопротекторів проведені лише поодинокі РКІ (або їх немає зовсім), причому в цих дослідженнях виявлено відсутність або слабкий вплив таких препаратів на важливі параметри (зникнення віремії, гістологічна картина та виживання), незважаючи на деяке зниження активності ферментів печінки та покращення суб'єктивних показників [132].

Найчастіше використовується рослинний гепатотрофний засіб силімарин, який є екстрактом розторопші плямистої (*Silybum marianum*). Експерименти на тваринах показали, що силімарин володіє властивостями антиоксиданту і попереджає виснаження запасів глутатіону, гальмує розвиток фіброзу [119, 123]. В експерименті силімарин гальмував проліферацію купферівських клітин і зменшував продукцію трансформуючого ростового фактора β . При прийомі *per os* у щурів силімарин дозозалежно знижував накопичення колагену [251]. Недавні експериментальні роботи довели, що силімарин може мати протизапальні властивості за рахунок гальмування продукції прозапального лейкотрієну B_4 у клітинах Купфера [245]. Клінічна дієвість силімарину практично не підтверджена через відсутність таких досліджень. При ХВГС є лише констатація клінічних випадків, де показано, що силімарин знижував активність амінотрансфераз, але не впливав на вміст РНК HCV у крові. Таким чином, доказових даних щодо силімарину немає, тому при хронічних гепатитах С і В не виправдане. Результати більшості досліджень з вивчення силімарину при алкогольних ураженнях печінки важко інтерпретувати внаслідок гетерогенності груп пацієнтів та відсутності стратифікації за тяжкістю захворювання. Дотепер немає даних на користь застосування силімарину при алкогольних ураженнях, незважаючи на безпеку цього препарату. Накопичених

відомостей недостатньо, щоб широко застосовувати силімарин при всіх гострих чи хронічних захворюваннях печінки.

До популярних у клінічній практиці рослинних гепатопротекторів відносяться гліциризин, екстракт листя артишоку, олія насіння гарбуза, ЛІВ-52, куркумін, багатокомпонентні препарати з індійських та китайських трав [221]. Гліциризин являє собою екстракт кореня солодки [73], що протягом двох десятиліть застосовується при різних захворюваннях: кашель, гепатит, гастрит. Активним складником даної рослини є гліциризин, що є кон'югатом глюкуронової та гліциретинової кислот, а також містить інші активні сполуки, зокрема, флавоноїди, кумарини, фіто стероли та ін. В експерименті на тваринах було доведено, що гліциризин є антиоксидантом і гальмує активність печінкових ферментів, має проти фіброзну дію на печінку. Механізми його дії базуються на впливі на ядерний фактор каппа В, інгібування фактора некрозу пухлин, індукцію утворення інтерферонів і пригнічення секреції поверхневого антигену вірусу гепатиту В. У недавньому дослідженні, в якому брали участь хворі на хронічний гепатит В, застосування препарату, що містить гліциризин (спочатку внутрішньовенно протягом 4 тижнів з наступним прийомом внутрішньо протягом більше 4 тижнів), призвело до нормалізації активності АлАТ більш ніж у 50 % хворих, проте дані про ДНК HBV не наведено. Гліциризин все частіше застосовується і при хронічному гепатиті С. Два дослідження гліциризину, що включали 226 хворих на хронічний гепатит С, дали результат, що розчаровує: у жодного з учасників не вдалося досягти зникнення віремії.

У дослідженні Tsubota та ін. (n=170) хворі отримували або урсодезоксихолеву кислоту плюс гліциризин внутрішньовенно (200 мг 3 рази на тиждень), або тільки гліциризин; у тих, хто отримував комбіновану терапію, покращення було виражене більш значно (зниження АсАТ 23 vs 9 %, АлАТ – 33 vs 10 %), активність ферментів печінки нормалізувалася частіше (АсАТ 54 vs 22 %, АлАТ 32 vs 18 %). В іншому великому ретроспективному японському нерандомізованому дослідженні з 15-річним періодом спостереження Arase et

а). зафіксували статистично значуще ($p=0,03$) нижчу частоту цирозу (21 vs 35 %) та печінковоклітинного раку (12 vs 25 %) у хворих, які отримували гліциризин. Однак у 10% випадків лікування супроводжувалося гіпокаліємією та у 3 % – артеріальною гіпертензією. Крім того, надано недостатньо інформації про вірусне навантаження та результати дослідження біоптатів печінки в період спостереження; застосовувалися різні дози гліциризину (200 мг 2-7 днів на тиждень). Перелічені клінічні дослідження показали, що сприятливі ефекти гліциризину обмежені головним чином біохімічними показниками (зниження активності ферментів печінки) [169, 171]. Частота побічних ефектів (затримка рідини, гіпокаліємія) сягнула 20%. Таким чином, наявні дані потребують уточнення і поглиблення.

Екстракт листя артишоку має гепатопротекторну і жовчогінну ефекти, які реалізуються через фенолокислоти, флавоноїди, сесквітерпенлактон, цинарин. Також він містить каротин, вітаміни С, групи В, інулін. Впливає на функціональну спроможність печінкових клітин, стимулює продукцію ферментів. Саме це реалізує позитивну дію препарату на ліпідний, жировий обмін, підвищення антитоксичної функції печінки. Екстракт листя артишоку знижує вміст холестерину в сироватці крові при гіперхолестеринемії. Він володіє жовчогінною дією через холеретичний і холекінетичний ефекти. Цей засіб практично нетоксичний і призначається при токсичних гепатитах і ЦП. Не дивлячись на популярність даного гепатопротектора, достатні докази дослідження щодо його ефективності відсутні, є протипоказання при жовчнокам'яній хворобі, холестази і гострих явищах [171].

Є позитивні відомості щодо препарату ЛІВ-52, індійського аюрведичного засобу, призначеного саме для лікування хвороб печінки. Вважається, що Лів-52 захищає паренхіму печінки від токсичних агентів, є активним антиоксидантом через збільшення вмісту токоферолів, нормалізує стан мембран гепатоцитів [235]. У той же час є дані, що свідчать, що застосування препарату при гострій патології печінки може посилювати вираженість цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів. Щодо Лів-52 було

проведено РКІ (n=188), в якому брали участь хворі на алкогольний гепатит, підтверджений гістологічно. Учасники отримували 1200 мг Лів-52 чи плацебо. Кумулятивна виживання групи Лів-52 склала 74 %, а групі плацебо – 86% (p=0,06); найнижча виживаність відзначена у хворих з печінковою недостатністю класу С за класифікацією Чайльд-П'ю (53 vs 81 %). З печінковою недостатністю або кровотечами було пов'язано 22 з 23 смертей у групі Лів-52 vs 3 з 11 у контрольній групі. Результати цього дослідження призвели до негайного відкликання Лів-52 з ринку США.

Олія насіння гарбуза є донатором ненасичених жирних кислот, особливо лінолевої та олеїнової кислот, ЕФЛ, токоферолів, бета-каротину, стеролів, фітостеринів, ніацину. В експерименті показано, що високий вміст токоферолів і каротиноїдів має антиоксидантну дію, гальмує ліпероксидацію у біологічних мембранах, а наявність ЕФЛ призводить до стабілізації мембран і сприяє уповільненню пошкоджень мембран гепатоцитів та їхнього відновлення. Даний засіб рекомендують гепатитах і цирозах різної етіології. Через відсутність доказів клінічної ефективності засобу, актуальним є продовжувати дослідження щодо його гепатопротекторної активності.

Багаторічну практику застосування мають ЕФЛ (есенціале, енерлів та ін.), які відновлюють структуру та функції клітинних мембран та забезпечують гальмування процесу деструкції клітин, тому їх використання при захворюваннях печінки є патогенетично обґрунтованим. Гепатопротективна дія досягається шляхом безпосереднього вбудовування молекул ЕФЛ у фосфоліпідний подвійний мембран пошкоджених гепатоцитів, що призводить до відновлення його бар'єрної функції. На доказ цього свідчать результати 106 експериментів із 30 різними типами моделей на 7 різних видах тварин. Гістологічні дослідження довели зменшення або ліквідацію жирової дистрофії і відсутність некрозу гепатоцитів. Були виявлені досить значні покращення біохімічних показників: вплив на окислення ліпідів, активність трансаміназ, на метаболізм гепатоциту, холінестеразу та на сироваткові ліпіди. Було відзначено посилення регенерації клітин печінки та зменшення утворення сполучної

тканини, що особливо важливо для клініциста. Отже, на відміну від інших гепатопротекторів щодо ефективності ЕФЛ є достатня доказова база.

Основними показаннями до лікування ЕФЛ були гострий вірусний гепатит, ХГ, жирова дистрофія печінки, токсичне пошкодження печінки та ЦП. Важливі висновки дало багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, яке вивчало ефективність застосування ЕФЛ та α -інтерферону при лікуванні хронічних гепатитів В та С. У роботі брали участь 32 дослідницькі центри Німеччини, Австрії, Польщі та Чехії. Пацієнти, які відповіли на лікування, отримували ЕФЛ або плацебо протягом 24 тижнів. Позитивні результати були особливо показовими при лікуванні ХВГС. Активність АЛАТ як основного маркера ефективності лікування найбільш значуще зменшувалась у пацієнтів, які додатково отримували ЕФЛ. Позитивну відповідь на терапію α -інтерфероном із ЕФЛ дали понад 70 %, тоді як у групі, що отримувала α -інтерферон із плацебо – у 51 % випадків. Отже, ЕФЛ покращують ймовірність відповіді на α -інтерферон, особливо при лікуванні ХВГС, знижуючи кількість рецидивів після припинення терапії, і добре переносяться пацієнтами.

У даний час у клініці препарати ЕФЛ широко використовуються при токсичних (особливо алкогольних) ураженнях печінки, неалкогольному стеатогепатиті, а також для «медикаментозного прикриття» при призначенні гепатотоксичних ліків. У той же час застосування препаратів ЕФЛ при активних гепатитах потребує обережності, оскільки у низці випадків можуть посилювати холестази і активність хвороби [242].

Опубліковані наукові роботи щодо ефективності ЕФЛ мають ступінь доказовості не вище за ступінь D, тобто думки експертів. Крім того, з теоретичної точки зору механізм дії ЕФЛ, що заявляється, сумнівний. По-перше, наголошується, що часто не можна досягти припинення запального процесу, зміцнюючи мембрани гепатоцитів за допомогою постачання ззовні фосфоліпідів, якщо не впливати при цьому на основну причину патогенезу пошкодження. По-друге, сама гіпотеза, що екзогенні ЕФЛ рослинного

походження можуть «вбудуватися» в мембрану тваринної клітини, є хиткою та сумнівною. По-третє, цим препаратам властива при прийомі внутрішньо низька біодоступність: фосфоліпіди у складі хіломікронів надходять не в печінку, а в лімфатичну систему і таким чином переміщуються в жирові тканини, де вони накопичуються та метаболізуються. По-четверте, при парентеральному введенні ЕФЛ, поширюючись по кровоносному руслу, можуть досягати тканини печінки, а накопичуватися в інших органах і системах

До амінокислот або їх похідних відносять адеметіонін, що відіграє найважливішу роль у біохімічних реакціях трансметилування, транссульфатування та амінопропілювання, бере участь у біосинтезі фосфоліпідів, глутатіону, таурину та інших біологічно активних сполук. Адеметіонін відіграє ключову роль у метаболізмі ксенобіотиків, що пояснює його клінічну ефективність як засоби супроводу при використанні потенційно гепатотоксичних препаратів. Застосування адеметіоніну посилює елімінацію вільних радикалів та інших токсичних метаболітів із гепатоцитів, стимулює процеси регенерації. В експерименті показано антифібротичну активність адеметіоніну. Безперечною перевагою адеметіоніну є наявність виразної гепатопротекторної дії практично за будь-якої патології печінки, у тому числі за високих показників цитолізу та синдрому холестазу. Дослідження M. Frezza et al. була продемонстрована здатність адеметіоніну знижувати літогенні властивості жовчі, критерієм оцінки в даному спостереженні вибрано індекс насичення жовчі холестерином. Найкращі показники при лікуванні адеметіоніном спостерігаються при токсичних гепатитах, у тому числі алкогольних. При цьому він є максимально ефективним при старті терапії з парентерального введення. Препарат має також антидепресивну дію, з розвитком ефекту до 5-7 дня терапії. Доведено, що внутрішньопечінковий холестаз гальмує активність аденосилметилсинтетази і продукцію S-адеметіоніну. Це призводить до порушення трансметилування і транссульфидування у гепатоцитах, що зменшує вміст фосфоліпідів, активність білків-переносників, порушує функцію мембран, транспорт компонентів жовчі,

клітинні запаси глутатіону, таурину та ін., які мають антиоксидантну активність і є детоксикантами ендо- та екзогенних ксенобіотиків. Дефіцит адеметионіну посилює цитоліз гепатоцитів при холестазі. Холеретичний і гепатопротективний ефекти адеметионіну є тривалими і зберігаються до 3 місяців після закінчення терапії. Метааналізи довели виражену гепатопротекторну та клінічну ефективність адеметионіну при первинному біліарному цирозі, алкогольній хворобі печінки, ХВГС і В, медикаментозних ураженнях печінки. S-аденозилметіонін має детоксикаційні, регенеруючі, антиоксидантні, антифіброзуючі та нейропротективні ефекти. У подвійному сліпому РКІ S-аденозилметіоніну (1,2 г/добу всередину протягом 2 років), що включив 123 хворих на алкогольний цироз печінки, загальна летальність після трансплантації печінки склала 30 % у групі плацебо і 16 % у групі S-аденозилметіоніну (0,08). Коли з аналізу виключили хворих з пізнішими стадіями цирозу (клас 3 по Чайльд-П'ю), у групі плацебо загальна летальність після трансплантації печінки виявилася статистично значно більшою (29 vs 12%; $p=0,02$). Результати сучасних відкритих та подвійних сліпих досліджень підтвердили статистично достовірну перевагу терапії адеметионіном порівняно з плацебо та порівнянню зі стандартними трициклічними антидепресантами ефективність препарату при депресіях, а також сприятливий профіль побічних проявів. У стадії клінічного вивчення є можливість екзогенного адеметионіну впливати на успішність етіотропної терапії при вірусному гепатиті С.

Часто у клінічній практиці при хворобах печінки призначають вітамін С, ліпоєву кислоту, токоферол [235, 239]. Однак дані суперечливі, бо не дивлячись на встановлену потенційну дієвість різних антиоксидантних засобів, нещодавнє контрольоване дослідження ефективності комбінованого застосування вітаміну Е і С у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом не показало будь-якого покращення стану фіброзу стосовно плацебо.

α -ліпоєва кислота являє собою кофермент, що бере участь в окисному декарбоксілюванні піровиноградної кислоти та α -кетокислот, має важливу енерготропну роль у клітинах печінки, а також імуномодельюючий і

антиоксидантний ефекти. Засіб застосовується при вірусному гепатиті А, неалкогольному стеатогепатиті, хронічних токсичних та алкогольних гепатитах, а також ЦП. У ряді робіт із застосуванням контролю ефективності альфа-ліпоєвої кислоти пункційної біопсії печінки було показано позитивний вплив альфа-ліпоєвої кислоти в дозі 600 мг/добу на процеси фіброзу печінки та його регресію при терапії НАЖБП і НАСГ протягом 3-6 місяців [260].

У терапії захворювань печінки з препаратів різних груп велике значення має урсодезоксихолева кислота (УДХК) – гідрофільна нетоксична третинна жовчна кислота, що утворюється під дією бактеріальних ферментів із 7-кетолітохолевої кислоти, яка надходить до печінки з тонкої кишки. На тлі прийому препарату зменшується ентерогепатична циркуляція гідрофобних жовчних кислот, запобігається їх токсичний ефект на мембрани гепатоцитів та епітелій жовчних проток. УДХК має антиоксидантну дію, знижує холестаза-опосередковану імуносупресію. Механізми дії УДХК різноманітні і поки що остаточно не вивчені. Накопичені на сьогоднішній день експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що УДХК має гепатопротекторний, антихолестатичний, імуномодулюючий, гіпохолестеринемічний, літолітичний та антиапоптичний ефект. Застосовують препарат при гострих та хронічних гепатитах різної етіології, включаючи вірусні та аутоімунні. УДХК має терапевтичний ефект при неалкогольному стеатогепатиті, первинному біліарному цирозі, гепатопатії вагітних. Призначення УДХК вважається виправданим при захворюваннях печінки, що супроводжуються або спричинені холестазом.

Дослідження, присвячені оцінці ефективності УДХК при етаноліндукованому ураженні печінки, на сьогоднішній день виконано недостатньо для остаточного визначення місця цього лікарського засобу при різних формах алкогольної хвороби печінки (АБП). Мабуть, ця обставина багато в чому пов'язана із значною гетерогенністю клінічних варіантів АБП та відсутністю загальноприйнятих рекомендацій щодо дозування препарату та тривалості курсу терапії при цій патології. Проте різноманіття біохімічних та імунологічних ефектів УДХК визначає можливість її призначення практично за

будь-якої клінічної форми АБП. Перше повідомлення Plevris (1991) вказувало на покращення клініко-біохімічних показників на фоні застосування УДХК у хворих на алкогольний цироз. У недавньому дослідженні Bettini та Gorini (2002) УДХК застосовували в дозі 450 мг на день протягом 6 місяців, що призвело до суттєвого покращення показників функції печінки. Найкращі результати були продемонстровані у групі хворих, яким УДХК призначали у комбінації із силімарином. Рандомізоване контрольоване дослідження Pelletier (2003) не показало позитивного впливу УДХК у дозі 13-15 мг/кг/добу протягом 6 місяців на виживання хворих на алкогольний цироз. Водночас необхідно зауважити, що у групі УДХК вихідний рівень сироваткового білірубіну був вищим, ніж у групі плацебо (163 та 145 мкмоль/л відповідно), що спочатку зумовлювало найгірший прогноз хворих першої групи. Автори дійшли висновку, що отримані результати можуть бути зумовлені недостатнім дозуванням препарату. УДХК при АБП зазвичай призначається у дозі 13-15 мг/кг/добу, доцільність застосування більш високих доз потребує підтвердження у клінічних дослідженнях.

Призначення УДХК позитивно впливає на біохімічні показники цитолізу та холестазу при неалкогольному стеатогепатиті. УДХК зменшує також вираженість стеатозу, проте її вплив на гістологічні характеристики неалкогольного стеатогепатиту потребує подальшого вивчення. Водночас отримані дані, що свідчать про позитивний вплив УДХК на співвідношення сироваткових маркерів фіброгенезу та фібролізу. Так, у дослідженні Holoman (2000 р.) на фоні застосування УДХК знижувалася сироваткова концентрація N-термінального пептиду колагену III типу та матриксних металопротеїназ і одночасно підвищувався рівень їх тканинних інгібіторів. Тривалий прийом УДХК у дозі 12-15 мг/кг/добу протягом 6-12 місяців супроводжувався достовірним поліпшенням гістологічної картини та біохімічних печінкових показників.

Відповідно до рекомендацій міжнародних погоджувальних конференцій призначення УДХК при хронічних вірусних гепатитах не веде до підвищення ймовірності вірусологічної відповіді та покращення гістологічної картини.

Однак, за даними ряду авторів (А.Р. Рейзіс та ін.), додавання УДХК до α -інтерферону при хронічному гепатиті С не тільки зумовлює швидшу нормалізацію біохімічних показників, а й потенціює протівірусний ефект (41,5 % у групі хворих, отримували інтерферонотерапію + УДХК, порівняно з 27,7 % у групі монотерапії α -інтерфероном), пов'язаний зі зниженням частоти виникнення рецидивів (10 % проти 26,6 %). Патогенетична терапія УДХК рекомендується хворим на вірусні гепатити за наявності обтяжливих факторів.

Завжди слід пам'ятати про можливу гепатотоксичність проаналізованих засобів. Критичний аналіз з точки зору доказової медицини показує, що багато уявлень щодо ефективності та безпеки відомих гепатопротекторів не відповідають реаліям. Всі проаналізовані засоби не є ідеальними, а ефективність не є цілком доведеною.

Наведений аналіз наукових і клінічних даних щодо засобів гепатотрофної дії свідчить про недостатній рівень доказовості щодо їхнього використання, наявність багатьох питань щодо ефективності при ХВГС і практично повну відсутність досліджень щодо їхнього застосування при коморбідному перебігу ХП на тлі пролікованого етіотропно ХВГС [240]. Саме це мотивувало до проведення дослідження ефективності додаткового включення багатотаргетного і багатокомпонентного гепатотрофного засобу Гепаризин PLC до ЗПК при ХП у поєднанні із ХВГС, а у випадку встановлення у таких пацієнтів прихованого потягу до алкоголю за шкалою CAGE \geq 2,0 – засобу гепато- та панкреатотрофної дії Метадоксину (Ліверія ІС) з метою посилення дієвості комплексного відновного лікування пацієнтів із ХП на тлі ХВГС, пролікованого етіотропно.

Матеріали розділу висвітлено в наступних публікаціях автора [9, 15, 63].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТУ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

2.1 Характеристика пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С

Дослідження проводилось на базі КНП «Тернопільська обласна лікарня» і Центр первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя, що є клінічною базою кафедри терапії та сімейної медицини ТНМУ.

Було обстежено 130 хворих на ХП, з них – 100 пацієнтів із ХП із супутнім ХВГС (основна група) 30 – із ізольованим ХП (група порівняння). Були проаналізовані дані ф. 025/о «Медичних карт амбулаторного хворого» та ф. 003/о «Медичних карт стаціонарного хворого». Всі хворі були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами і отримували комплексне протокольне лікування (КПЛ) ХП згідно із наказом МОЗ України № 638 від 2014 р. та ХВГС – за Клінічною настановою МОЗ України, заснованою на доказах «Вірусний гепатит С» від 2020 р.

Матеріали клінічного дослідження були розглянуті на засіданні комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 73 від 03 квітня 2023 р.), яка засвідчила, що процедура залучення та інформування учасників дослідження, а також їх обстеження та лікування відповідають нормам біоетики, українському законодавству та правилам міжнародного наукового співтовариства.

Група порівняння (30 пацієнтів із ХП) була співставимою за кількісним складом, віком, статтю, соціально-медичним статусом із основною групою, що дозволило провести валідне порівняння. Групу контролю склали 25 практично здорових людей, співставимих за віком і статтю.

Критерієм включення у досліджувану групу пацієнтів із ХП у поєднанні із ХВГС склали хворі на ХП, яким було встановлено ВГС у зв'язку із загостренням або в якості випадкової знахідки. Період після констатованого і пролікованого ВГС до проведення обстеження становив у середньому $(2,35 \pm 0,61)$ років.

Критерії виключення: ЦД, гепатити і цирози у фазі загострення, у тому числі вірусної етіології, жовчно-кам'яна хвороба із наявним калькульозом, гострі і хронічні захворювання життєво важливих органів і систем, онкологічні захворювання, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Серед аналізованих хворих було жінок – 72 (55 %) і чоловіків – 58 (45 %). Вік пацієнтів коливався в діапазоні 29 від до 69 років. Середній вік становив $(49,57 \pm 10,89)$ років.

Серед пацієнтів хворих на ХП в поєднанні із ХВГС дещо переважали жінки, що можна пояснити тим, що жінки частіше звертаються по медичну допомогу і обстеження.

При аналізі розподілу за віком констатували, що у загальній когорті переважали пацієнти працездатного віку до 65 років – 89 %, що свідчить про високу медико-соціальну значимість даної коморбідності, тим більше, що доля молодих до 45 років склала 28 %, а віком 46-55 років – 36 % (рис.2.1).

Тривалість ХП становила у середньому $(9,23 \pm 1,38)$ років. Розподіл пацієнтів за тривалістю основного захворювання подано на рисунку 2.2.

Тривалість ХП 78 % обстежених хворих становила до 10 років, що відповідає віковому складу (переважно люди молодого та середнього віку). Це мотивує до проведення дослідження, спрямованого на профілактику виникнення ускладнень з боку інших органів і систем, особливо враховуючи коморбідний перебіг ХП на тлі перенесеного, хоча й пролікованого ХВГС.

У зв'язку із коморбідним ураженням печінки ретельно віднеслися до аналізу наявності алкогольного фактору в анамнезі пацієнтів досліджуваного контингенту. На обліку в нарколога офіційно ніхто з хворих не стояв, однак скринінг за шкалою CAGE показав, що прихований потяг до алкоголю мали

79 пацієнтів (60,8 %) в усьому контингенті та 65 хворих (65,0 %) – в групі коморбідного перебігу ХП із ХВГС, причому жінок серед цих когорт було відповідно 31 (23,8 %) і 21 (21,0 %).

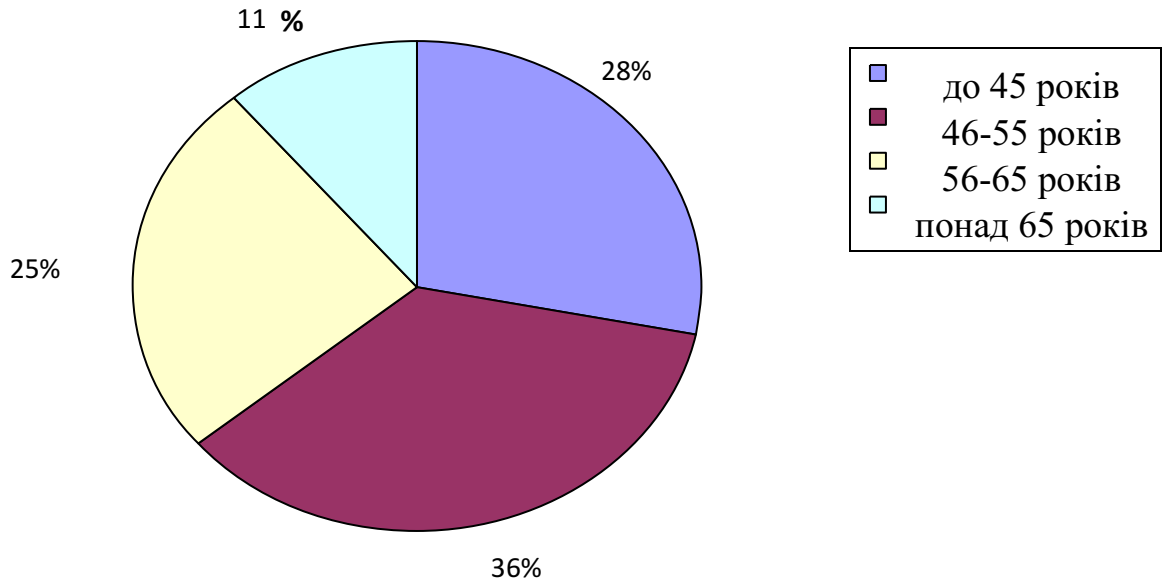


Рисунок 2.1 – Розподіл хворих на ХП у поєднанні із ХВГС за віком

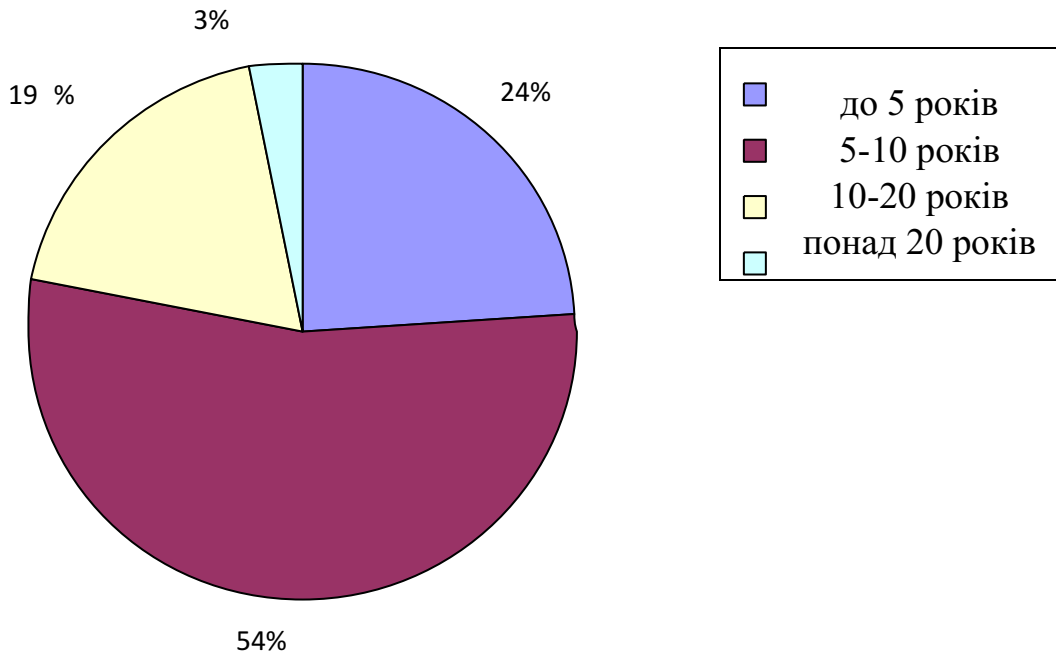


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих на ХП за тривалістю основного захворювання

Показники за шкалою CAGE склали відповідно $(2,86 \pm 0,21)$ і $(3,09 \pm 0,18)$ балів. Самі пацієнти не вважали цей фактор значимим, однак

міжнародна шкала CAGE констатує встановлені показники як такі, що свідчать про значний потяг до зловживання алкоголем. Безумовно, це мотивувало нас у подальшому враховувати встановлений факт при формуванні програми комплексного лікування хворих основної групи дослідження.

Серед етіологічних чинників ХП досліджуваного контингенту хворих важливу роль грає тютюнопаління: серед пацієнтів було 43 (33,1 %) активних курців, усі курці – чоловіки. 16 осіб (12,3 %) вказали на факт активного тютюнопаління в анамнезі. Тривалість тютюнопаління коливалась в межах 3-15 років, середня тривалість склала $(7,36 \pm 1,19)$ років. У 41,0 % від курців стаж паління склав 3-10 пачко/років, у 59,0 % – понад 15 пачко/років. Більшість активних курців (28 осіб – 28,0 %) належали до групи коморбідних хворих на ХП із супутнім ХВГС.

Серед 100 пацієнтів з ХП у поєднанні із ХВГС анамнез встановленого ВГС склав від 1,0 до 10,0 років, а від закінчення проведеного протівірусного комплексного лікування софосбувіром-велпатасвіром від 0,5 років до 5,0 років, у середньому – $(2,35 \pm 0,61)$ років.

Інші інфекційні чинники можна було запідозрити у 15 (11,5 %), що мали паразитарні хвороби (10 випадків аскаридозу і 5 – лямбліозу); 19 (14,6 %) пацієнтів мали супутні захворювання дихальної системи. Про часті випадки ГРЗ, перенесених дитячих інфекцій, герпетичних висипань свідчили 26 (20,0 %) пацієнтів.

Гастродуоденогенний фактор виявили у 45 досліджених пацієнтів контингенту, що склало 34,6 %, наявність хронічного ентероколіту виявилась у 10 пацієнтів (7,7 %).

Ішемічний чинник вважали наявним у 36 (27,7 %) пацієнтів: 25 (19,2 %) хворих мали супутню артеріальну гіпертензію, 11 (8,5 %) – хронічну ішемічну хворобу серця. Було встановлено, що більшість дослідженого контингенту анамнестично відмічали наявність декількох етіологічних чинників формування ХП: 2 чинники – 35 (26,9 %), 3 чинники – 35 (26,9 %), понад 3 чинники – 26 (20,0 %). отже, встановлені дані довели поліетіологічний

характер ХП, хоча, безумовно, основним супутнім захворюванням і значимим фактором був перенесений, хоча й пролікований ХВГС.

Було оцінено клінічний перебіг ХП пацієнтів контингенту за кількістю загострень (рецидивів). Розподіл хворих за ступенем тяжкості перебігу подано на рис. 2.3.

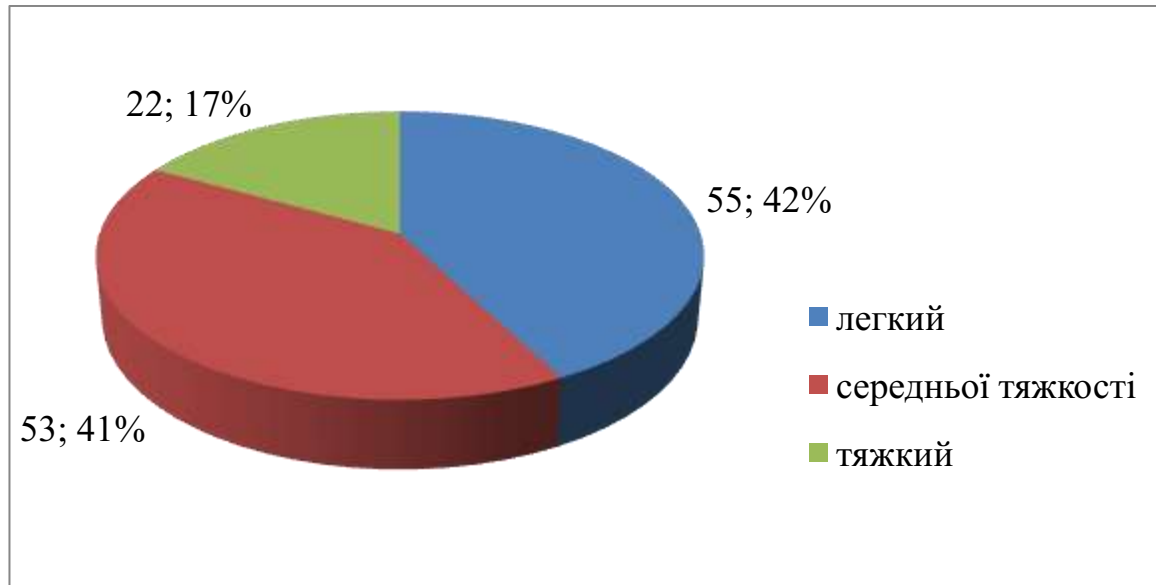


Рисунок 2.3 – Тяжкість клінічного перебігу ХП у цілому контингенті хворих (N=130)

Кількість загострень ХП протягом року в середньому становила: при легкому перебігу – $0,90 \pm 0,25$, при перебігу середньої важкості – $2,29 \pm 0,34$, при тяжкому перебігу – $3,30 \pm 0,37$.

Встановлено більш тяжкий клінічний перебіг ХП у групі пацієнтів із наявним в анамнезі пролікованим ХВГС за кількістю хворих у групах за ступенем тяжкості клінічного перебігу: зменшення пацієнтів із легким перебігом з 42 % до 29 % (на 13 %), збільшення таких із середнім ступенем тяжкості з 41 % до 49 % (на 8 %) і тяжким ступенем з 17 % до 22 % (на 5 %), причому всі пацієнти із тяжким ступенем перебували саме у групі коморбідності ХП і ХВГС (рис. 2.4). Це виступило мотивом до необхідності оптимізації протокольного лікування такого контингенту хворих.

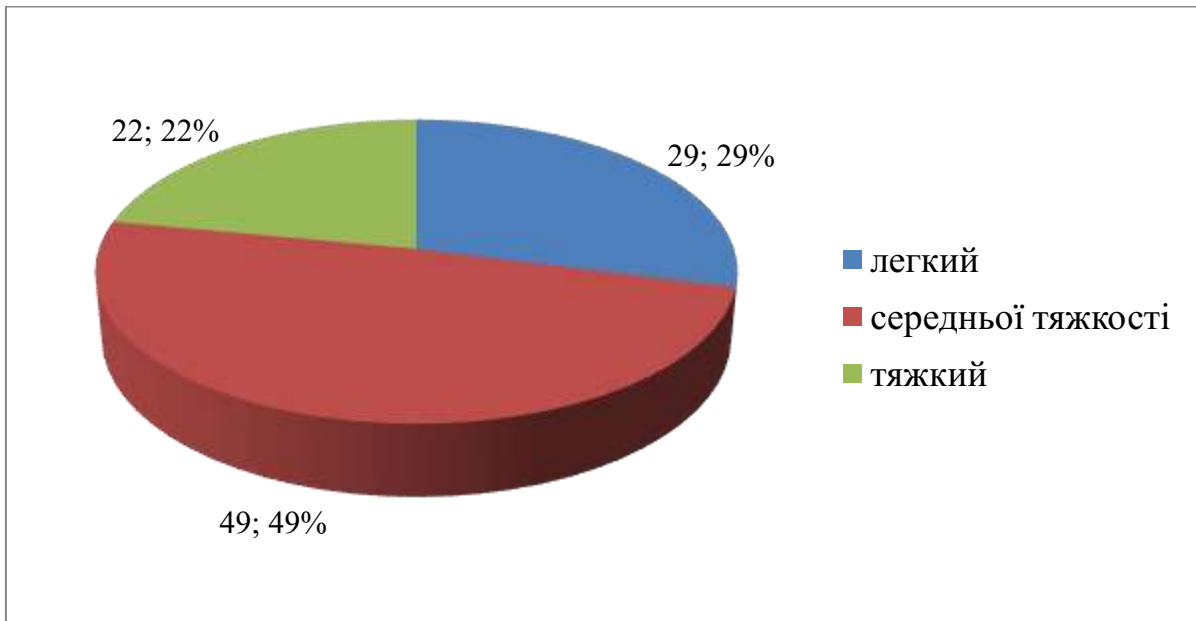


Рисунок 2.4 – Тяжкість клінічного перебігу ХП в основній групі хворих із супутнім ХВГС (N=100)

Провели оцінку найбільш значимих клінічних синдромів і симптомів у пацієнтів основної групи із супутнім ХВГС у порівнянні із такими цілого контингенту дослідження (табл. 2.1). Головними для ХП були больовий абдомінальний, диспепсичний, анемічний, алергічний, астено-невротичний синдроми, а також синдроми ЗСН ПЗ та ендокринних порушень.

Встановили, що у групі коморбідного перебігу ХП на тлі пролікованого ХВГС клінічний перебіг за наявними симптомами ускладнювався і мав особливості навіть у порівнянні із симптоматикою цілого контингенту, до складу якого входили також пацієнти із ізольованим ХП. На 11,5 % була більшою кількість хворих із больовим абдомінальним синдромом, на 14,1 % – із еквівалентами болю, на 16,6 % – із важкістю у правому підребер'ї.

Оцінку абдомінального больового синдрому провели за ВАШ – інтенсивність його складала ($2,23 \pm 0,65$) бали у загальному контингенті, що свідчить про його помірну вираженість; у групі пацієнтів з ХП у поєднанні із ХВГС больовий синдром оцінили як ($3,66 \pm 0,65$) бали, що було достовірно вище, ніж у групі з ізольованим ХП ($p < 0,05$).

Таблиця 2.1 – Клінічні симптоми і синдроми груп дослідження пацієнтів із ХП на тлі ХВГС

Клінічний симптом/синдром	Кількість пацієнтів з клінічним симптомом/синдромом			
	У цілому контингенті із ХП (n=130)		В групі хворих на ХП із ХВГС (n=100)	
	абс.	%	абс.	%
Абдомінальний біль:	115	88,5	100	100,0
Періодичний	93	71,5	78	78,0
Постійний біль	57	43,8	52	52,0
Еквіваленти болю	35	26,9	41	41,0
Диспепсичний синдром	130	100,0	100	100,0
Нудота	85	65,4	70	70,0
Гіркота в роті	47	36,2	55	55,0
Метеоризм і бурчання	92	70,8	81	81,0
Відчуття важкості справа	85	65,4	82	82,0
Пронози	31	23,8	24	24,0
Закрепи	69	33,1	37	37,0
Чергування проносів і закрепів	46	35,4	71	71,0
Відрижка	49	37,7	49	49,0
Печія	46	35,4	57	57,0
Астено-невротичний синдром	117	90,0	100	100,0
Анемічний	99	76,2	91	91,0
Алергічний	95	73,1	89	89,0
Гіповітамінози	105	80,8	88	88,0
Зміни апетиту	119	91,5	95	95,0
Ситофобія	61	46,9	51	51,0
Полідипсія	43	33,1	33	33,0
Вегетативні ознаки	109	83,9	97	97,0
Примітка. % – кількість хворих з певним синдромом від загального числа.				

При 100%-вій наявності диспепсичного синдрому в обидвох групах відмічали збільшення пацієнтів на 17,8 % – із гіркотою в роті (біліарна диспепсія), на 10,2 % – із метеоризмом, на 35,6 % – із чергуванням проносів і закрепів (кишкова диспепсія), на 21,6 % – із печією (шлункова диспепсія). У

38 (29,2 %) хворих спостерігалось субіктеричність склер та шкіри, що можна пояснити супутньою біліарною дискінезією.

Констатували на 10,0 % більше пацієнтів із астено-невротичним синдромом; на 14,8 % – із анемічним, на 15,9 % – із алергічним, на 13,1 % – із ознаками вегетативної дисфункції (пітливість, субфебрильна гіпертермія, зміни дермографізму та ін.) у групі коморбідного перебігу ХП у порівнянні з контингентом, де були пацієнти із ізольованим ХП. Це довело, що наявний навіть пролікований ХВГС достовірно ускладнював перебіг ХП, що необхідно враховувати при формуванні лікувального комплексу.

Функціональну зовнішньосекреторну здатність ПЗ визначали за вмістом фекальної α -еластази-1. У цілому контингенті пацієнтів він становив $(162,35 \pm 5,22)$ мкг/г, що відповідає ЗСН ПЗ легкого ступеня, а також констатує зниження цього показника стосовно такого у контрольній групі $(242,58 \pm 6,24)$ мкг/г ($p < 0,05$).

Також визначали сумарний бальний параметр копрограми (при оцінюванні як один бал зараховували кожен патологічну ознаку): він склав $(4,35 \pm 0,09)$ бала, що було вище такого показника у контрольній групі ($p < 0,05$).

Структурний стан ПЗ визначали за сумарним бальним УЗ-показником, який становив $(4,81 \pm 0,21)$ бала у загальному контингенті дослідних пацієнтів. Згідно із вимогами Марсельсько-Кембріджської класифікації ХП встановили за середнім бальним УЗ-показником легкий ступінь порушення структури ПЗ у 15 хворих (11,5 %), середній – у 105 (80,8 %), тяжкий ступінь – у 10 (7,7 %).

Проаналізували також лабораторні параметри пацієнтів і констатували статистично достовірно нижчий вміст загального білка та альбуміну, вищий вміст рівня глюкози в крові та HbA1c, вищий вміст діастази в сечі і вищий вміст амілази в крові, вищий вмісту С-реактивного протеїну і незначне зниження вмісту гемоглобіну крові у контингенті хворих на ХП із ХВГС стосовно параметрів групи контролю (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Загальноклінічні і біохімічні лабораторні показники у контингенті пацієнтів з ХП і ХВГС

Лабораторний параметр	Група контролю (n=30)	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=130)
Еритроцити, $10^{12}/л$	$4,30 \pm 0,12$	$3,43 \pm 0,08^*$
Гемоглобін, г/л	$131,28 \pm 1,81$	$108,25 \pm 0,57^*$
Лейкоцити, $10^6/л$	$5,69 \pm 0,21$	$6,29 \pm 0,17^*$
ШЗЕ, мм/год	$7,41 \pm 0,27$	$11,15 \pm 0,63^*$
Загальний білок, г/л	$84,33 \pm 0,58$	$62,80 \pm 0,67^*$
Альбуміни, %	$59,42 \pm 0,40$	$45,41 \pm 0,33^*$
Глюкоза, ммоль/л	$4,32 \pm 0,15$	$5,68 \pm 0,18^*$
Білірубін загальний, мкмоль/л	$15,48 \pm 1,41$	$20,91 \pm 1,02^*$
Прямий білірубін, мкмоль/л	$3,43 \pm 0,09$	$5,39 \pm 0,05^*$
Непрямий білірубін, мкмоль/л	$11,95 \pm 0,12$	$13,69 \pm 0,71^*$
АЛТ, ммоль/л	$0,36 \pm 0,06$	$0,52 \pm 0,03^*$
АСТ, ммоль/л	$0,33 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,12^*$
ЛФ, нмоль/(с×л)	$1190,65 \pm 89,57$	$2210,11 \pm 70,58^*$
ГГТ, ммоль/(год×л)	$3,56 \pm 0,17$	$5,04 \pm 0,15$
Амілаза крові, мг/(год×мл)	$18,65 \pm 2,14$	$35,69 \pm 1,70^*$
Діастаза сечі, мг/(год×мл)	$89,41 \pm 5,33$	$189,25 \pm 5,33^*$
НьА1С, %	$4,28 \pm 0,09$	$4,63 \pm 0,12^*$
С-реактивний протеїн, мг/л	$3,57 \pm 0,75$	$11,31 \pm 0,26^*$
Примітка: * – вірогідна відмінність стосовно показника контрольної групи ($p < 0,05$).		

Виявлені зміни доводять наявність хронічного запалення у паренхімі ПЗ і печінки, а також наявності низки порушень обмінуречовин.

Слід відмітити, що у групі хворих на ХП із супутнім ХВГС показник гемоглобіну становив ($108,29 \pm 0,58$) г/л, що відповідало анемії легкого ступеня. Достовірно вищий рівень білірубину (за його прямою фракцією), а

також зростання активності ЛФ і ГГТ вказували на тенденцію до холестазу. Додатковим підтвердженням наявності мінімального холестазу і дискінезії жовчовивідних шляхів були достовірно вищі норми показники трансаміназ (АЛТ і АСТ). Отже, в організмі хворих на ХП із пролікованим ХВГС постійно відбуваються низькоактивні запальні і нутритивні порушення, які вимагають корекції і превенції прогресування.

Проаналізували також стан низки антропометричних індексів, за якими можна оцінити соматичний пул білків і жировий обмін (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Антропометричні індекси пацієнтів загального контингенту із ХП із ХВГС

Група пацієнтів за масою тіла	Антропометричний індекс			
	ІМТ, кг/м ²	ШЖСТ, мм	ОМП, см	ОТ, см
Контрольна група (n=25)	23,68 ± 0,21	15,70 ± 0,22	25,54 ± 0,48	74,69 ± 1,83
Вся група хворих (n=130)	25,56 ± 0,31° p<0,01	16,09 ± 0,41°	25,81 ± 0,36°	84,69 ± 1,70 p<0,05
Хворі з нормальною масою тіла (n=57)	24,04 ± 0,17* p<0,05	12,69 ± 0,19* p<0,001	25,13 ± 0,17* p<0,01	78,39 ± 2,09 p<0,05*
Хворі з дефіцитом маси тіла (n=15)	17,69 ± 0,17*° p<0,001	7,74 ± 0,21*° p<0,001	19,40 ± 0,28*° p<0,001	69,29 ± 1,39 p<0,05*°
Хворі із надлишковою масою (n=58)	28,42 ± 0,17*° p<0,001	19,25 ± 0,33*° p<0,001	31,05 ± 0,29*° p<0,001	94,41 ± 1,68*°
Примітка. p – статистично значима відмінність різниць показників стосовно таких групи контролю; * – статистично значима відмінність різниць показників стосовно таких у контингенті пацієнтів з ХП і ХВГС (p<0,01); ° – статистично значима відмінність різниць показників стосовно таких у групі зі збереженою масою тіла (p<0,01).				

У всій групі пацієнтів з ХП із ХВГС визначили статистично значиме вищі значення ІМТ, ШЖСТ та ОТ у порівнянні з такими контрольної групи (p<0,05). Це довело тренд схильності до надлишкової маси тіла і незначного збільшення кількості жирової тканини в організмі пацієнтів із ХП у поєднанні із

пролікованим ХВГС. Дефіцит маси мали лише 15 хворих (11,5 %), причому 13 (86,7 %) від групи хворих зі зниженою масою) з них мали ХП саме із коморбідним ХВГС. Величина параметра ОМП була значимо меншою у групі пацієнтів із поєднанням ХП із ХВГС, що констатує наявність білкового дефіциту за соматичним пулом, хоч ці пацієнти мали нормальну або навіть надмірну масу тіла.

Результати та їх обговорення.

За даними проведеної загальної характеристики груп дослідження, було встановлено більш тяжкий клінічний перебіг ХП у групі пацієнтів із наявним в анамнезі пролікованим ХВГС за кількістю хворих у групах за ступенем тяжкості клінічного перебігу: зменшення пацієнтів із легким перебігом з 42 % до 29 % (на 13 %), збільшення таких із середнім ступенем тяжкості з 41 % до 49 % (на 8 %) і тяжким ступенем з 17 % до 22 % (на 5 %), причому всі пацієнти із тяжким ступенем перебували саме у групі коморбідності ХП і ХВГС;

- встановили, що у групі коморбідного перебігу ХП на тлі пролікованого ХВГС клінічний перебіг за наявними симптомами ускладнювався і мав особливості навіть у порівнянні із симптоматикою цілого контингенту, до складу якого входили також пацієнти із ізольованим ХП: на 11,5 % була більшою кількість хворих із больовим абдомінальним синдромом, на 14,1 % – із еквівалентами болю, на 16,6 % – із важкістю у правому підребер'ї;

- інтенсивність болю за ВАШ складала ($2,23 \pm 0,65$) бали у загальному контингенті, що свідчить про його помірну вираженість; у групі пацієнтів з ХП у поєднанні із ХВГС больовий синдром оцінили як ($3,66 \pm 0,65$) бали, що було достовірно вище, ніж у групі з ізольованим ХП ($p < 0,05$);

- при 100%-ній наявності диспепсичного синдрому в обидвох групах відмічали збільшення пацієнтів на 17,8 % – із гіркотою в роті (біліарна диспепсія), на 10,2 % – із метеоризмом, на 35,6 % – із чергуванням проносів і закрепів (кишкова диспепсія), на 21,6 % – із печією (шлункова диспепсія);

- у 38 (29,2 %) хворих спостерігалось субіктеричність склер та шкіри, що можна пояснити супутньою біліарною дискінезією;

- констатували на 10,0 % більше пацієнтів із астено-невротичним синдромом; на 14,8 % – із анемічним, на 15,9 % – із алергічним, на 13,1 % – із ознаками вегетативної дисфункції (пітливість, субфебрильна гіпертермія, зміни дермографізму та ін.) у групі коморбідного перебігу ХП у порівнянні з контингентом, де були пацієнти із ізольованим ХП.

Це довело, що наявний навіть пролікований ХВГС достовірно ускладнював перебіг ХП, що необхідно враховувати при формуванні лікувального комплексу.

2.2 Характеристика методів дослідження хворих на хронічний панкреатит на тлі хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого)

2.2.1 Загальноклінічні методи дослідження і оцінка якості життя

Всім пацієнтам із ХП було проведено загальнолікарське обстеження зі збором скарг, даних анамнезу життя і захворювання (вік, тривалість захворювання і коморбідності, спосіб життя, наявність супутньої патології). Проводили комплекс лабораторних та інструментальних досліджень: загальний і біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі за загальноприйнятими методиками, ЕКГ, флюорографія ОГК, УЗД органів брюшної порожнини, езофагогастродуоденоскопію із біопсією слизової оболонки шлунка із наступним морфологічним дослідженням біоптатів.

Верифікація діагнозів. Діагноз ХП верифікували за клініко-статистичною класифікацією, запропонованою ДУ «НДІ гастроентерології НАМН України», 2003 р., а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті».

Діагноз ХВГС встановлювали за критеріями Клінічної настанови, заснованої на доказах «Вірусний гепатит С», створеної робочою групою за наказом МОЗ України від 18.08.2020 р. №1908, на основі рекомендацій ВОЗ «Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C

virus infection» (2018) і «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C» (2020). Оцінку наявності ознак перенесеного ВГС у пацієнтів визначали методом ПЛР шляхом визначення фрагментів біологічного матеріалу ДНК. Від'ємний результат ПЛР ВГС на специфічному каналі детекції FAM і HEX, де відбувається зчитування внутрішнього контролю фрагментів ДНК біологічного матеріалу. Якщо HEX спрацював на певному циклі аплікації (28-35), але FAM (-), це свідчить про відсутність фрагментів ДНК ВГС, якщо ж FAM (+), це свідчить про наявність фрагментів ДНК ВГС, що засвідчує факт перенесеного ВГС.

Наявність і вираженість симптомів і синдромів оцінювали в абсолютних цифрах (кількість пацієнтів із наявними значимими проявами даного синдрому), а також у відсотках стосовно усіх хворих на ХП у поєднанні з ХВГС. Інтенсивність абдомінального болю оцінювали, використовуючи візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ) – це 10-сантиметрова лінійка, на якій значення «10» відповідає максимальній вираженості болю, а «0» – відсутність болю. 1 бал (1 см) – слабкий біль, 2-3 бала – помірний біль, 4-5 бала – середній біль, 6 балів – сильний біль, 8 балів – дуже сильний біль, 10 балів – максимальний біль.

Для виявлення *впливу алкогольного фактора* на формування ХП і стану пацієнтів із пролікованим ХВГС верифікували прихований потяг до алкоголю, використовуючи міжнародну шкалу CAGE, яка складається з чотирьох питань:

- а) Ви коли-небудь відчували необхідність обмежити вживання спиртних напоїв?
- б) Вас дратує, коли інші критикують Ваше зловживання спиртними напоями?
- в) Чи буває у Вас почуття провини після вживання алкоголю?
- г) Вам важко прокидатися наступного дня після вживання алкоголю?

При оцінці результатів тестування пацієнтів, кожен позитивну відповідь оцінювали як один бал. Вважали отримання двох і більше набраних балів за CAGE як значимий приховуваний потяг до алкоголю, що впливає на формування і клінічну тяжкість ХП і ХГ.

Зловживанням алкоголем вважали також наявність однієї з описаних наступних ознак (прийом алкоголю незважаючи на знання пацієнта про те, що його постійні або повторні побутові, соціальні, психологічні, фізичні, професійні проблеми спричинені чи посилені через це; повторний прийом спиртного в ситуації, коли він може бути небезпечним для життя). Такий підхід допомагав у встановленні значимості впливу алкогольного фактора і потреби це врахувати при формуванні програми терапії.

Клінічну тяжкість перебігу ХП оцінювали традиційно: легкий перебіг – рецидиви менше 2 разів протягом року, які легко усуваються за 1-2 тижні, можливі ремісії більше одного року; перебіг середньої тяжкості – загострення 2-3 рази на рік з мінімальною дисфункцією ПЗ, яка відновлюється протягом 2-3 діб), без ускладнень і тривалих ремісій; тяжкий перебіг – загострення понад 3 рази впродовж року, для їх зняття треба понад один місяць, із виникненням ускладнень, або постійно рецидивуючий перебіг із різною силою болю у животі.

Проводили також оцінку ХП за бальною класифікацією M-ANNHEIM із констатацією клінічних стадій ХП із безсимптомною і симптомною фазами із стадіями I, II, III, IV із підстадіями за загальноприйнятими критеріями.

Стан структури ПЗ оцінювали за Кембріджською класифікацією із врахуванням виявлених патологічних УЗ-ознак: норма – 0; сумнівний ХП – 1 бал; легкі зміни – 2 бали; помірні – 3 бали; тяжкі – 4 бали.

Стан якості життя (ЯЖ) пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС визначали за наступною методологією із використанням міжнародних шкал: а) розробка алгоритму дослідження; б) вибір опитувальника; в) опитування пацієнтів; г) оцінка даних і формування бази результатів; д) статистична обробка і аналіз отриманих результатів [36, 55].

Загальну ЯЖ (ЗЯЖ) визначали тестуванням пацієнтів за допомогою адаптованого міжнародного опитувальника SF-36, який застосовують при оцінці ЯЖ [54]. Складається з 8 шкал, які включають 36 запитань. Опитувальник містить 4 шкали фізичної компоненти здоров'я (ФЯЖ) –

фізичного функціонування, рольового функціонування, інтенсивності болю, загального стану здоров'я. Також опитувальник містить 4 шкали психічної компоненти ЯЖ (ПЯЖ) – життєвої активності, соціального функціонування, емоційного функціонування, психологічного здоров'я. Оцінка шкал від 0 до 100 балів. Чим вище значення параметра шкали ЯЖ, тим кращий стан здоров'я і рівень ЗЯЖ.

ЯЖ пацієнтів дослідженого контингенту хворих із ХП і ХВГС оцінили також за спеціалізованим опитувальником гастроентерологічного хворого GSRS (Gastrointestinal Symptoms Rating Scale). GSRS з 5 шкал і містить 15 пунктів – абдомінальний біль, диспепсія, діарея, закріп, гастральний рефлюкс. Оцінка шкал від одного до сіми балів, нижчий рівень параметрів свідчить про більш легку симптоматику і відповідає вищому рейтингу ЯЖ-ШКТ.

2.2.2 Оцінка структурного і функціонального стану підшлункової залози і печінки

Оцінка структурного стану ПЗ і печінки за даними УЗД даних органів [41]. Ознаки нормальної ПЗ: має нормальні розміри, чіткі контури, паренхіма гомогенна, розмір вірсунгової протоки 2 мм. Сумнівні зміни тканини ПЗ, легкий ступінь: ширина вірсунгової протоки 2-4 мм, розміри ПЗ в межах норми, неоднорідна паренхіма ПЗ .

Оцінку стану ПЗ проводили із визначенням ступеня тяжкості процесу за параметрами Марсельсько-Кембриджської класифікації ХП: 1-2 патологічні ознаки свідчили про легкий ступінь, 3-5 ознак – про середній ступінь, понад 5 ознак – тяжкий. Враховували наступні ознаки: розширення протоки ПЗ понад 3 мм, ехогенні утворення у протоках, зокрема кальцинати; ділянки зниженої ехогенності з дрібними включеннями до 1-3 мм і набряком; гіперехогенні зони, зокрема кальцифікація ПЗ; лінійні тяжисті зони фіброзу; нерівний край ПЗ; анехогенні утвори розмірами понад 5мм – наявність псевдокіст [].

УЗ-критерії печінки включали оцінку розмірів і контурів, структури (однорідність, кісти, фіброз, ехогенність, жировий гепатоз), характер

нижнього краю печінки, діаметр ворітної вени. Оцінювали стан жовчного міхура, розміри, товщину стінки, перегини, конкременти із вказанням розмірів, поліпи, холестероз; діаметр загальної жовчної протоки. Кожну патологічну ознаку приймали за один бал.

Для вивчення щільності паренхіми печінки і ПЗ пацієнтам контингенту виконували не тільки УЗД у В-режимі, але й з одночасне проведення вимірів *методом еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ)* натще на скануючому УЗ-апараті Ultima PA («Радмир» ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна) контактним датчиком конвексного формату на частотах 2-5 МГц на глибині 10-50 мм [121, 128].

Визначали кількісно величину зміщення тканини внаслідок дії тиску на неї. Принцип даної методики побудований на застосуванні акустичних хвиль, які випромінюються сфокусованим ультразвуковим променем, який генерує хвилю зсуву. Хвиля зсуву – це поперечна хвиля, при якій коливання частин проходять у площині, поперечній до напрямку поширення хвилі. Хвиля зсуву здійснює рух в напрямку, перпендикулярному поширенню УЗ хвилі, із швидкістю, яка залежить від відношення модуля зсувної пружності до щільності середовища. При дослідженні печінки даним методом проводилось по 5 вимірювань у різних ділянках правої та лівої долей печінки, а при обстеженні ПЗ – у ділянках головки, тіла та хвоста проводили по 5 вимірювань. Кількість успішних вимірювань повинна становити не менше 10. Далі із визначених замірів визначали медіану, яка характеризує жорсткість в кілопаскалях (кПа). Також розраховували показник інтерквартильного розмаху (IQR), який характеризує однорідність одержуваних даних. IQR – інтервал 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 визначається 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, причому чим червоніше забарвлення, тим більша щільність органу. Також виводиться 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 у місці розташування печінки. При дослідженні ПЗ датчик спрямовують на ділянку лівого підребер'я.

Визначення наявності і глибини ЗСН ПЗ проводили за «золотим стандартом» оцінки – за вмістом фекальної α -еластази-1 (ФЕ-1), протеолітичного ферменту ПЗ [4, 30]. Перевагами даного методу є наступні: неінвазивний метод; еластаза не розпадається при пасажі через ШКТ; оцінює тільки людську еластазу, замісна терапії не впливає на результат; не вимагає особливого харчування; відповідає міжнародним стандартам; високий рівень специфічності і чутливості (для середньотяжкої і тяжкої ЗСН ПЗ – 90,0 і 97,0 %, для легкої – 85,0 %); відносно дешевий і простий. ФЕ-1 визначали методом ІФА із застосуванням стандартних наборів поліклональних антитіл, які відповідають пептиду еластази людини. Оцінка відбувалась за міжнародними параметрами: тяжка ЗСН ПЗ – менше 100 мкг/г; ЗСНПЗ середнього ступеня – 100-200 мкг/г; норма – понад 200 мкг/г [131].

Параметри α -амілази крові та діастази сечі досліджували за стандартними методиками. За норму : вміст α -амілази в крові – 12,0-32,0 мг/(год×мл) і діастази сечі – 20,0-160,0 мг/(год×мл).

Копрогнологічний аналіз виконували для визначення ЗСН ПЗ і супутнього ентероколіту. Оцінювали за сумарним бальним показником, за одні бал враховуючи патологічні ознаки: наявність ліентереї, креатореї, стеатореї, амілореї; слиз і лейкоцити; грибки, найпростіших і гельмінтів [2, 38].

Інкреторну недостатність ПЗ у формі ЦД визначали глюкозооксидазним методом за вмістом глюкози в крові натще (норма – 4,44-5,55 ммоль/л). Основним критерієм діагностики і динаміки ЦД вважали HbA1c

(норма – 4-6 % від всієї кількості гемоглобіну) [29]. Вміст HbA1c визначали методом іонообмінної хроматографії на біохімічному напіваавтоматі Humalyzer; дані порівнюють з результатами визначення стандарту HbA1.

Інсулінорезистентність оцінювали за індексом НОМА за Matthews і співав. Індекс НОМА розраховується за формулою:

$$\text{НОМА} = (\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/л)}) / 22,5 \quad (2.1)$$

Чим вищий індекс НОМА-IR, тим нижча чутливість до інсуліну та вища інсулінорезистентність (норма – індекс більше 2,7).

2.2.3 Оцінка нутритивного статусу пацієнтів

Біохімічні дослідження для оцінки клінічного перебігу ХП і ХВГС, а також трофологічного стану хворих виконували на аналізаторі Vitalab. Для визначення загального і прямого білірубіну, загального білку, АлАТ, АсАТ, параметрів ліпідограми використовували набори фірми Coultronics.

Для визначення біохімічних параметрів застосували наступні методики: загальний білірубін – за реакцією сульфанилової кислоти з нітритом натрію, загальний протеїн – за біуретовим методом, альбумін – за методикою з бромкрезол-зеленим, загальні ліпіди – за реакцією з фосфованіліновим реактивом після гідролізу сірчаної кислоти, тригліцериди (ТГ) – за реакцією з метилацетоном і амонієвими іонами, загальний холестерин (ЗХ) – за реакцією ефірів із фенолом і аміноантипірином, Для розрахунку ЛПНГ використовували формулу Фрідволда:

$$\text{ХС ЛПНГ} = \text{ЗХ} - \text{ХС ЛПВГ} - \text{ЛПДНГ} \quad (2.2),$$

$$\text{ЛПДНГ} = \text{ТГ} / 2,2 \quad (2.3),$$

Коефіцієнт атерогенності:

$$(\text{КА}) = \text{ЗХ} - \text{ЛПВГ} / \text{ЛПВГ} \quad (2.4).$$

Для дослідження ліпідного обміну визначали вмісти ЗХ, ТГ, ЛПНГ, ЛПВГ, ЛПДНГ, які оцінювали за критеріями Національної Освітньої Програми з холестерину [133].

Загальний аналіз крові досліджували на гематологічному аналізаторі. Гемоглобін в крові визначали гемоглобінціанідним методом із визначенням густини на спектрофотометрі СФ-44 при довжині хвилі 560 нм.

Білків сироватки крові визначали методом електрофорезу [34]. Принцип електрофоретичного розділення білків сироватки – в різниці руху молекул у постійному електричному полі у залежності від молекулярної маси. Рух білків при електрофорезі залежить від значення рН буферного розчину та іонної сили середовища. За допомогою електрофорезу на папері в сироватці крові здорової людини можна виявити 5 фракцій: альбуміни, глобуліни, класів α_1 , α_2 , β , γ .

С-реактивний протеїн досліджували імунотурбідометрично. Референтні значення СРП у сироватці крові – до 3 мг/л [3].

Нутритивний статус пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС визначали не тільки лабораторно, але й за допомогою низки антропометричних параметрів [14].

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за наступною формулою:

$$\text{ІМТ}=\text{М}/\text{Р}^2, \quad (2.5)$$

де М – маса тіла, кг;

Р – зріст стоячи, м.

Норма ІМТ від 19 до 25.

Запаси жиру в організмі визначали вимірюванням величина шкірно-жирової складки над трицепсом (ШЖСТ) кронциркулем. Показник ШЖСТ менші 11 мм у чоловіків і 15 мм у жінок вказували на жировий та енергетичний дефіцит.

Стан соматичного компонента білкового статусу оцінювали за обводом м'язів плеча (ОМП) за формулою [12]:

$$\text{ОМП}=\text{ОП}-0,314\times\text{ШЖСТ}, \quad (2.6)$$

де ОМП – обвід м'язів плеча, см;

ОП – окружність плеча, см;

ШЖСТ – шкірно-жирова складка над трицепсом, мм.

При ОМП менше 23 см у чоловіків та менше 21 см у жінок констатували недостатність соматичного компонента білка у пацієнта.

Визначення вибраних параметрів білкового обміну. Трансферин визначали в сироватці крові на автоматичних аналізаторах кількісним методом за допомогою набору реагентів Transferrin Audit Diagnostics на основі реакції антиген-антитіло. Утворений нерозчинний комплекс оцінюють спектрометрично, а його концентрації визначають за калібрувальною кривою, в нормі цей показник повинен бути 215,0-380,0 мг/дл.

Вміст феритину в сироватці крові – за допомогою набору реагентів Ferritin Audit Diagnostics імуноферментним методом із використанням моноклональних антитіл. Після вимірювання оптичної густини отриманого розчину в лунках на основі калібрувального графіку розраховується концентрація феритину. Нормальне значення феритину: у чоловіків – 22,0-346,0 нг/мл, у жінок – 10,0-147,0 нг/мл.

Визначали також середньомолекулярні пептиди (СМП), які є білковими структурами-метаболітами, які токсично діють на організм. СМП відповідають певним критеріям токсичності: багатогранність патофізіологічних змін, що викликаються СМП на молекулярному, клітинному та системному рівнях. Визначали їх у плазмі крові методом у модифікації М.І. Габрієляна та співавт., 1984. Оцінювали методом спектрофотометрії при довжинах хвилі 236-290 нм. При порушеній функції нирок – при довжині хвилі 254 нм, при збереженій – у зоні 280 нм. Оцінку результатів проводили стосовно рівня СМП здорових людей.

Вміст церулоплазміну (ЦП), мідьвмісного білка, визначали в сироватці крові за методом, який побудований на тому, що тільки ЦП має здатність окислювати *n*-фенілендіаміндігдрохлорид з утворенням сполуки фіолетового кольору (Х.Д. Равіна, 1987) [13].

Визначення вибраних параметрів вітамінного обміну. Про вміст кальцитріолу $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, активного метаболіту вітаміну D, в організмі пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГ судили за вмістом 25-ОНD, основним циркулюючим

метаболітом вітаміну D. Він – більш інформативний для оцінки насиченості організму даним вітаміном. Використовували імуноферментні набори «25-OHD» фірми «Immundiagnostic» (Німеччина). За норму вважали діапазон значень 25-125 нмоль/л.

Ретинол у плазмі крові визначали методом лужного гідролізу й екстракції його за допомогою органічних розчинників і наступним спектрофотометричним вимірюванням поглинання світла розчином при довжині хвилі 328 нм. За норму вважали рівень ретинолу 1,05-2,44 мкмоль/л.

Токоферол у сироватці крові – методом окислення його хлорним залізом і визначення двовалентного заліза, що утворилось у вигляді забарвленого у рожево-червоний колір комплексу з 2-2-дипіридиллом. Колориметрували пробу при довжині хвилі 520 нм проти контролю із оцінкою шляхом калібрування.

Визначення вибраних параметрів мінерального обміну. Для дослідження найбільш поширених мінералів використовували загальноприйняті у клініці біохімічні методики: магній в сироватці крові визначали за реакцією з калмагітом, рівень сироваткового заліза – в реакції з батофенантроліном, калій – за реакцією з тетрафенілборатом, натрій визначали після осадження його уранілацетатом магнію. Вміст сироваткового заліза у відцентрифугованій сироватці крові визначали за допомогою набору для фотоколориметрії. Норма сироваткового заліза для жінок – 6,6-26,0 мкмоль/л, для чоловіків – 10,6-28,3 мкмоль/л.

Вмісти міді, цинку, свинця, кадмію визначали методом атомно-адсорбційної спектрометрії. Атомно-адсорбційний спектрофотометр С115М-1 № 128-92 використовує безелектродну газорозрядну лампу, яка видає лінійчастий спектр із потрібними лініями досліджуваних хімічних елементів. При горінні досліджуваного матеріалу проба перетворюється в атомні пари при температурі 2000-3000°, які поглинають світло відповідної довжини хвилі і фіксуються. Монохроматор виділяє вузьку спектральну смугу (зазвичай 0,2-2 нм), в якій знаходиться спектральна лінія досліджуваного елемента. Детектор перетворює

світловий потік в електричний сигнал, який після певної обробки на виході ААС реєструється як певна величина поглинання. Для оцінки спирались на основні характеристики апарата фірми Perkin-Elmer, модель 603 [122].

2.2.4 Оцінка імунного статусу пацієнтів

Для оцінки імунного статусу пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ХВГС застосовували метод дослідження сироватки і мононуклеарних клітин венозної крові з використанням моноклональних антитіл класів CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 імуноферментним методом за E.L. Reinherz et al. (1979) у модифікації Е.Г. Скрябіна (1987) за рівнем експресії мембранних антигенів із визначенням параметрів: популяції Т-лімфоцитів (CD3) і В-лімфоцитів (CD22), субпопуляції Т-хелперів (CD4) і Т-супресорів (CD8), натуральних кілерів (CD16) [2].

Функціональну активність В-лімфоцитів визначали за концентрацією імуноглобулінів сироватки крові класів М, G, А шляхом радіальної імунодифузії глобулінів за G. Mancini et al., який ґрунтується на взаємодії антигену досліджуваної сироватки і антитіла (антисироватки до Ig). Оцінка – за діаметром кілець певних Ig за калібрувальною кривою із точністю до 0,003 г/л Ig. Активність системи комплементу визначали гемолітичним тестом (C_{H50} за 50,0 % гемолізом). Нормальним вважали рівень активності комплементу ($285,00 \pm 6,63$) гем. од.[28].

Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦК) – методом селективної преципітації у 3,75 % етиленгліколі із фотометруванням на спектрофотометрі за методом Й.І. Хоткової, 1979. Оцінку проводили співставно із вмістом ЦК групи здорових людей.

2.2.5 Методика проведення морфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки

Біоптичний матеріал СО, отриманий під час фіброгастроскопії шлунка або дванадцятипалої кишки, який забирали із 5 локацій (одна – з кута шлунка,

по дві – з тіла та антрума) зафіксували у 10%-му формаліні за стандартною методикою. Тканину обробляли у гістопроесорі Logos ONE із наступною заливкою у парафіні. Роторним мікротомі Amos AMR-400 готували зрізи тканини товщиною 4-5 мкм, фарбуючи гематоксиліном і еозином. Дослідження і фотографування препаратів проводили за допомогою мікроскопії апаратом Eclipse Si-E (Японія) і сучасної цифрової фотокамери при збільшеннях x100, x200, x 400. Оцінку здійснювали за міжнародною шкалою OLGA OLGIM. Патоморфологічні ознаки кількісно оцінювали за ВАШ, вважаючи за нуль балів – відсутність ознаки, один бал – слабка ознака, два бала – середній рівень прояву, три бала – сильно виражений прояв ознаки).

За системою OLGA OLGIM оцінюють ступені і стадії гастриту і дуоденіту. Н. рупорі фарбували альціановим жовтим і толуїдиновим синім [2].

Було також запропоновано власну систему оцінки морфологічного стану СО ГДЗ. Її проводили за наступними найбільш значимими ознаками СО органів ГДЗ, які було встановлено у біоптатах СО ГДЗ хворих дослідженого контингенту, оцінених якісно і кількісно запропонованим нами чином:

1) лімфогістіоцитарна інфільтрація строми слизової оболонки (0 – відсутні ознаки; 1 – дрібно вогнищева; 2 – дифузна; 3 – дифузна з формуванням фолікулоподібних структур);

2) атрофія залоз слизової оболонки неметапластична і/або метапластична (0 – немає морфологічних ознак атрофії; 1- легка ступінь, до 30 % змінених залоз; 2 – 30-60 % змінених залоз; 3 – понад 60 % змінених залоз;

3) гостра лейкоцитарна інфільтрація (ознака агресивного гострого гастриту);

4) наявність дисплазії епітелію (0 – немає; 1 – невелика кількість змінених залоз; 2 – дрібновогнищева; 3 – значна);

5) вогнищева гіперплазія залоз (0 – немає; 1 – невелика кількість змінених залоз; 2 – середня кількість; 3 – значна);

- б) наявність ерозій епітелію СО (0 – немає; 1 – невелика кількість змінених ділянок; 2 – середня кількість; 3 – значна);
- 7) наявність кишкової дисплазії (у випадку наших пацієнтів).

2.2.6 Методика статистичної обробки результатів дослідження

Для оцінки достовірності отриманих результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний аналіз на персональному комп'ютері Intel ® Celeron ® CPU 2.60 GHz за прикладною програмою для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel 2007 у Windows XP Professional (США, 2010) [57]. Використовували метод варіаційної статистики Fisher-Student з визначенням середнього арифметичного (M), середньоквадратичного відхилення (σ), похибку середньоарифметичного (m). При порівнянні двох незалежних вибірок використовували непарний t-тест Стюдента. При оцінці змін параметрів у динаміці – парний t-тест Стюдента. При розподілі, що не відповідав нормальному, використовували непараметричні критерії. Для порівняння явищ у незалежних вибірках обчислювали U-критерій Манна-Уїтні. Для співставлення параметрів, що визначали за різних умов тієї самої вибірки, використовували T-критерій Вілкоксона. Достовірною вважали імовірність P , яка була рівною або більшою 95,0 % (0,95), тобто ризик похибки становив менше 5,0 % (0,05).

Для співставлення відносних параметрів, що характеризують частоту ознаки, використовували метод Фішера або критерій χ^2 . Наявність заємозв'язку двох ознак при нормальному розподілі даних виявляли за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r); при розподілі, що відмінний від нормального – за непараметричним коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (R). Оцінку коефіцієнта кореляції проводили за наступними параметрами: r менше за 0,3 свідчив про слабкий зв'язок; r на рівні 0,3-0,49 – про помірний; r на рівні 0,5-0,69 – про значний; r на рівні 0,7-0,89 – про сильний; r понад 0,9 – про дуже сильний, який наближається до функціонального зв'язку [147].

2.3 Характеристика лікувальних програм

Важливим критерієм включення у досліджувану групу пацієнтів із ХП у поєднанні із ХВГС є той факт, що після встановлення в них ВГС у зв'язку із загостренням або в якості випадкової знахідки всі вони були проліковані етіотропно стандартним методом згідно із рекомендацією Клінічної настанови, заснованої на доказах «Вірусний гепатит С», створеної робочою групою за наказом МОЗ України від 18.08.2020 № 1908, на основі рекомендацій ВООЗ «Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection» (2018) і «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C» (2020). Пацієнти незалежно від встановленого генотипу ВГС отримали курс лікування Софосбувіром у дозі 400 мг і Велпатасвіром 100 мг вранці після їжі протягом 3 місяців (деякі пацієнти отримували замість Велпатасвіру Даклатасвір у дозі 60 мг також вранці після їжі терміном 3 місяці). Період після констатованого і пролікованого ВГС до проведення обстеження становив у середньому ($2,35 \pm 0,61$) років.

Всі хворі із поєднанням ХП і ХВГС, які проходили амбулаторне лікування в поліклінічних умовах, були розділені на три групи за різними запропонованими комплексами терапії:

1 група (20 пацієнтів із ХП і ХВГС) отримувала протокольний комплекс лікування (ЗПК) терміном 3 місяці, до якого входив амбулаторний режим, нормотрофна дієта, замісна ферментна терапія препаратом панкреатину в дозі 25-40 ОД ліпази під час їжі, ІПП пантопразол по 40 мг, селективний спазмолітик мебеверин і прокінетик мотиліум – у режимі «за вимогою». Харчування формували згідно із наказом МОЗ України від 29.10.2013р. № 931 [59, 60]: повноцінне нормотрофне харчування із добовою калорійністю 2500-2800 ккал із достатньою кількістю білків (не менше 150 г), із зниженою кількістю жирів до 70 г і вуглеводів не менше 300 г, дробне харчування маленькими порціями. Їжа переважно у вареному, пареному, перетертому

вигляді без екстрактивних продуктів (кава, бульйони, шоколад, смажене та ін.). Протипоказаний алкоголь, копчені і жирні продукти.

2 група (ЗПК+ГЗ) – 25 пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням $\text{САGE} \leq 2,0$ – отримували ЗПК із додатковим включенням гепатопротектору Гепаризин РЛС по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців.

3 група (ЗПК+ГЗ+МД) – 35 пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням $\text{САGE} \geq 2,0$ – приймали вищенаведений лікувальний комплекс (ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу Гепаризин РЛС по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців) із додаванням метадоксину (Ліверія ІС) по 500 мг (одна таблетка) 2 рази на добу за 15-30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців.

Вважали за необхідне до лікувального комплексу хворих на ХП із ХВГС включити гепатотрофний засіб (ГЗ) Гепаризин РЛС (Валартин Фарма, ООО; Україна) для підсилення печінки як органу метаболічної дезінтоксикації, білкового синтезу, покращення біліарного синтезу і пасажу та ін. Одна капсула ГЗ містить гліциризин – 50 мг; гліцин – 50 мг; DL-метионін – 50 мг; есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) – 217 мг (еквівалентно 65 мг фосфатидилхоліну). Встановлено, що ЕФЛ, які містяться у складі ГЗ за своєю хімічною структурою аналогічні ендogenous ЕФЛ, але більш сильні за дієвістю через високого вмісту поліненасичених (есенціальних) жирних кислот. Їхні високоенергетичні молекули вмонтовуються у структуру клітинних мембран і таким чином відновленню ушкоджену тканину печінки. ЕФЛ оптимізують порушений ліпідний метаболізм через покращення метаболізму ліпопротеїдів. Через це нейтральні жири і ХС перетворюються у транспортні активні форми. При проходженні ЕФЛ через жовчовивідні шляхи літогенний індекс знижується, що стабілізує жовч. ЕФЛ покращують ліпофільні властивості гліциризинової кислоти, що збільшує інтенсивність і швидкість її всмоктування у понад удвічі. ГЗ призначають як джерело метіоніну, незамінної сірковмісної амінокислоти. Інший складник ГЗ гліцин – заміна амінокислота, що сприяє продукцію глікогену печінкою, регулює обмін речовин, має детоксикуючі, антиоксидантні,

антиоксидантні і гепатопротекторні властивості. Гліциризин, що є за хімічним складом калієвою і кальцієвою сіллю гліциризинової кислоти, схожий за структурою з гормонами. Це обумовлює біологічну активність ГЗ: протизапальну, антиалергічну, антифібротичну, протівірусну, імуномодельючу. Також складником є фосфатидилхолін, що є головним компонентом ЕФЛ, які є основними структурними елементами клітинних і внутрішньоклітинних мембран. Він здатний відновлювати структуру і функції мембран при ураженні, проявляє захисну дію.

Даний засіб гепатотрофний засіб ГЗ призначають для покращення функціонального стану печінки і профілактики ускладнень при ХГ, в т.ч. вірусного походження, та інших дифузних захворюваннях печінки. Також застосовують для ефективного протівірусного захисту, для покращення розумової працездатності, відновлення функціонального стану шкіри і створення оптимальних умов функціонування організму при екземі, псоріазі, дерматитах. Важливим фактом є те, що протипоказань, таких як артеріальна гіпертензія, підвищена чутливість до компонентів, диспепсія, гострі вірусні гепатити, лактація і вагітність, для призначення пацієнтам дослідної групи ГЗ не відмічалось.

Мотивацією до проведення дослідження був той факт, що відомостей про доцільність і дієвість використання даного засобу при ХП у науковій і навчальній медичній літературі не було знайдено. Це спонукало до проведення дослідження щодо ефективності ГЗ.

При лікуванні хворих із коморбідністю ХП і ХВГС із показником $\text{CAGE} \geq 2,0$ вважали за доцільне додати до лікувального комплексу ЗПК+ГЗ ще один гепатотрофний засіб МД, оскільки було встановлено статистично достовірно більш тяжкий клінічний перебіг ХП і ХВГС при встановленні потягу пацієнтів до алкоголю за шкалою $\text{CAGE} \geq 2,0$. ЗПК+ГЗ посилили препаратом гепато- та панкреатотрофної дії Метадоксином (Ліверія ІС), який відомий низкою позитивних ефектів. МД володіє гепатопротекторною, мембранопротекторною, антифібротичною, антиоксидантною, гіполіпід-

мічною ефектами, що дає підставу очікувати покращення структури і функції печінки й оптимізації стану ПЗ.

Ліверія ІС є препаратом вітчизняної фармацевтичної фірми «Інтерхім» (реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13164/01/01 від 29.11.2017 року № 712), діючою речовиною якого є метадоксин (піридоксин-L2-пірролідон-5-карбоксилат) [33]. Відомо, що піридоксин є попередником піридоксаля і піридоксальфосфата. Вони є коферментами у процесі печінкового метаболізму жовчних кислот, вуглеводів, амінокислот. Пірролідон карбоксилат являє собою попередник глутатіону. Він стимулює продукцію АТФ через активацію синтезу пуринів і збільшення кількості попередників гліцину і глутаміну. Також він активує холінергічну і ГАМКергічну системи. Піридоксин і пірролідон-5-карбоксилат функціонально синергічні. Ефект МД обумовлено зниженням окиснювального стресу через гальмування реакції пероксидації ліпідів. Як антиоксидант МД чинить превенцію руйнування клітинних мембран і дегенерації гепатоцитів, а також порушення їх функцій. МД володіє гепатопротекторною, мембранопротекторною і дезінтоксикаційною діями. Він сприяє блокуванню продукції прозапальних цитокінів і тригліцеридів, ефірів жирних кислот, підвищує стійкість гепатоцитів до продуктів пероксидації білків і ліпідів, індукованої токсикантами. МД також запобігає накопиченню жирів у гепатоцитах, що попереджує процес жирової інфільтрації печінки. Є відомості про те, що МД перешкоджає утворенню фібронектину і колагену, знижує активність пролінгідроксилази, сприяє перетворенню розчинного проколагену в колаген, що гальмує процес формування ЦП. Даний засіб активує ферменти печінки, що приймають участь у метаболізмі етанолу, а це сприяє виведенню етанолу та ацетальдегіду з організму, знижує їхні токсичні впливи. МД є також анксиолітиком і легким антидепресантом. Ці ефекти пов'язані з його дофамінергічною дією. Такий набір активностей МД є важливим у лікуванні хворих із коморбідними процесами у печінці та ПЗ, покращенні психо-емоційного стану, ЗЯЖ і ЯЖ-ШКТ.

Експериментальні роботи довели наявність антифібротичного ефекту МД шляхом зниження вмісту колагену, гідроксипроліну і білірубину, підвищення вмісту глікогену та відновленого глутатіону, пришвидшення елімінації аміаку, етанолу та його метаболітів, зменшення вільних радикалів, а значить, сприяння нормалізації процесу окисного фосфорилування. Відомо, що МД блокує диференціацію преадипоцитів. Засіб добре абсорбується із травного тракту, є високобіодоступним – до 60-80 %. Для комплексної терапії захворювань печінки рекомендовано призначати по 1 таблетці 2 рази на добу за 15-30 хв перед прийомом їжі, максимально – 3 таблетки/добу курсом не менше 90 діб.

Це мотивувало до проведення дослідження щодо ефективності включення МД до лікування пацієнтів із ХП на тлі пролікованого етіотропно ХВГС, оскільки таких відомостей у літературних джерелах знайдено не було.

Результати та їх обговорення. Оцінка контингенту пацієнтів з ХП, переважна більшість яких мала супутній пролікований ХВГС – 100 з 130 (76,9 %), констатувала, що навіть перебуваючи у стані поза загостренням (фазах нестійкої та стійкої ремісії) ХП і пролікованого ХВГС у фазі ремісії після виписки із стаціонару у статусі амбулаторного відновного лікування з метою профілактики прогресування основних нозологій і виникнення ускладнень, більшість пацієнтів відмічали патологічні ознаки:

- наявність ЗСН ПЗ легкого ступеня за вмістом фекальної α -еластази-1 ($162,35 \pm 5,22$) мкг/г, що свідчить про, а також про статистично значиме зниження цього показника стосовно такого у групі контролю ($242,58 \pm 6,24$) мкг/г ($p < 0,05$);

- сумарний показник копрограми, виражений у балах, склав ($4,35 \pm 0,09$) бала, що було статистично значимо вище такого показника у групі контролю ($p < 0,05$);

- структурний стан ПЗ за сумарним УЗ-бальним показником становив ($4,81 \pm 0,21$), що відповідає середньому ступеню тяжкості порушення структури ПЗ за Марсельсько-Кембріджськими критеріями;

- констатували статистично достовірно нижчий вміст загального білка та альбуміну, вищий вміст рівня глюкози в крові та HbA1c, вищі вмісти діастази в сечі і амілази в крові, вищий вмісту С-реактивного протеїну і незначне зниження вмісту гемоглобіну крові у контингенті хворих на ХП із ХВГС стосовно параметрів групи контролю.

Вищенаведені аргументи спонукали до поглибленого дослідження клініко-патогенетичних порушень хворих із коморбідністю ХП і ХВГС з метою їх ефективної корекції через оптимізацію лікування і реабілітації таких пацієнтів.

Матеріали, викладені в даному розділі, висвітлено у наступних наукових працях автора [9, 26].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО

ПАНКРЕАТИТУ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ

ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С (ПРОЛІКОВАНИМ)

3.1 Оцінка клінічних ознак і якості життя пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого)

Оцінили найбільш значимі клінічні синдроми і симптоми у пацієнтів із коморбідністю ХП із ХВГС із такими при ізольованому ХП (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Порівняльний аналіз клінічної симптоматики пацієнтів із ХП в залежності від наявності ХВГС

Клінічний симптом/синдром, абс. кількість і %	Група порівняння (кількість пацієнтів з клінічним симптомом/синдромом)			
	Пацієнти з ХП (n=30)		Пацієнти з ХП і ХВГС (n=100)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Абдомінальний біль:	30	100,0	100	100,0
Періодичний	21	70,0	78	78,0
Постійний біль	7	23,3	12	12,0
Еквіваленти болю	2	6,7	10	10,0
Диспепсичний синдром	30	100,0	100	100,0
Нудота	19	63,3	70	70,0
Гіркота в роті	12	40,0	55	55,0
Метеоризм і бурчання	22	73,3	81	81,0
Відчуття важкості справа	28	93,3	82	82,0
Пронosi	10	33,3	24	24,0
Закрепи	13	43,3	52	52,0

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
Чергування проносів і закрєпів	7	23,3	24	24,0
Відрижка	12	40,0	49	49,0
Печія	10	33,3	57	57,0
Астено-невротичний синдром	28	70,0	100	100,0
Анемічний	16	53,3	91	91,0
Алергічний	15	50,0	89	89,0
Гіповітамінози	24	80,0	88	88,0
Зміни апетиту	13	43,3	95	95,0
Ситофобія	12	40,0	51	51,0
Полідипсія	7	23,3	33	33,0
Веґетативні ознаки	21	70,0	97	97,0
Примітка. % – кількість пацієнтів із наявним синдромом від загальної кількості у групі.				

Найбільш значимими були больовий, диспепсичний, алергічний, анемічний, астено-невротичний синдроми, а також синдроми ЗСНПЗ та вегетативної дисфункції. Було констатовано, що у групі коморбідного перебігу ХП на тлі пролікованого ХВГС клінічний перебіг за наявними симптомами ускладнювався і мав особливості у порівнянні із таким при ізольованому ХП при 100 %-вій наявності болю в обидвох групах: на 8,0 % була більшою кількістю хворих із періодичним больовим абдомінальним синдромом, на 11,3 % – із важкістю у правому підребер'ї. Оцінку абдомінального больового синдрому провели за ВАШ – інтенсивність його складала ($2,15 \pm 0,59$) бали у загальному контингенті, що свідчить про його помірну вираженість; у групі пацієнтів з ХП у поєднанні із ХВГС больовий синдром оцінили як ($3,66 \pm 0,65$) бали, що було достовірно вище, ніж у групі з ізольованим ХП – на 41,3 % ($p < 0,05$).

При 100%-вій наявності диспепсичного синдрому в обидвох групах відмічали збільшення пацієнтів на 15,0 % – із гіркотою в роті (біліарна диспепсія), на 7,7 % – із метеоризмом, на 17,0 % – із чергуванням проносів і

закрепів (кишкова диспепсія), на 23,7 % – із печією (шлункова диспепсія). У 38 (38,0 %) хворих із супутнім ХВГС спостерігалось субіктеричність склер та шкіри, що можна пояснити супутньою біліарною дискінезією.

Констатували на 30,0 % більше пацієнтів із астено-невротичним синдромом; на 37,7 % – із анемічним, на 39,0 % – із алергічним, на 27,0 % – із ознаками вегетативної дисфункції (пітливість, субфебрильна гіпертермія, зміни дермографізму та ін.) у групі коморбідного перебігу ХП у порівнянні з таким пацієнтів із ізольованим ХП. Це довело, що наявний навіть пролікований ХВГС достовірно ускладнював перебіг ХП, що важливо враховувати при складанні лікувального комплексу.

Вагомим фактором при дослідженні стану пацієнтів є оцінка їхньої ЗЯЖ, а також порівняння ЗЯЖ при ХП в залежності від наявності супутнього ХВГС. Тому проаналізували шкали фізичного компоненту здоров'я за опитувальником SF-36 у пацієнтів із ХП та ХП із супутнім ХВГС (дані подано у у відсотках від рівня контрольної групи на рис. 3.1).

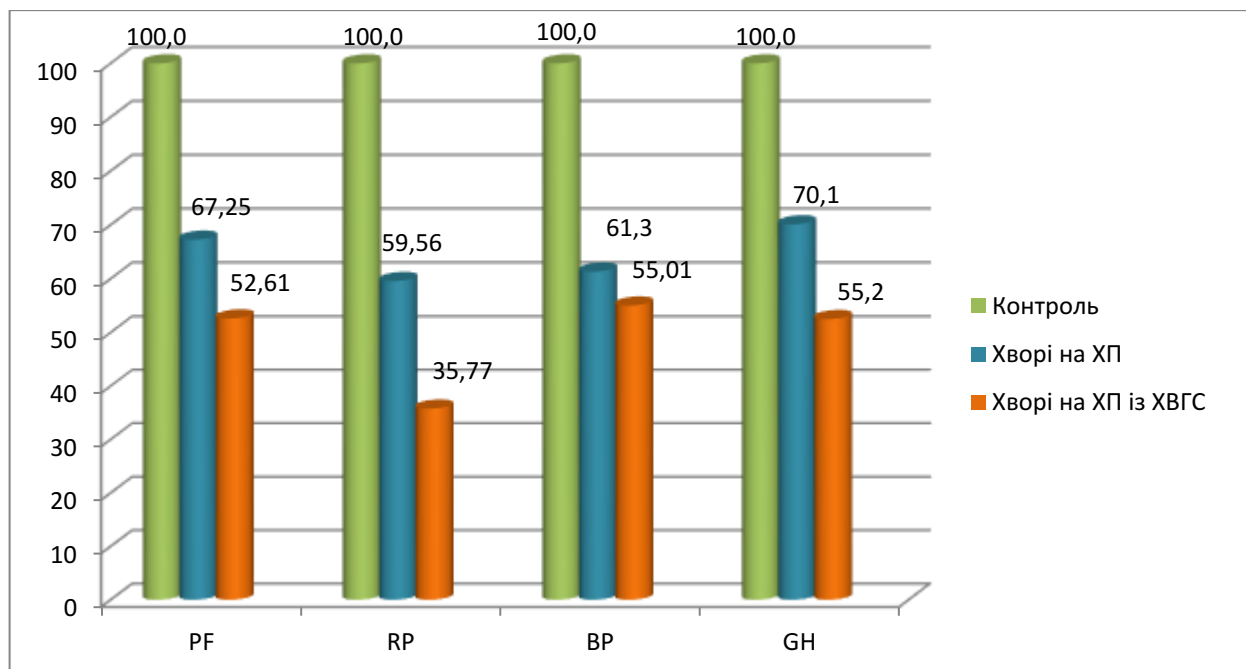


Рисунок 3.1 – Параметри шкал фізичного компоненту здоров'я (у % від рівня контролю) за опитувальником SF-36 пацієнтів із ХП і таких із супутнім ХВГС

Було констатоване статистично достовірний більш низький стан ЗЯЖ за шкалами фізичного компоненту здоров'я за SF-36 у хворих на ХП із супутнім ХВГС (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Параметри шкал фізичного компоненту ЗЯЖ за опитувальником SF-36 у групах дослідження

Параметр шкали фізичного компоненту ЗЯЖ	Група порівняння		
	Контроль (n=25)	Пацієнти з ХП (n=30)	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=100)
PF	89,75 ± 0,85	60,36 ± 3,02*	47,22 ± 2,69**
RP	98,93 ± 1,33	58,93 ± 6,05*	35,39 ± 3,58**
BP	90,10 ± 3,61	55,23 ± 2,78*	42,13 ± 2,19**
GH	76,59 ± 1,81	53,69 ± 2,23*	40,22 ± 1,58**
Примітка. * – вірогідність різниці показників стосовно таких у групі контролю ($p_{1-2}<0,05$); ** – вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС стосовно таких у групі з ізолюваним ХП ($p_{2-3}<0,05$).			

Встановили статистично достовірно нижчі рівні фізичного та рольового функціонування, а також загального стану здоров'я у хворих на ХП на тлі пролікованого ХВГС стосовно групи контролю і такої з ізолюваним ХП ($p<0,05$). Низькі показники за даними шкалами свідчать про те, що фізична активність у пацієнтів значно обмежена станом їхнього здоров'я. Вищому показникові відповідають менші обмеження в буденній життєдіяльності за рахунок фізичних проблем. Параметр інтенсивності болю був нижчим на 13,1 % у групі коморбідності, що довело ускладнювальний характер наявності ХВГС і засвідчило, що біль більш значно обмежувала активність хворих на ХП із супутнім ХВГС. Сумарно фізичний стан пацієнтів при ізолюваному ХП за опитувальником SF-36 склав 64,55 % від стану здоров'я здорових людей, а такий при коморбідності ХП і ХВГС – лише 49,65 %, тобто на 14,9 % був нижчим при досліджуваній коморбідності. Отже, було доведено

ускладнювальний вплив коморбідного ХВГС на фізичний компонент ЗЯЖ пацієнтів із ХП за опитувальником SF-36.

Також оцінили параметри шкал психічного компоненту здоров'я за опитувальником SF-36 у пацієнтів із ХП в залежності від наявності супутнього ХВГС. Аналіз отриманих даних дозволив стверджувати про статистично достовірно більш низький стан психічного компоненту ЗЯЖ за SF-36 пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС стосовно такої групи ізольованого ХП (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Параметри шкал психічного компоненту ЗЯЖ за опитувальником SF-36 у групах дослідження

Параметр шкали психічного компоненту ЗЯЖ	Група порівняння		
	Контроль (n=25)	Пацієнти з ХП (n=30)	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=100)
VT	69,74 ± 3,17	46,29 ± 3,10*	30,83 ± 1,56**
SF	93,78 ± 2,23	60,23 ± 6,12*	48,45 ± 2,24**
RE	86,29 ± 3,59	51,23 ± 2,56*	43,69 ± 3,29**
MH	77,60 ± 2,31	55,82 ± 2,54*	45,39 ± 2,10**
Примітка. * – вірогідність різниці показників стосовно таких у групі контролю ($p_{1-2}<0,05$); ** – вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС стосовно таких у групі з ізольованим ХП ($p_{2-3}<0,05$).			

Констатовано статистично достовірне більш низький рівень таких складових психічного компоненту здоров'я, як життєва активність, соціальна функція та психологічне здоров'я, у пацієнтів з ХП у поєднанні із ХВГС стосовно таких із ХП і групи контролю ($p<0,05$). Були виявлені значні зміни щодо емоційного компоненту здоров'я у хворих на ХП із ХВГС стосовно групи ізольованого ХП і особливо групи контролю.

Більш наочно отримані дані можна оцінити за станом параметрів шкал психічного компоненту здоров'я у % від рівня ЗЯЖ контрольної групи наведений на рисунку 3.2.

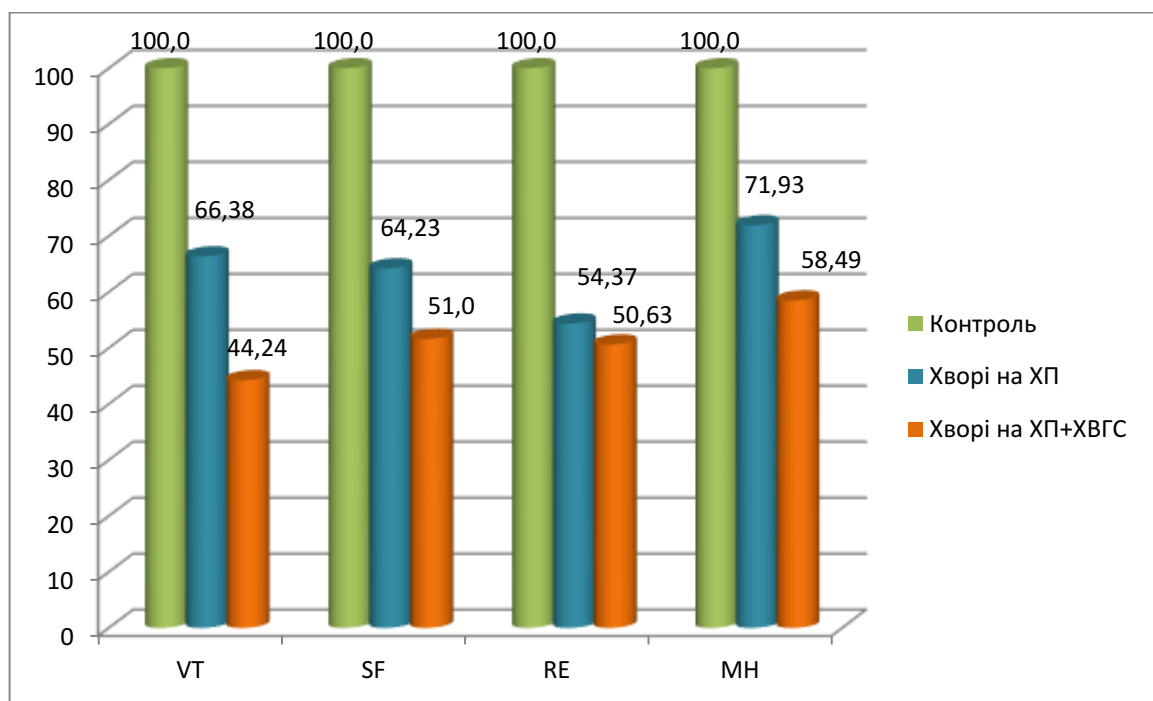


Рисунок 3.2 – Параметри шкал психічного компоненту здоров'я (у % від рівня контролю) за опитувальником SF-36 пацієнтів із ХП і таких із супутнім ХВГС

Сумарно психічний стан пацієнтів при ізольованому ХП за опитувальником SF-36 склав 64,23 % від стану здоров'я здорових людей, а такий при коморбідності ХП і ХВГС – лише 51,24 %, тобто на 12,99 % був нижчим при досліджуваній коморбідності. Таким чином, було доведено ускладнювальний вплив коморбідного ХВГС на психічний компонент ЗЯЖ пацієнтів із ХП за опитувальником SF-36.

Вважали також показовим провести аналіз параметрів ЯЖ-ШКТ за шкалою GSRS у досліджуваних групах. Було виявлено наступні зміни (дані наведено у табл. 3.4). Оскільки у групі здорових людей (група контролю) не було жодних скарг з боку ШКТ, середнє значення за всіма шкалами опитувальника GSRS даної групи вважали за 1,00 бал.

Констатовано статистично значимо вищі рівні показників шкал опитувальника GSRS (у балах) у групі пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ХВГС стосовно таких у групі ізольованого ХП: за шкалою гастрального рефлюксу – на 76,50 %, за шкалою диспепсії – на 41,15 %, діареї – на 54,85 %,

закрепу – на 65,42 %, абдомінального болю – на 41,12 % ($p < 0,05$). Сумарна різниця за всіма шкалами опитувальника GSRS становила 49,44 %, що дозволяє доказово стверджувати про обтяження клінічного перебігу ХП і ЯЖ-ШКТ на тлі навіть пролікованого противірусними засобами ХВГС ($p < 0,05$).

Таблиця 3.4 – Порівняльний аналіз за шкалами ЯЖ-ШКТ за опитувальником гастроентерологічного хворого GSRS (у балах) у групах пацієнтів із ХП в залежності від наявності ХВГС

Параметр шкал ЯЖ-ШКТ опитувальника GSRS	Група порівняння	
	Пацієнти з ХП (n=30)	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=100)
AP	7,23 ± 0,30	11,32 ± 0,19**
RS	8,15 ± 0,16	12,62 ± 0,10**
DS	6,97 ± 0,20	11,53 ± 0,12**
IS	6,98 ± 0,16	9,34 ± 0,10**
CS	10,74 ± 0,34	15,16 ± 0,10**
Сумарний бал ЯЖ-ШКТ	40,09 ± 0,19	59,91 ± 0,11**

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

Таким чином, було доведено обтяження клінічної симптоматики ХП і зниження ЗЯЖ і ЯЖ-ШКТ (відповідно за опитувальниками SF-36 і GSRS) пацієнтів із ХП при поєднаному перебігу з ХВГС (пролікованим).

3.2 Оцінка функціональних і структурних параметрів підшлункової залози і печінки пацієнтів із хронічним панкреатитом в залежності від наявності хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого)

Виявлення більш важкого клінічного перебігу ХП на тлі перенесеного і лікованого ХВГС мотивувало до проведення аналізу стану ПЗ при ХП на тлі коморбідного ХВГС (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Порівняльний аналіз функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів із ХП в залежності від наявності ХВГС

Показник структурно-функціонального стану ПЗ	Група порівняння		
	Група контролю (n=25)	Пацієнти з ХП (n=30)	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=100)
α-еластаза, мкг/г	242,58 ± 6,24	162,35 ± 5,22*	120,39 ± 2,09**
Глюкоза в крові, ммоль/л	4,65 ± 0,11	5,21 ± 0,12*	5,89 ± 0,29**
НbA1c, %	4,49 ± 0,12	5,45 ± 0,15*	6,09 ± 0,13**
Індекс НОМА	1,50 ± 0,07	1,84 ± 0,08	2,59 ± 0,09**
Сумарний бальний показник копрограми	0,09 ± 0,02	3,59 ± 0,18*	5,84 ± 0,12**
Сумарний УЗ-показник ПЗ	1,06 ± 0,04	3,91 ± 0,77*	6,27 ± 0,63**
Примітка. * – вірогідність різниці показників стосовно таких у контрольній групі ($p_{1-2} < 0,05$); ** – вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС відносно таких у групі ХП ($p_{2-3} < 0,05$).			

Оцінка даних табл. 3.5 довела, що у середньому в контингенті досліджених пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС ЗСНПЗ була більш значимо важчою, ніж у групі пацієнтів з ХП за вмістом фекальної α-еластази, що відповідало середньому і легкому ступеням ЗСНПЗ відповідно у групах коморбідного з ХВГС та ХП ($p < 0,05$).

Для виявлення порушення екскреторної функції ПЗ було також використано доступний, але інформативний метод бальної оцінки копрограми. Встановили статистично значимо вищий рівень даного параметра у пацієнтів з ХП із ХВГС стосовно такого при ХП (відповідно $(5,93 \pm 0,10)$ і $(3,68 \pm 0,19)$ бала, $p < 0,05$).

Для виявлення інкреторної дисфункції ПЗ у формі ЦД2 визначали вміст глюкози у сироватці крові натще і рівень НbA1c. Було констатовано статистично достовірний більш високий вміст НbA1c у хворих на ХП із супутнім ХВГС стосовно групи хворих на ізольований ХП ($(6,09 \pm 0,13)$ % проти $(5,45 \pm 0,15)$ %). Відмітимо, що виявлений достовірний вищий вміст даного параметра при ізольованому ХП стосовно такого у групі контролю з

великою долі вірогідності може свідчити про формування латентних ендокринних порушень, тоді як при коморбідності рівень HbA1c знаходився у межах 5,7-6,4 %, що вважається серед фахівців зоною переддіабету. Це свідчить про ускладнювальний вплив ХВГС щодо формування ЕнНПЗ при ХП і мотивує до раннього моніторингу маркерів ЦД при ХП у поєднанні із ХВГС. Подібний тренд встановили щодо показника вмісту глюкози в крові: достовірно вищий у пацієнтів з коморбідністю ХП і ХВГС ($(5,89 \pm 0,29)$ ммоль/л проти $(5,21 \pm 0,12)$ ммоль/л) стосовно такого хворих із ХП.

Було констатовано також достовірно вищий рівень індексу НОМА у групі хворих на ХП із супутнім ХВГС стосовно групи ХП ($p < 0,05$) – $2,59 \pm 0,09$ проти $1,83 \pm 0,09$. Це засвідчило вихід даного параметру при коморбідності ХП із ХВГС за межі оптимальних значень, якими вважають 1,7-2,0, і підтвердило наявність інсулінорезистентності у пацієнтів із досліджуваною коморбідністю, хоча наявність ЦД у пацієнтів вважали параметром виключення.

Сумарний бальний УЗ-показник ПЗ при коморбідності ХП і ХВГС був достовірно більшим ($(6,25 \pm 0,67)$ проти $(3,89 \pm 0,78)$ бала). У групі із супутнім ХВГС цей параметр відповідав тяжкому ступеню, у той час як у групі ХП – середньому ступеню тяжкості.

Було проведено також розподіл хворих груп порівняння за ступенями ЗСНПЗ у % стосовно цілої когорти ($n=130$) (рис. 3.3). Встановили значно нижчий рівень пацієнтів із збереженою функцією ПЗ у групі із коморбідністю стосовно такої з ізольованим перебігом ХП (24, % проти 43,3 %), зниження долі ЗСНПЗ легкого ступеня (44,0 % проти 50,0 %) поряд із збільшенням долі середньої тяжкості ЗСНПЗ (6,7 % проти 28,0 %) і появою пацієнтів із тяжкою ЗСНПЗ (4,0 %) при повній відсутності таких при ізольованому ХП. Таким чином, на тлі навіть пролікованого етіотропно ХВГС відбувалось поглиблення зовнішньої секреторної функції ПХ при ХП.

Виконали також порівняння складу пацієнтів у групах з ізольованим ХП і ХП з ХВГС за індексом і ступенем тяжкості за класифікацією M-ANNHEIM (рис. 3.4).

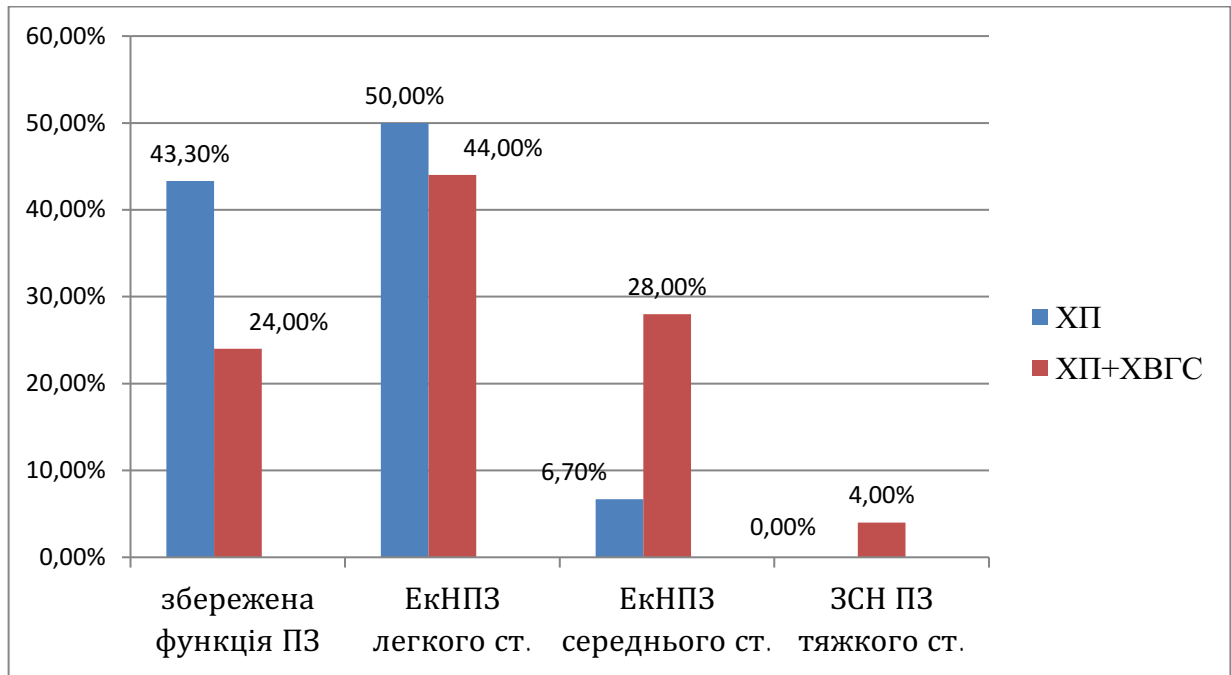


Рисунок 3.3 – Порівняльний аналіз екскреторної функції ПЗ за рівнем фекальної α -еластази у групах пацієнтів в залежності від наявності ХВГС

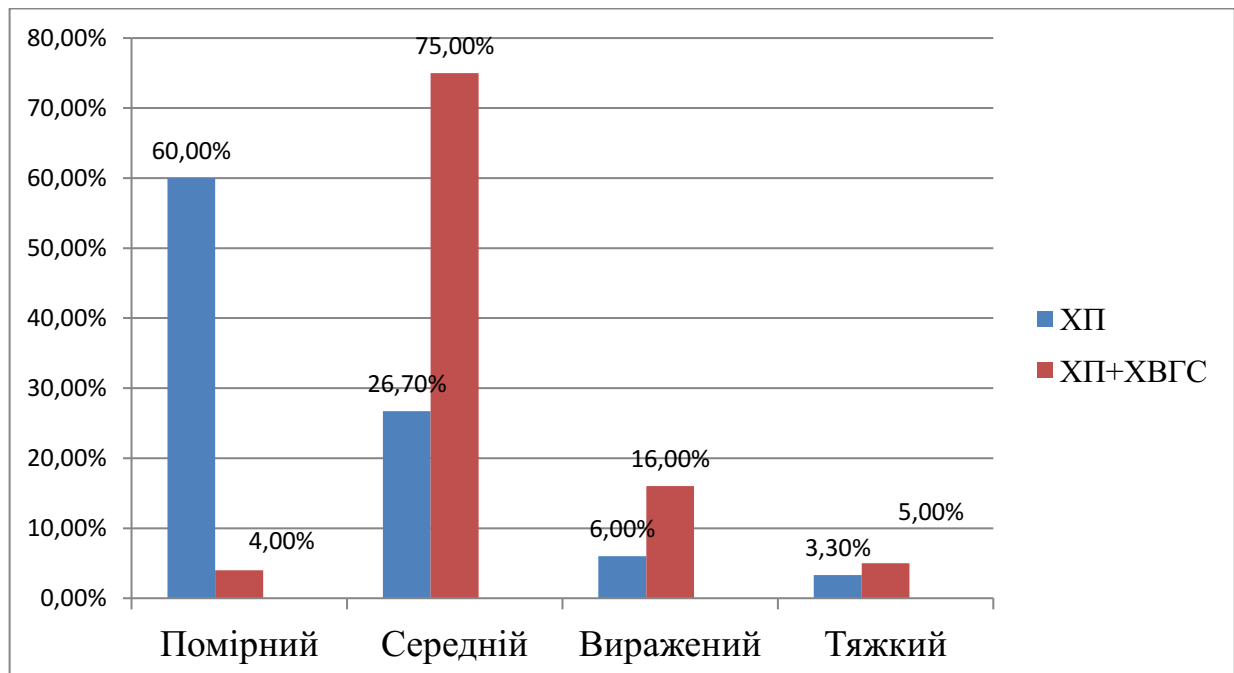


Рисунок 3.4 – Розподіл хворих із ХП (n=30) і поєднаним перебігом ХП і ХВГС (n=100) за індексом і ступенем тяжкості класифікації M-ANNHEIM

Констатували, що пацієнти когорти дослідження відповідали діагностичній формі «визначений» ХП. Серед хворих на ХП і таких з

коморбідністю ХП і ХВГС нарахували було відповідно 60,0 % і 4,0 % – з помірним ступенем тяжкості (II c); 26,7 % і 75,0 % – з середнім ступенем тяжкості (II b), 6,0 % і 16,0 % – вираженим ступенем тяжкості (III a), 3,3 % і 5,0 % – з тяжким (III b). Аналіз належності пацієнтів за індексом і ступенем тяжкості за M-ANNHEIM у балах статистично достовірно визначив, що при поєднанні ХП з ХВГС зменшувалась доля хворих із помірним перебігом ХП на 54,0 %, збільшувалася – із середнім на 48,3 % вираженим – на 10,0 % і тяжким – на 1,7 %, що засвідчило той факт, що супутній ХВГС ускладнював перебіг ХП, а це необхідно враховувати при формуванні комплексного лікування таких хворих з метою підвищення його ефективності.

Вважали за доцільне проаналізувати функціональний і структурний стан ПЗ і печінки в залежності від параметра шкали CAGE, оскільки алкогольний фактор вважається найбільш етіологічно значимим як для формування ХП, так і для хронічного гепатиту незалежно від інших важливих чинників (табл. 3.6).

Оскільки цифри кількості пацієнтів із прихованим потягом до алкоголю були співставними при ХП і ХП із ХВГС (такий мали 79 пацієнтів (60,8 %) в усьому контингенті та 65 хворих (65,0 %) – в групі коморбідного перебігу ХП із ХВГС, оцінили стан ПЗ і печінки саме у групі коморбідності (дані у табл. 3.2).

Пацієнти були розподілені на таких, де параметр $CAGE \leq 2,0$ ($n=35$), і таких, де $CAGE \geq 2,0$ ($n=65$), із середнім значенням CAGE ($3,09 \pm 0,18$) балів. Встановили, що у групі пацієнтів із значенням $CAGE \geq 2,0$ відбувалось поглиблення ЗСНПЗ за зниженням фекальної α -еластази на 13,01 %, за збільшенням сумарного показника копрограми на 15,11 % і сумарного УЗ-показника структури ПЗ на 28,06 %, а сумарного УЗ-показника структури печінки – на 40,68 % ($p < 0,05$). Було зроблено висновок, у групі пацієнтів із $CAGE \geq 2,0$ наявні найбільш глибокі структурні зміни печінки та ПЗ, що відповідають середньому ступеню тяжкості процесу, а у групі із $CAGE \leq 2,0$ –

легкому ступеню згідно з критеріями Марсельсько-Кембриджської класифікації.

Таблиця 3.6 – Порівняльний аналіз функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів із ХП із супутнім ХВГС і залежності від параметра CAGE

Показник функціонального і структурного стану ПЗ	Група порівняння в залежності від параметра CAGE		
	Група контролю (n=25)	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=35) CAGE \leq 2,0	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=65) CAGE \geq 2,0
α -еластаза, мкг/г	242,58 \pm 6,24	132,64 \pm 3,13*	115,39 \pm 1,98**
Глюкоза в крові, ммоль/л	4,70 \pm 0,10	5,83 \pm 0,29*	5,68 \pm 0,33*
HbA1c, %	4,55 \pm 0,11	5,88 \pm 0,19*	6,01 \pm 0,15*
Індекс НОМА	1,47 \pm 0,08	2,44 \pm 0,10	2,59 \pm 0,09*
Сумарний показник копрограми, бали	0,08 \pm 0,02	5,69 \pm 0,21*	6,55 \pm 0,13**
Сумарний УЗ-показник структури ПЗ	1,05 \pm 0,03	4,99 \pm 0,57*	6,39 \pm 0,35**
Сумарний УЗ-показник структури печінки	0,07 \pm 0,01	2,63 \pm 0,11*	3,70 \pm 0,23**
Примітка. * – вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС стосовно таких у групі контролю ($p_{1-2}<0,05$); ** – вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС із CAGE \geq 2,0 стосовно таких у групі із CAGE \leq 2,0 ($p_{2-3}<0,05$).			

Таким чином, оцінка прихованого потягу до алкоголю є надзвичайно важливою, оскільки дозволяє виділити пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС, які потребують більш значимого впливу для корекції більш глибокого ураження структурно-функціонального стану ПЗ і печінки.

Провели також оцінку структурного стану ПЗ та печінки хворих на ХП та таких у поєднанні із пролікованим ХВГС за допомогою методу еластографії хвилі зсуву (ЕлХЗ) (табл. 3.7). У групах хворих із ХП і таких із ХВГС при ультразвуковому дослідженні у В-режимі визначали збільшення розмірів

печінки і ПЗ, підвищення їх ехоструктури, «збіднення» судинного малюнку, а також дистальне згасання ультразвуку.

Таблиця 3.7 – Порівняльний аналіз параметрів ЕлХЗ (жорсткості) печінки і ПЗ пацієнтів із ХП в залежності від наявності ХВГС

Параметр ЕлХЗ, кПа	Група контролю (n=25)	Група порівняння	
		Пацієнти з ХП (n=30)	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=100)
Показник жорсткості печінки, кПа	4,85 ± 0,31	6,89 ± 0,19*	7,79 ± 0,14**
Показник жорсткості ПЗ, кПа	4,71 ± 0,29	6,49 ± 0,23*	7,10 ± 0,12**
Примітка. * – достовірна відмінність різниць показників стосовно таких у групі контролю (p<0,05); ** – достовірна відмінність різниць показників групи пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС стосовно таких при ізольованому ХП (p<0,05).			

У групі контролю середні показники жорсткості печінки і ПЗ були співставнимим, а паренхіма печінки і ПЗ картувалася синім кольором, що свідчило про їхню незмінену структуру.

У пацієнтів групи ізольованого ХП показник жорсткості печінки був на 42,06 % достовірно вищим від такого групи контролю (p<0,05), а ХП із супутнім ХВГС – на 60,62 %. На тлі ХВГС показник жорсткості печінки у хворих на ХП був на 18,06 % вищим від такого при ізольованому ХП.

Рівень жорсткості ПЗ при ізольованому ХП на 37,79 % перевищував такий у групі контролю, а при поєднанні ХП і ХВГС – на 50,74 % (p<0,05). При ХП у коморбідності із ХВГС рівень жорсткості ПЗ був на 12,95 % вище такого при ізольованому ХП, що засвідчило ускладнювальну роль наявності ХВГС на структурний стан ПЗ. Рівень жорсткості ПЗ був достовірно нижчим такого печінки, що, нашу думку, свідчить про більш глибоке ураження структури паренхіми печінки у порівнянні із такою ПЗ внаслідок довшої тривалості

захворювань гепатобіліарної системи у обстежуваних пацієнтів або із технічними умовами визначення показників.

Вищенаведені результати (за УЗД у В-режимі і ЕлХЗ) довели наявність достовірного підвищення жорсткості як печінки, так і ПЗ до рівня жорсткості печінки як при F2-F3 за Metavir). Наявність коморбідності із ХВГС не тільки обтяжило клінічний перебіг ХП, але й призвело до посилення структурних змін печінки і ПЗ та їхнього взаємовпливу (рис. 3.5, 3.6).

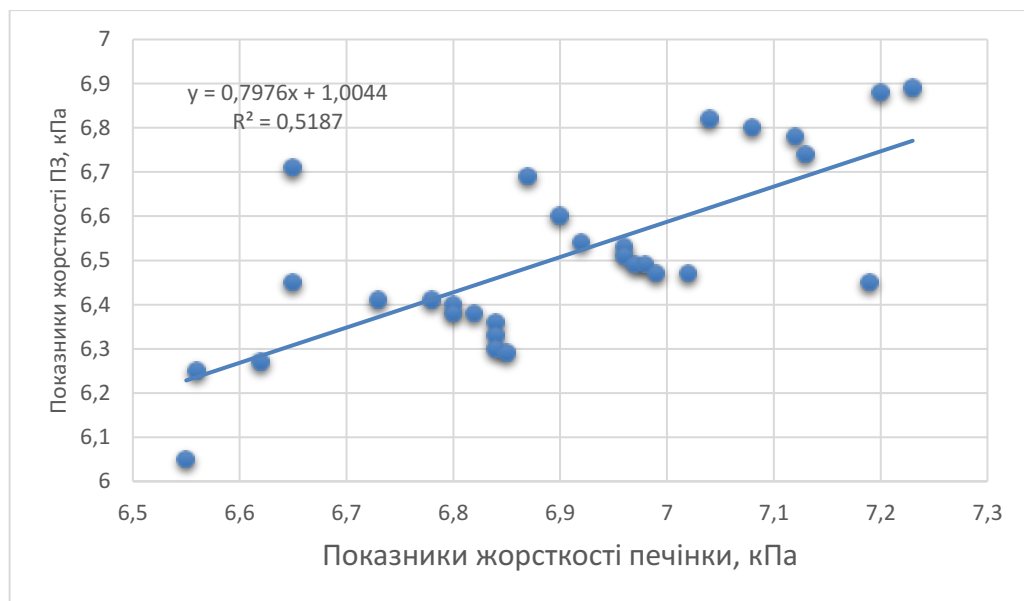


Рисунок 3.5 – Взаємозалежність параметрів жорсткості печінки і ПЗ при ізольованому ХП

На рисунку 3.6 представлено графічне зображення результату кореляційно-регресійного аналізу між еластометричними показниками жорсткості печінки і ПЗ при ХП у коморбідності із ХВГС. Констатували наявність достовірного вищого прямого сильного кореляційного зв'язку ($r=0,720$ (ізолюваний ХП); $r=0,858$ (ХП+ХВГС); $p<0,05$) між показниками жорсткості тканини печінки і ПЗ при коморбідності ХП і ХВГС, що довело наявність достовірно сильнішої взаємозалежності структурних змін у тканині печінці і ПЗ, що засвідчило ускладнювальну роль ХВГС на структурний стан ПЗ і глибину фіброзу до рівня F2-F3 за Metavir.

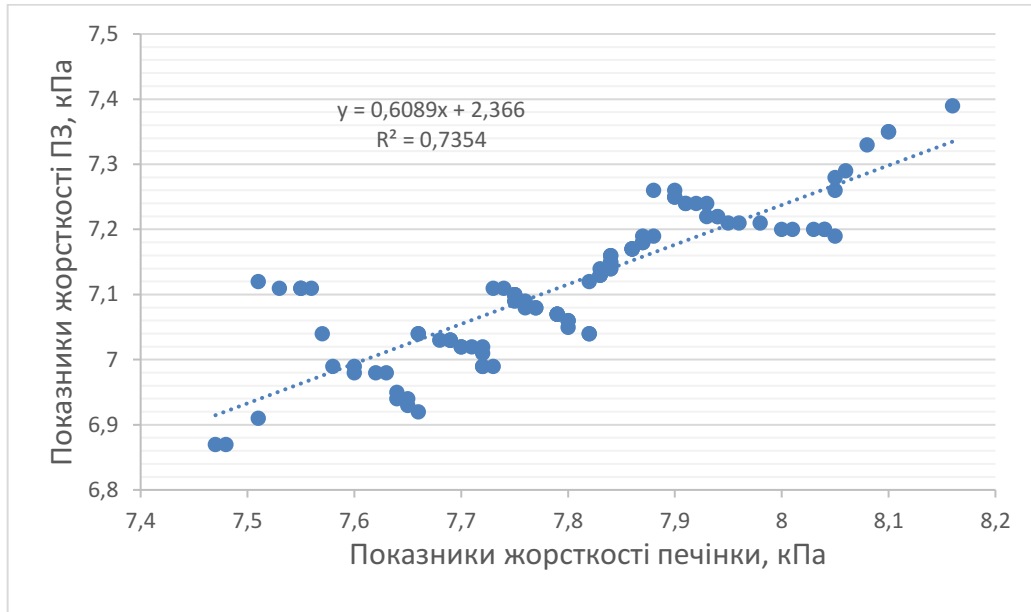


Рисунок 3.6 – Взаємозалежність параметрів жорсткості печінки і ПЗ при ХП із коморбідним ХВГС (пролікованим)

Проаналізували також параметри жорсткості печінки і ПЗ у групах хворих на ХП в поєднанні з ХВГС за шкалою CAGE (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Порівняльний аналіз параметрів ЕЛХЗ (жорсткості) печінки і ПЗ пацієнтів із ХП із супутнім ХВГС у групах за шкалою CAGE

Параметр ЕЛХЗ, кПа	Група контролю (n=25)	Група порівняння в залежності від параметра CAGE	
		Пацієнти з ХП і ХВГС (n=35) CAGE≤2,0	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=65) CAGE≥2,0
Показник жорсткості печінки, кПа	4,85 ± 0,31	7,68 ± 0,18*	7,93 ± 0,11**
Показник жорсткості ПЗ, кПа	4,71 ± 0,29	6,98 ± 0,16*	7,25 ± 0,09**

Примітка. * – вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС стосовно таких у групі контролю ($p_{1-2}<0,05$); ** – вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС із CAGE≥2,0 стосовно таких у групі із CAGE≤2,0 ($p_{2-3}<0,05$).

Констатовано вищий рівень щільності ехоструктури печінки пацієнтів із ХП у коморбідності із ХВГС групи із CAGE≤2,0 стосовно такої здорових людей

на 58,35 %, а при $CAGE \geq 2,0$ – на 63,51 %, що довело негативний вплив фактору посилення вживання алкоголю за $CAGE$ за збільшенням щільності печінки – на 5,16 % ($p < 0,05$). Аналогічну закономірність було встановлено і за станом ехоструктури ПЗ: встановлено вищий рівень щільності ехоструктури ПЗ пацієнтів із ХП у коморбідності із ХВГС групи із $CAGE \leq 2,0$ стосовно такої здорових людей на 48,20 %, а при $CAGE \geq 2,0$ – на 53,93 %, що довело негативний вплив фактору посилення вживання алкоголю за $CAGE$ за збільшенням щільності тканини ПЗ – на 5,73 % ($p < 0,05$).

Також провели кореляційний аналіз між параметром елстометричної жорсткості ПЗ і сумарним балом шкали $CAGE$ при ізольованому ХП і при коморбідності ХП із ХВГС (рис. 3.7, 3.8).

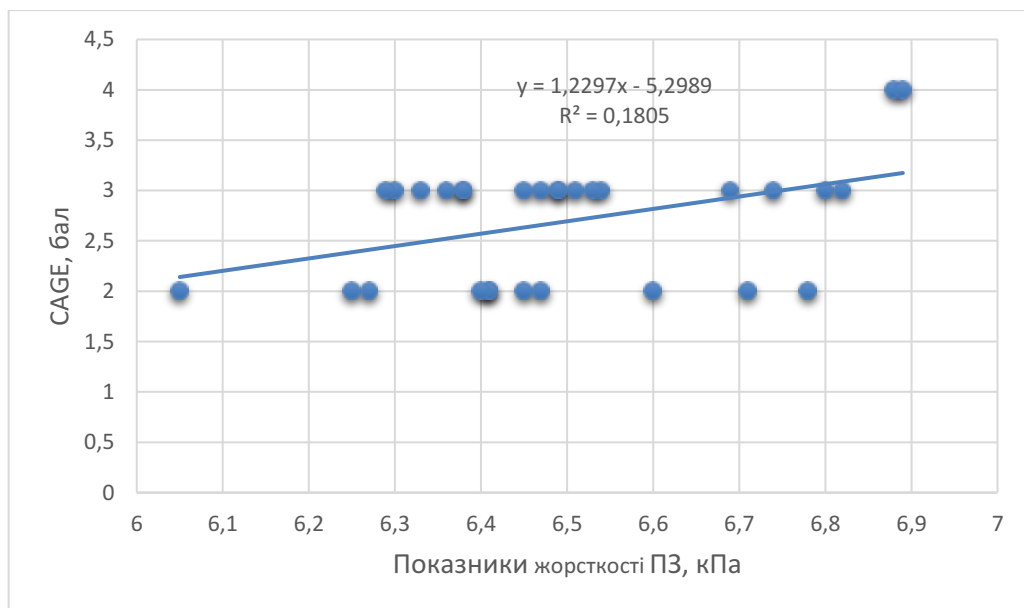


Рисунок 3.7 – Взаємозалежність параметра жорсткості ПЗ і сумарного бала шкали $CAGE$ при ізольованому ХП

Констатували наявність достовірного вищого прямого сильного кореляційного зв'язку ($r=0,425$ (ізольований ХП); $r=0,686$ (ХП+ХВГС); $p < 0,05$) між показниками жорсткості тканини ПЗ і сумарним балом шкали $CAGE$ при коморбідності ХП і ХВГС у порівнянні із таким при коморбідності, що довело наявність достовірно сильнішої взаємозалежності впливу прихованого потягу

до алкоголю на структурні зміни у тканині ПЗ (за даними ЕХЗ) при поєднанні ХП і ХВГС. Це засвідчило необхідність враховувати вплив потягу до алкоголю при оцінці стану пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС і формуванні схеми комплексного лікування.

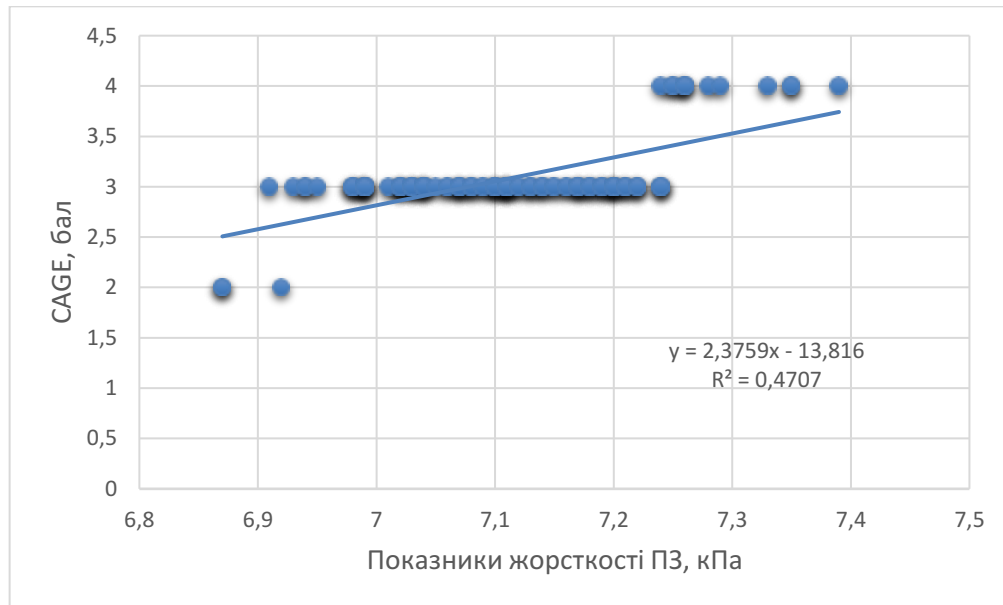


Рисунок 3.8 – Взаємозалежність параметра жорсткості ПЗ і сумарного бала шкали SAGE при ХП із коморбідним ХВГС (пролікованим)

3.3 Аналіз загальноклінічних і біохімічних параметрів підшлункової залози пацієнтів із хронічним панкреатитом в залежності від наявності хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого)

У ході дослідження було проаналізовано загальноклінічні і біохімічні параметри крові пацієнтів із ХП в залежності від наявності хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого) (табл. 3.9).

Виявлені зміни доводять наявність хронічного запалення у паренхімі ПЗ і печінки, незначної гіперглікемії, недостатності вісцеральних білків, що є проявами патологічно змінених обмінних процесів. Вони є значимими, особливо, якщо взяти до уваги те, що хворі перебували поза загостренням ХП

і ХВГС і були проліковані противірусною терапією, чому й були переведені у статус амбулаторних.

Таблиця 3.9 – Порівняльний аналіз загальноклінічних і біохімічних параметрів у пацієнтів з ХП в залежності від наявності супутнього ХВГС

Лабораторний параметр	Група порівняння		
	Група контролю(n=25)	Пацієнти з ХП (n=30)	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=100)
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,31 ± 0,11	3,40 ± 0,08*	3,25 ± 0,10*
Гемоглобін, г/л	135,26 ± 1,79	108,34 ± 1,56*	99,25 ± 2,61**
Лейкоцити, 10 ⁶ /л	5,73 ± 0,22	6,39 ± 0,31*	8,06 ± 0,27**
ШЗЕ, мм/год	7,35 ± 0,24	11,38 ± 0,65*	15,61 ± 0,77**
Загальний білок, г/л	84,33 ± 0,58	72,80 ± 0,99*	60,80 ± 0,68**
Альбуміни, %	58,43 ± 0,44	49,39 ± 0,25*	45,40 ± 0,34**
Глюкоза, ммоль/л	4,32 ± 0,15	5,37 ± 0,21*	5,68 ± 0,18*
Білірубін загальний, мкмоль/л	15,48 ± 1,41	17,93 ± 1,00*	22,89 ± 1,02**
Прямий білірубін, мкмоль/л	3,43 ± 0,09	5,45 ± 0,09*	5,39 ± 0,05*
Непрямий білірубін, мкмоль/л	11,95 ± 0,12	12,69 ± 0,72*	16,61 ± 0,58**
АЛТ, ммоль/л	0,35 ± 0,05	0,49 ± 0,05*	0,61 ± 0,04**
АСТ, ммоль/л	0,32 ± 0,05	0,55 ± 0,13*	0,73 ± 0,09**
ЛФ, нмоль/(с×л)	1190,65 ± 89,57	2110,11 ± 36,58*	2223,15 ± 70,21**
ГГТ, ммоль/(год×л)	3,56 ± 0,17	4,59 ± 0,15*	5,59 ± 0,13**
Амілаза крові, мг/(год×мл)	18,68 ± 2,13	32,81 ± 1,76*	37,69 ± 1,24**
Діастаза сечі, мг/(год×мл)	89,35 ± 5,34	157,21 ± 4,45*	193,25 ± 5,36**
НьА1С, %	4,29 ± 0,08	4,45 ± 0,10*	4,62 ± 0,11**
С-реактивний протеїн, мг/л	3,56 ± 0,75	7,21 ± 0,18*	11,22 ± 0,27**

Примітка. * – вірогідність різниці показників стосовно таких у групі контролю ($p_{1-2} < 0,05$); ** – вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС стосовно таких у групі з ізольованим ХП ($p_{2-3} < 0,05$).

Слід відмітити, що у групі хворих на ХП із супутнім ХВГС вміст гемоглобіну становив $(99,25 \pm 2,61)$ г/л, що відповідало анемії середнього ступеня, а при ізольованому ХП – $(108,34 \pm 1,56)$ г/л – анемії легкого ступеня. Таким чином, вміст гемоглобіну при коморбідності ХП і ХВГС був на 9,16 % нижче, ніж такий при ізольованому ХП. Це засвідчило поглиблення білкової недостатності при коморбідності у порівнянні з ізольованим ХП, довело наявність більш глибокої гіпоксії.

Проаналізовано взаємозв'язок тяжкості функціональної недостатності ПЗ (ЗСНПЗ – за рівнем фекальної α -еластази) і рівня гіпоксії (за вмістом гемоглобіну у сироватці крові) при ХП і коморбідності ХП і ХВГС (рис. 3.9, 3.10).

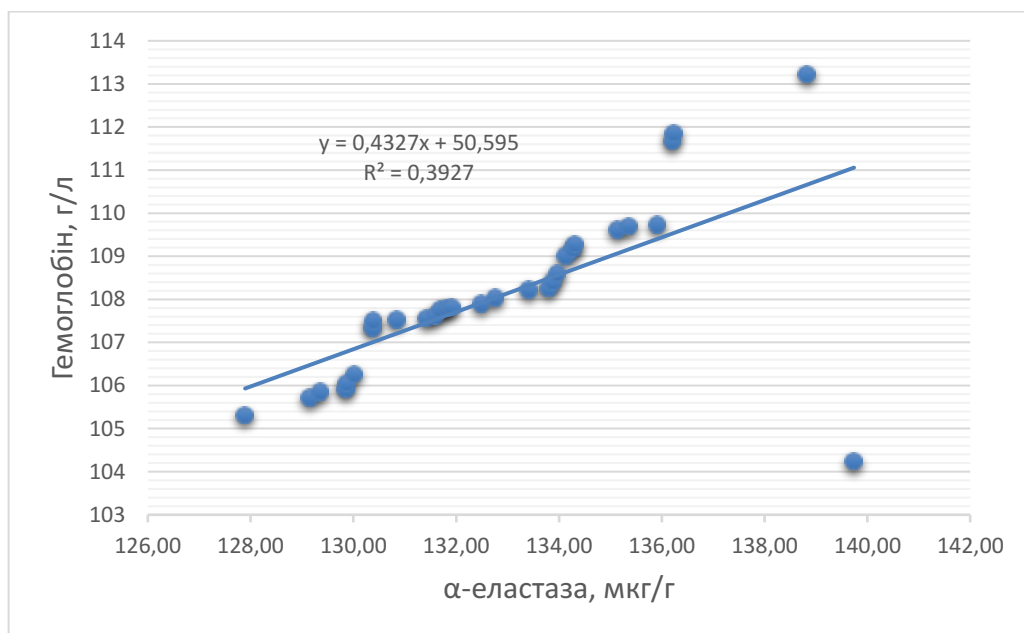


Рисунок 3.9 – Залежність вмісту фекальної α -еластази від вмісту гемоглобіну, г/л у сироватці крові пацієнтів із ізольованим ХП

За даними кореляційного аналізу, було встановлено посилення достовірної прямої помірної кореляції між фекальною α -еластазою і гемоглобіном пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС щодо такої при ізольованому ХП (відповідно $r=0,764$ і $r=0,627$, $p<0,05$), що довело ускладнювальний вплив ХВГС на ЗСНПЗ.

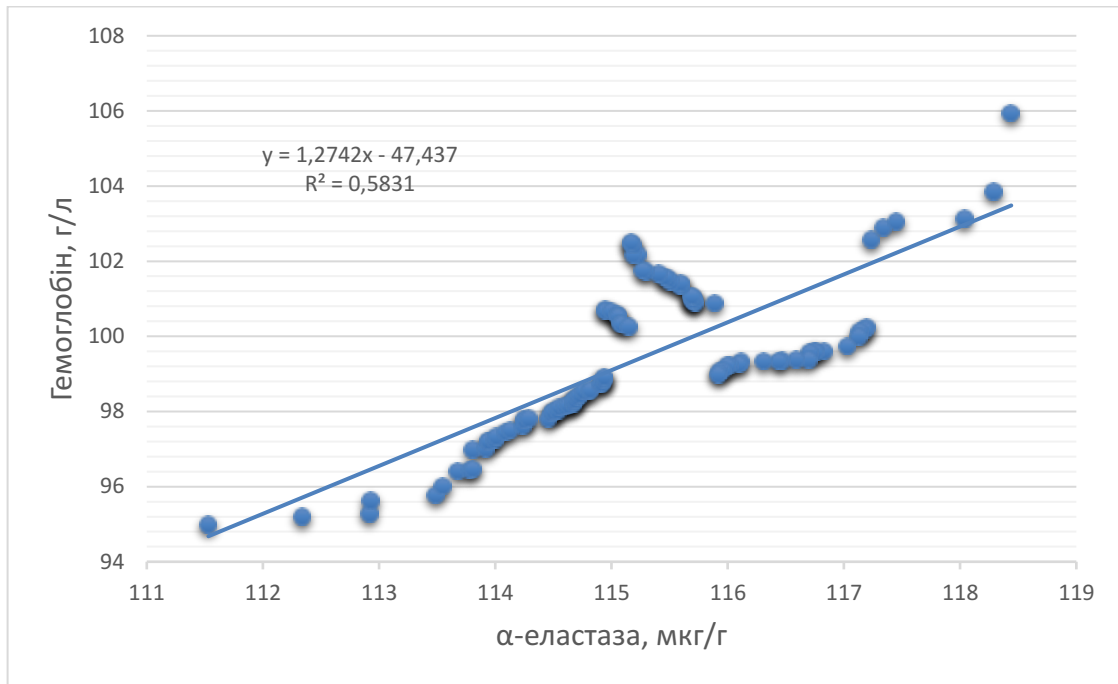


Рисунок 3.10 – Залежність вмісту фекальної α -еластази від такого гемоглобіну, г/л у сироватці крові пацієнтів із ХП у поєднанні із ХВГС

Достовірно вищий рівень білірубіну (за його прямою фракцією), а також зростання активності ЛФ і ГГТ вказували на тенденцію до холестазу. Додатковим підтвердженням наявності мінімального холестазу і дискінезії жовчовивідних шляхів були достовірно вищі норми показники трансаміназ (АЛТ і АСТ). Отже, в організмі хворих на ХП із пролікованим ХВГС постійно відбуваються торпідні запальні і трофологічні порушення, які потребують корекції і профілактики прогресування.

За вмістом білірубіну при ХП і ХВГС можна судити про стан печінки як органу метаболічної детоксикації і білкового синтезу, який конкордантно пов'язана із станом ПЗ. Вміст білірубіну у сироватці крові часто може збільшуватись як захисний чинник не ферментного антиоксидантного захисту. Проаналізували залежність ЗСНПЗ (за рівнем фекальної α -еластази) пацієнтів із ХП і ХП у коморбідності з ХВГС (рис. 3.11, 3.12) від вмісту загального білірубіну сироватки крові.

Було доведено ускладнювальний вплив ХВГС на ЗСНПЗ за вмістом фекальної α -еластази на основі посилення при коморбідності кореляційних

зв'язків між даними параметрами: встановлені помірний і середньої сили обернені кореляції між білірубіном і фекальною α -еластазою у пацієнтів із ХП і коморбідністю ХП і ХВГС (відповідно $r=-0,322$ і $r=-0,456$, $p<0,05$).

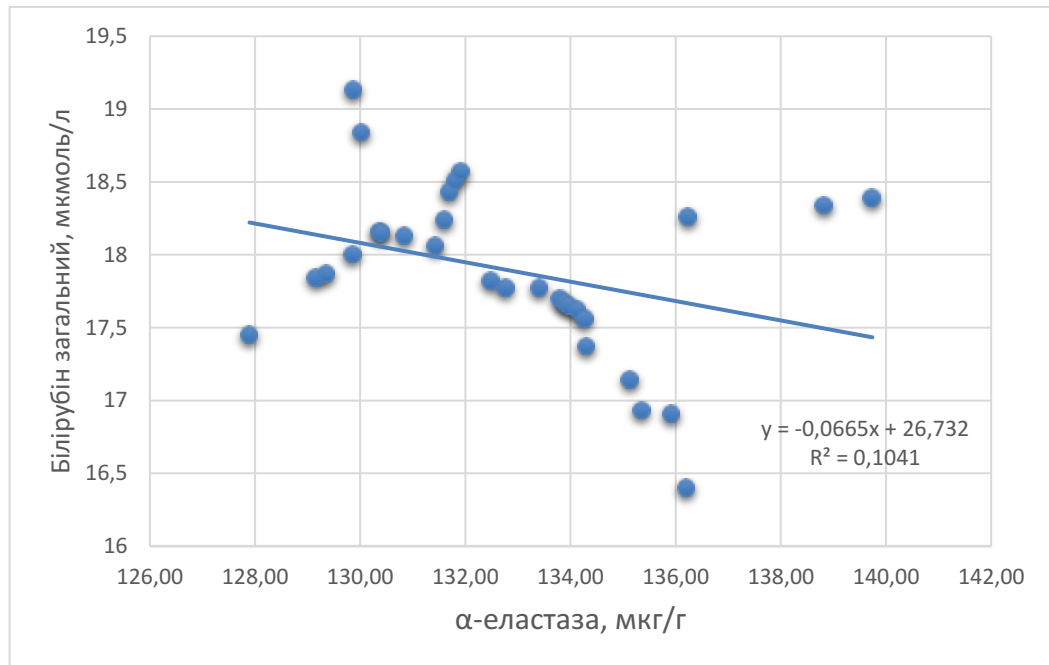


Рисунок 3.11 – Залежність вмісту фекальної α -еластази від вмісту загального білірубіну, мкмоль/л у сироватці крові пацієнтів із ізольованим ХП

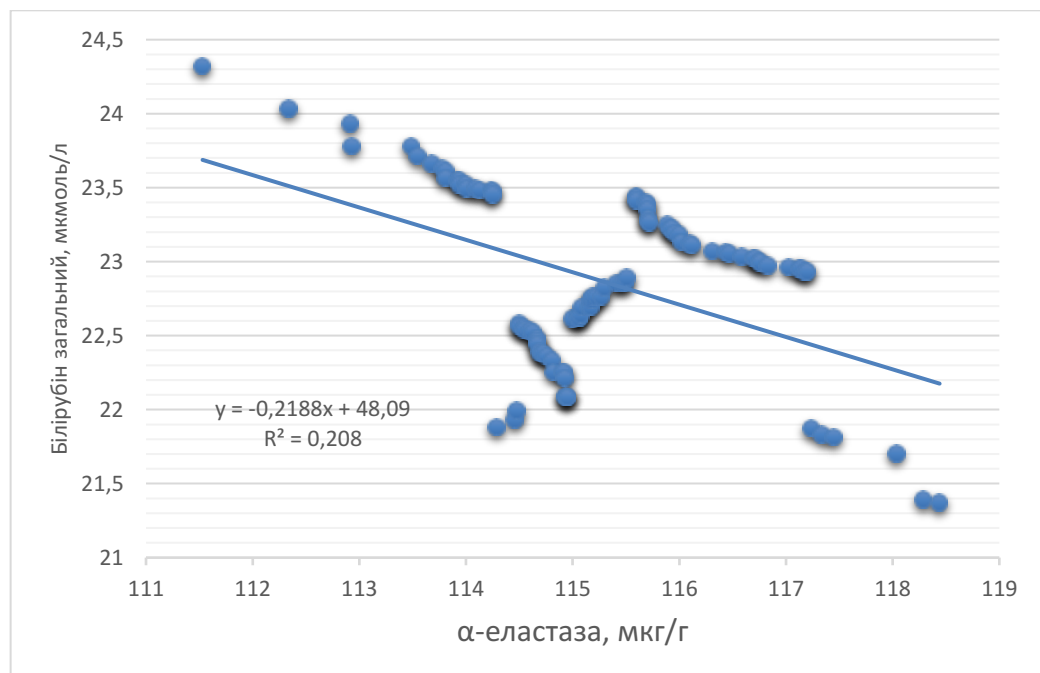


Рисунок 3.12 – Залежність вмісту фекальної α -еластази від вмісту загального білірубіну, мкмоль/л у сироватці крові пацієнтів із поєднанням ХП і ХВГС

У ході дослідження встановлено вищий вміст ГГТ на 21,79 % і ЛФ – на 5,36 % у пацієнтів з ХП і ХВГС стосовно таких при ізольованому ХП. Це довело наявність залишкового ураження печінки при коморбідності із ХВГС навіть пролікованого, а також функціональних змін печінки як органу метаболічної детоксикації при ХП, що потрібно, безумовно, враховувати при формуванні комплексного лікування. Це ж засвідчило встановлення вищих вмістів АлТ і АсТ сироватки хворих на 24,49 % і 32,73 % відповідно у групах із поєднаним перебігом ХП і ХВГС та ізольованого ХП.

Про ускладнювальний вплив на стан ПЗ супутнього захворювання печінки, крім вищеназваних показників (див. табл. 3.9), свідчили вищі у групі пацієнтів із коморбідністю стосовно таких групи ХП вмісти амілази крові і діастази сечі відповідно на 14,88 % і 19,08 % ($p < 0,05$).

Констатували (за даними табл. 3.9) на 26,14 % вищий рівень лейкоцитів у крові пацієнтів і з поєднанням ХП і ХВГС, на 37,92 % – ШЗЕ, а також на 55,62 % – СРП у порівнянні з такими параметрами у групі хворих на ХП. Це довело наявність незначних рівнів неспецифічного запалення, деструктивних і інтоксикаційних змін, які були статистично достовірно вищими при коморбідності ХП і ХВГС, що потребує корекції.

Вираженість запалення та його вплив у патогенезі ХП і ХВГС можна оцінити за вмістом СРП у сироватці крові та його кореляцією вмістом фекальної α -еластази (рис. 3.13, 3.14).

Встановили достовірний вплив глибини запалення за рівнем СРП на посилення ЗСН ПЗ за вмістом фекальної α -еластази, що був більш значним при поєднаному перебігу ХП і ХВГС у порівнянні із ізольованим ХП: це довели помірної і середньої сили обернені кореляції між СРП і фекальною α -еластазою у пацієнтів із ХП і коморбідністю ХП і ХВГС (відповідно $r = -0,585$ і $r = -0,712$, $p < 0,05$).

Також проаналізували загальноклінічні і біохімічні показники пацієнтів із ХП із супутнім ХВГС в залежності від параметра CAGE (табл. 3.10).

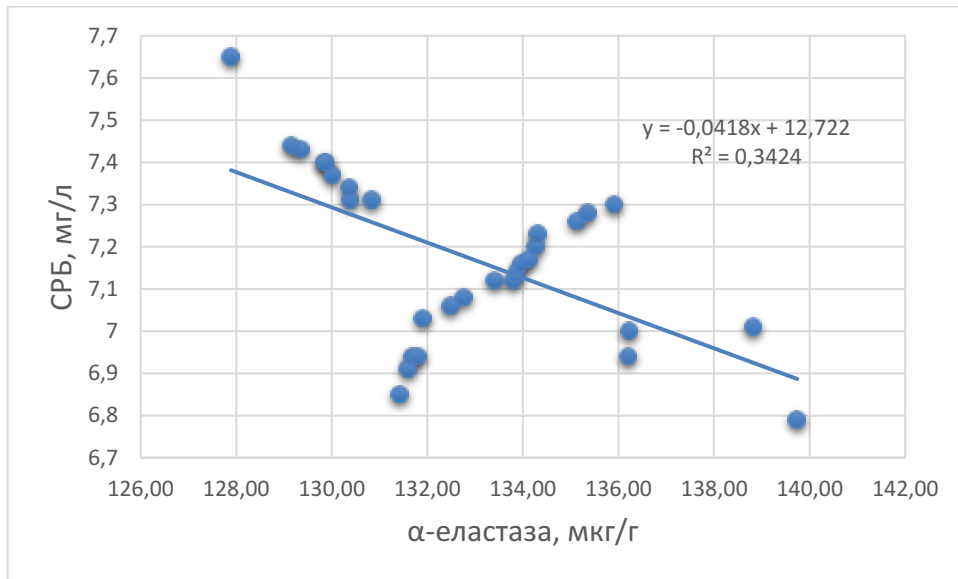


Рисунок 3.13 – Залежність вмісту фекальної α-еластази від вмісту СРП сироватки крові пацієнтів із ізольованим ХП

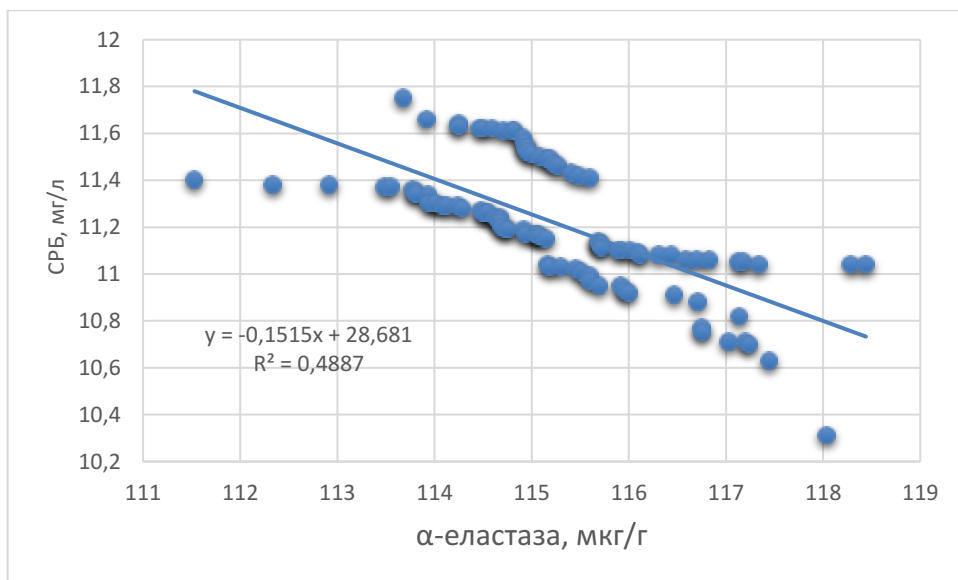


Рисунок 3.14 – Залежність вмісту фекальної α-еластази від вмісту СРП сироватки крові пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ХВГС

Доведено, що у групі пацієнтів із $CAGE \geq 2,0$ дані параметри були більш значно змінені у патологічний бік стосовно таких у групі із $CAGE < 2,0$: констатували анемію середнього ступеня із нижчим вмістом гемоглобіну на 12,0 %; вищий вміст білірубіну на 30,71 %; АлТ – на 36,74 %, АсТ – на 23,73 %,

ЛФ – на 6,77 %, ГГТ – на 22,13 % СРП – 48,27 % ($p < 0,05$), глюкози – на 10,47 %.

Таблиця 3.10 – Порівняльний аналіз загальноклінічних і біохімічних параметрів пацієнтів із ХП із супутнім ХВГС в залежності від параметра CAGE

Лабораторний параметр	Група порівняння в залежності від параметра CAGE		
	Група контролю (n=25)	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=35) CAGE \leq 2,0	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=65) CAGE \geq 2,0
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,31 ± 0,13	3,43 ± 0,09*	3,13 ± 0,11**
Гемоглобін, г/л	133,26 ± 1,82	106,61 ± 2,06*	95,19 ± 1,91**
Лейкоцити, 10 ⁶ /л	5,73 ± 0,22	6,41 ± 0,34*	8,31 ± 0,17**
ШЗЕ, мм/год	7,32 ± 0,26	11,67 ± 0,29*	17,22 ± 0,71**
Глюкоза, ммоль/л	4,32 ± 0,15	5,35 ± 0,19*	5,91 ± 0,21*
Білірубін загальний, мкмоль/л	15,48 ± 1,41	18,95 ± 0,95*	24,77 ± 1,01**
Прямий білірубін, мкмоль/л	3,43 ± 0,09	5,49 ± 0,10*	5,52 ± 0,06*
Непрямий білірубін, мкмоль/л	11,95 ± 0,12	12,77 ± 0,69*	17,55 ± 0,51**
АлАТ, ммоль/л	0,35 ± 0,05	0,49 ± 0,09*	0,67 ± 0,03**
АсАТ, ммоль/л	0,32 ± 0,05	0,59 ± 0,12*	0,73 ± 0,08**
ЛФ, нмоль/(с×л)	190,65 ± 89,57	2113,12 ± 30,51*	2256,17 ± 55,20**
ГГТ, ммоль/(год×л)	3,56 ± 0,17	4,61 ± 0,14*	5,63 ± 0,16**
Амілаза крові, мг/(год×мл)	18,67 ± 2,11	32,83 ± 1,55*	38,61 ± 1,19**
Діастаза сечі, мг/(год×мл)	89,41 ± 5,35	159,26 ± 4,39*	190,20 ± 5,44**
НьА1С, %	4,29 ± 0,08	4,35 ± 0,09*	4,73 ± 0,10**
С-реактивний протеїн, мг/л	3,56 ± 0,75	7,23 ± 0,17*	10,72 ± 0,31**

Примітка. * – достовірність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС стосовно таких у контрольній групі ($p_{1-2} < 0,05$); ** – достовірність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС із CAGE \geq 2,0 стосовно таких у групі із CAGE \leq 2,0 ($p_{2-3} < 0,05$).

Це довело ускладнювальну роль впливу прихованого потягу до алкоголю при коморбідному перебігу ХП і ХВГС (поглиблення анемії і гіпоксії за вмістом гемоглобіну, посилення порушення функції печінки і ПЗ, збільшення понад норму вмісту глюкози у сироватці крові до $(5,91 \pm 0,21)$ ммоль/л, а також збільшення рівня запалення за вмістом СРП) ($p < 0,05$).

3.4 Аналіз вибраних параметрів ліпідного і білкового обміну пацієнтів із хронічний панкреатит в залежності від наявності хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого)

На основі аналізу результатів проведеного дослідження констатовано порушення співвідношення параметрів протеїнограми у бік зниження вмісту альбумінів у сироватці крові (на 28,85 % менше, ніж у групі ХП без коморбідності). Встановили зростання всіх фракцій глобулінів із переважанням цього процесу у пацієнтів із поєднаним перебігом ХП із ХВГС (на 29,64 % за рівнем γ -глобуліну, $p < 0,05$). Відмічено зниження рівня α_2 -глобуліну у хворих на ХП і підвищення при коморбідності ХП і ХВГС. α_2 -глобулін синтезується в ПЗ і має широкий спектр активності, тому при запаленні у ПЗ його рівень знижується, тоді як при ХВГС і наявності ЕнНПЗ навпаки відмічається незначне його зростання (табл. 3.11).

Вміст загального білка також зменшувався на 20,17 % і досягав рівня незначної гіпопротеїнемії, що дозволяє констатувати зниження білковосинтетичної функції печінки. Раніше констатований при коморбідності ХП і ХВГС більш низький вміст гемоглобіну супроводжувався підвищенням вмісту трансферину на 9,34 % і зниженням – феритину на 28,21 %, що доводить поглиблення гіпоксії та анемії при поєднаному перебігу ХП і ХВГС.

За підвищенням вмісту білкових структур СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀ відповідно на 8,70 % і 18,28 % у групі коморбідності стосовно таких при ХП можна стверджувати про посилений розпад білку в організмі і накопичення

ендогенних токсинів, що також свідчить про ускладнювальний вплив супутнього ураження печінки при ХП, що потребує корекції.

Таблиця 3.11 – Показники протеїнограми у хворих на ХП в залежності від наявності супутнього ХВГС

Показник білкового обміну	Група порівняння		
	Група контролю (n=25)	Пацієнти з ХП (n=30)	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=100)
Альбуміни, %	62,43 ± 0,44	55,91 ± 0,31*	43,39 ± 0,35**
α ₁ -глобуліни, %	3,71 ± 0,17	4,99 ± 0,29*	5,36 ± 0,11**
α ₂ -глобуліни, %	9,17 ± 0,12	6,86 ± 0,31*	12,58 ± 0,23**
β-глобуліни, %	9,30 ± 0,21	11,39 ± 0,33*	10,55 ± 0,20**
γ-глобуліни, %	15,29 ± 0,24	23,01 ± 0,92*	29,83 ± 0,33**
Загальний білок, г/л	85,31 ± 0,57	71,86 ± 0,91*	59,55 ± 0,49**
Гемоглобін, г/л	133,26 ± 1,83	106,61 ± 2,06*	95,19 ± 1,91**
Трансферин, мг/дл	277,75 ± 6,12	332,16 ± 5,35*	362,85 ± 6,94**
Феритин, нг/мл	95,13 ± 3,82	49,66 ± 2,11*	39,35 ± 2,35**
СМП ₂₅₄ , ум. од.	320,01 ± 3,75	563,33 ± 10,74*	612,39 ± 9,95**
СМП ₂₈₀ , ум. од.	149,58 ± 2,48	279,48 ± 2,02*	330,25 ± 2,15**
ЦП, мг/л	247,63 ± 2,59	299,48 ± 8,34*	349,67 ± 9,12**
Примітка. * – достовірність різниці показників стосовно таких у контрольній групі (p<0,05); ** – достовірність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС стосовно таких у групі з ХП (p<0,05).			

Більш високий вміст ЦП у сироватці крові при поєднанні ХП і ХВГС на 42,28 % стосовно такого при ізольованому ХП свідчить про збільшення інтенсивності запального процесу у коморбідних пацієнтів, а також про активацію антиоксидантного захисту за вмістом даного неферментного показника.

Отже, наявність супутнього ХВГС при ХП посилює порушення білкового обміну, сприяє посиленню запалення, гіпоксії та ендотоксикозу, про що й свідчить констатована диспротеїнемія із порушенням альбуміно-глобулінового

коефіцієнта на користь глбулінів, посилення анемії, підвищений вміст середньомолекулярних пептидів і церулоплазміну.

У таблиці 3.12 подано показники вибраних параметрів ліпідного обміну пацієнтів із ХП в залежності від наявності хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого) для порівняння ліпідної складової нутритивного статусу таких хворих.

Таблиця 3.12 – Аналіз показників ліпідограми пацієнтів із ХП в залежності від наявності ХВГС (пролікованого)

Параметр ліпідограми	Група порівняння		
	Група контролю (n=25)	Пацієнти з ХП (n=30)	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=100)
ЗХС, ммоль/л	4,14 ± 0,14	5,30 ± 0,14*	5,73 ± 0,07**
ТГ, ммоль/л	1,02 ± 0,05	1,69 ± 0,09*	2,55 ± 0,06**
ЛПВГ, ммоль/л	1,21 ± 0,04	1,06 ± 0,04*	1,01 ± 0,01*
ЛПНГ, ммоль/л	2,69 ± 0,11	3,26 ± 0,13*	3,57 ± 0,05**
ЛПДНГ, ммоль/л	0,27 ± 0,04	0,98 ± 0,04*	1,15 ± 0,04**
Коефіцієнт атерогенності, од.	2,58 ± 0,24	4,23 ± 0,17*	4,63 ± 0,11**
Примітка. * – вірогідність різниці показників стосовно таких у групі контролю (p<0,05); ** – вірогідність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС стосовно таких у групі з ізольованим ХП (p<0,05).			

Кконстатовано статистично достовірний незначний підвищений вміст ЗХС (на 8,11 %), ТГ (на 50,89 %), ЛПНГ (на 9,85 %) та ЛПДНГ у групі пацієнтів із ХП із ХВГС у порівнянні з такою ж групою контролю та ізольованого ХП (p<0,05). Більш високий рівень коефіцієнту атерогенності на 9,46 % у групі коморбідності засвідчив, що при супутньому ХВГС більш посилено розвивається атеросклероз, ніж у групі ізольованого ХП. Параметр ЛПВГ не зазнав суттєвих відмінностей (p>0,05). Враховуючи, що гіпертригліцеридемія є спільним патогенетичним фактором у формуванні та прогресуванні як ХП, так і патологічних змін у печінці, а при поєднанні цих патологій зміни

ліпідного спектру стали більш значущими, це дозволяє констатувати порушення ліпідної складової нутритивного статусу при ХП із ХВГС, що необхідно коригувати.

3.5 Мінеральний і вітамінний статус хворих на хронічний панкреатит у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С (пролікованим)

Тривалий перебіг ХП, особливо у коморбідності із ХВГС, призводить до порушення мінерального і вітамінного балансу в організмі хворого. У таблиці 3.13 наводимо параметри мінерального і вітамінного статусу пацієнтів у групах порівняння.

Таблиця 3.13 – Показники мінерального і вітамінного статусу хворих на ХП в залежності від наявного супутнього ХВГС

Показник	Група контролю (n=20)	Група порівняння	
		Хворі на ХП (n=30)	Хворі на ХП+ХВГС (n=100)
1	2	3	4
Залізо, мкмоль/л	24,59 ± 0,57	18,57 ± 0,57* p < 0,001	16,08 ± 0,54**
Калій, ммоль/л	5,15 ± 0,11	4,06 ± 0,09*	4,10 ± 0,10*
Кальцій, ммоль/л	2,39 ± 0,03	2,25 ± 0,02*	2,18 ± 0,03**
Фосфор, ммоль/л	1,46 ± 0,04	1,18 ± 0,02 p < 0,001	1,17 ± 0,04*
Магній, ммоль/л	1,10 ± 0,05	0,84 ± 0,01 p < 0,001	0,80 ± 0,02**
Мідь, мкмоль/л	14,26 ± 0,47	12,24 ± 0,96	11,98 ± 0,61*
Цинк, мкмоль/л	10,43 ± 0,11	9,08 ± 0,56*	7,21 ± 0,41**
Свинець, мкмоль/л	0,55 ± 0,04	0,96 ± 0,15*	1,02 ± 0,10*
Кадмій, мкмоль/л	0,012 ± 0,002	0,021 ± 0,008	0,026 ± 0,009*
Токоферол, мкмоль/л	116,03 ± 0,26	63,84 ± 1,68* p < 0,001	58,56 ± 1,12**

Продовження таблиці 3.13

1	2	3	4
Ретинол, мкмоль/л	1,61 ± 0,01	0,77 ± 0,02* p < 0,001	0,69 ± 0,02**
25-ОН вітамін D, нмоль/л	52,48 ± 0,26	39,11 ± 1,22 p < 0,001	32,14 ± 1,07**
Аскорбінова кислота, мг/л	10,23 ± 0,21	5,25 ± 0,14*	4,23 ± 0,18**
Примітка. * – достовірність різниці показників групи хворих на ХП стосовно групи контролю (p < 0,05); ** – достовірність різниці показників групи пацієнтів із ХП і ХВГС стосовно групи ізольованого ХП (p < 0,05).			

Аналіз показав достовірно нижчий вміст параметрів мінералів і вітамінів у сироватці крові при поєднаному перебігу ХП із ХВГС стосовно таких групи контролю і групи із ізольованим ХП із наближенням до нижньої межі норми, однак це свідчить про статистично достовірний (p < 0,05, крім вмістів фосфору і міді) тренд до збіднення організму необхідними мікро- і мікроелементами, особливо при коморбідності. Токсичні мікроелементи свинець і кадмій також не перевищували допустиму межу, однак були вищими, ніж у групі контролю. Анамнестичних даних про наявність професійних або інших чинників сприяння накопиченню токсичних речовин в досліджуваних обстежених хворих не було. Пояснити цей факт можна зниженням механізмів детоксикації у пацієнтів із ХП, особливо при поєднанні із ХВГС.

Констатували також нижчий вміст у сироватці крові токоферолу на 10,9 %, ретинолу – на 11,16 %, а також 25-ОН вітамін D (кальцитріолу) – на 12,17 %, аскорбінової кислоти – на 12,41 % у пацієнтів із ХП і ХВГС у порівнянні із такими при ізольованому ХП, що засвідчує збіднення вітамінами, які є неферментними антиоксидантами, а також важливими енерготропними і метаболічними чинниками у хворих на ХП на тлі печінкових змін при ХВГС.

Проаналізували також вплив прихованого алкогольного фактора на вітамінно-мінеральний статус при поєднанні ХП із ХВГС (табл. 3.14). Встановлено статистично вірогідно нижчі рівні заліза у сироватці крові пацієнтів із коморбідністю стосовно таких при ХП на 15,49 %, кальцію – на 7,11 %, магнію

– на 28,57 %, цинку – на 25,93 %, токоферолу – на 9,02 %, ретинолу – на 11,59 %, кальцитріолу – на 21,68 %, аскорбінової кислоти – на 24,11 %.

Таблиця 3.14 – Порівняльний аналіз мінерального і вітамінного статусу пацієнтів із ХП із супутнім ХВГС в залежності від параметра CAGE

Показник	Група контролю (n=25)	Група порівняння в залежності від параметра CAGE	
		Пацієнти з ХП і ХВГС (n=35) CAGE \leq 2,0	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=65) CAGE \geq 2,0
Залізо, мкмоль/л	24,59 \pm 0,57	16,08 \pm 0,54*	14,44 \pm 0,67**
Калій, ммоль/л	5,15 \pm 0,11	4,10 \pm 0,10*	3,63 \pm 0,07**
Кальцій, ммоль/л	2,43 \pm 0,03	2,18 \pm 0,03*	2,06 \pm 0,02**
Фосфор, ммоль/л	1,46 \pm 0,04	1,17 \pm 0,04*	0,98 \pm 0,05**
Магній, ммоль/л	1,08 \pm 0,04	0,80 \pm 0,02*	0,68 \pm 0,05**
Мідь, мкмоль/л	14,66 \pm 0,49	11,98 \pm 0,61*	6,72 \pm 1,03**
Цинк, мкмоль/л	10,42 \pm 0,10	7,51 \pm 0,41*	2,61 \pm 0,19**
Свинець, мкмоль/л	0,55 \pm 0,04	1,02 \pm 0,10*	1,58 \pm 0,06**
Кадмій, мкмоль/л	0,012 \pm 0,002	0,026 \pm 0,009*	0,075 \pm 0,010**
Токоферол, мкмоль/л	113,04 \pm 0,24	58,56 \pm 1,12*	40,08 \pm 3,12**
Ретинол, мкмоль/л	1,61 \pm 0,01	0,69 \pm 0,02*	0,44 \pm 0,02**
25-ОН вітамін D, нмоль/л	52,48 \pm 0,26	32,14 \pm 1,07**	28,25 \pm 1,78**
Аскорбінова кислота, мг/л	10,23 \pm 0,21	4,23 \pm 0,18**	3,89 \pm 0,9**

Примітка. * – достовірність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС стосовно таких у контрольній групі ($p_{1-2} < 0,05$); ** – достовірність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС із CAGE \geq 2,0 відносно таких у групі із CAGE \leq 2,0 ($p_{2-3} < 0,05$).

Таким чином, наявність навіть пролікованого ХВГС негативно впливала не тільки на клінічний перебіг ХП, але й на досліджені параметри нутритивного статусу хворих із урахуванням алкогольного впливу, який пацієнти приховують або не враховують його значимість. Це мотивує на необхідність оптимізації протокольного лікування, особливо у плані вторинної профілактики ХП.

3.6 Аналіз імунного статусу пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С (пролікованим)

Клітинні та гуморальні параметри імунного статусу свідчать про стан вісцеральної складової білкового обміну в організмі людини, а також про його здатність до адаптації до різних пошкоджувальних факторів. Це визначило актуальність проведення аналізу цих параметрів наших хворих. У таблиці 3.15 наводимо параметри імунограми досліджених хворих.

Таблиця 3.15 – Порівняльний аналіз імунограм хворих на ХП у коморбідності із ХВГС стосовно таких із ізольованим ХП

Параметр імунограми	Група контролю (n=25)	Група порівняння	
		Хворі на ХП (n=30)	Хворі на ХП+ХВГС (n=100)
CD3, %	65,25 ± 2,75	46,69 ± 0,39*	42,17 ± 0,55**
CD4, %	42,58 ± 1,26	34,00 ± 0,29*	30,85 ± 0,27** p ₁ <0,01
CD8, %	21,15 ± 1,16	16,47 ± 0,19*	15,87 ± 0,31**
CD16, %	13,41 ± 1,15	9,99 ± 0,13*	9,48 ± 0,11**
CD72, %	10,09 ± 1,10	18,84 ± 0,19*	22,06 ± 0,25**
CD4/CD8	2,01 ± 0,04	1,82 ± 0,05*	1,69 ± 0,03**
Ig G, г/л	10,33 ± 0,10	11,17 ± 0,17*	11,89 ± 0,15*
Ig A, г/л	1,85 ± 0,12	2,22 ± 0,05*	2,41 ± 0,10**
Ig M, г/л	1,45 ± 0,08	2,18 ± 0,08*	2,09 ± 0,17*
ЦІК, ум.од.	66,28 ± 1,23	179,85 ± 4,21*	189,25 ± 5,17** p ₁ <0,001
Комплемент (C _{H50}), гем.од.	281,05 ± 5,81	259,58 ± 2,45*	225,19 ± 2,18**
Примітка. * – достовірність різниці показників груп хворих на ХП стосовно групи контролю (p < 0,05); ** – достовірність різниці показників групи пацієнтів із ХП і ХВГС стосовно групи ізольованого ХП (p < 0,05).			

Доведено наявність і поглиблення вторинної імунної недостатності за відносним супресорним варіантом при поєднанні ХП із ХВГС стосовно ізольованого ХП. Констатували наявність Т-лімфоцитопенії на рівні межі I і II ступенів в обидвох групах із нижчим рівнем на 10,71 % загальної популяції лімфоцитів у групі коморбідності. Одночасно в обидвох групах із ХП зменшувалися кількісно всі досліджувані субпопуляції лімфоцитів, однак у порівнюваних групах (ХП+ХВГС стосовно ХП) вміст CD8-клітин (Т-супресорів/цитотоксичних кілерів) був нижчим на 3,78 %, а CD4-клітин (Т-хелперів на /цитотоксичних кілерів) – на 10,22 %. Зниження Т-супресорів було менш прогресивним, тому імунореактивний індекс – CD4/CD8 – який відображає співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю, мав тенденцію до зниження, однак у групі із поєднанням ХП і ХВГС статистично достовірно нижчим – на 7,79 %. У групі досліджуваної коморбідності було констатовано Т-лімфоцитопенію I ст. при IPI < 1,7, що свідчило про наявність у хворих незначних ознак системного запалення із імунодефіцитом, причому важливо врахувати, що в дослідження ввійшли пацієнти з ХП поза загостренням після стаціонарного лікування.

Також встановили більш низький показник популяції НК на 5,38 % у групі поєданого перебігу ХП і ХВГС, а зниження НК є загальноновизнаним індикатором ослаблення протипухлинного та противірусного захисту, що свідчить про порушення нутритивного статусу при ХП із формуванням вторинного імунодефіциту, який поглиблювався на тлі перенесеного ХВГС. Встановлено достовірне підвищення рівня В-клітин (CD72) в обидвох групах, однак при коморбідності воно було більш достовірно зниженим – у 2,2 раза. Одночасно відзначили достовірно вищий рівень імуноглобулінів у групі із поєднаним перебігом стосовно таких при ХП: Ig G – на 6,45 %, Ig A – на 8,58 %, Ig M – на 4,31 % ($p < 0,05$). Це довело наявність незначної неспецифічної активації В-лімфоцитів, причому більш значимим воно було при коморбідності із активацією всі трьох класів імуноглобулінів, які вивчалися. Це свідчить про ускладнювальну роль ХВГС, навіть пролікованого етіотропно, на перебіг

хронічного запального процесу при ХП, яке ускладнює його і посилює нутритивні прояви. Встановлено, що в обидвох групах пацієнтів із ХП вміст ЦІК у сироватці крові був підвищеним, що засвідчило наявність запального компоненту при ХП, а також, можливо, про накопичення продуктів катаболізму білка при деструктивно-дистрофічних процесах у ПЗ і печінці, оскільки, як відомо, показник ЦІК є не тільки імунологічним показником, але й індикатором наявного ендотоксикозу. При коморбідності вміст ЦІК був вищим, ніж при ізольованому ХП – на 5,58 %.

У той же час сумарний показник системи комплементу C_{H50} у групі ізольованого ХП був на 56,50 % нижчим, ніж у групі контролю, а при поєднаному перебігу ХП із ХВГС – на 15,27 % нижчим, ніж такий при ізольованому ХП, що свідчить, на нашу думку, про виснаження при ХП неспецифічного захисту, особливо ХП на тлі ХВГС.

Вважали за доцільне визначити також впливовість прихованого потягу до алкоголю в пацієнтів досліджуваних груп через велику значимість даного фактору щодо патологічних процесів у ПЗ і печінці, які наявні у хворих досліджуваного контингенту (табл. 3.16).

Таблиця 3.16 – Порівняльний аналіз імунограм пацієнтів із ХП із супутнім ХВГС в залежності від параметра CAGE

Параметр імунограми	Група контролю (n=25)	Група в залежності від CAGE	
		Пацієнти з ХП і ХВГС (n=35) CAGE \leq 2,0	Пацієнти з ХП і ХВГС (n=65) CAGE \geq 2,0
1	2	3	4
CD3, %	65,25 \pm 2,75	46,69 \pm 0,39*	39,20 \pm 0,96** p<0,02
CD4, %	42,58 \pm 1,26	34,00 \pm 0,29*	28,83 \pm 0,69** p<0,02
CD8, %	21,15 \pm 1,16	16,47 \pm 0,19*	15,32 \pm 0,36**
CD16, %	13,41 \pm 1,15	9,99 \pm 0,13* p<0,001	7,83 \pm 0,39**

Продовження таблиці 3.16

1	2	3	4
CD72, %	10,09 ± 1,10	81,84 ± 0,19*	27,15 ± 0,29**
CD4/CD8	2,01 ± 0,04	1,82 ± 0,05*	1,58 ± 0,03**
Ig G, г/л	10,33 ± 0,10	11,17 ± 0,17*	13,41 ± 0,22** p<0,001
Ig A, г/л	1,85 ± 0,12	2,22 ± 0,05*	2,65 ± 0,17**
Ig M, г/л	1,45 ± 0,08	2,18 ± 0,08*	2,49 ± 0,09**
ЦІК, ум.од.	66,28 ± 1,23	179,85 ± 4,21*	211,30 ± 10,41 p<0,001
Комплемент (C _{H50}), гем.од.	281,05 ± 5,81	235,15 ± 2,41*	216,38 ± 2,18** p<0,001
Примітка. * – достовірність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС стосовно таких у контрольній групі (p ₁₋₂ <0,05); ** – достовірність різниці показників пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС із CAGE≥2,0 відносно таких у групі із CAGE≤2,0 (p ₂₋₃ <0,05).			

При вищому значенні шкали CAGE≥2,0 за коморбідного перебігу ХП і ХВГС загальна лімфоцитопенія була більш значимою - на 19,11 % порівняно із такою при ізольованим ХП. На 15,19 % був нижчим імунореактивний індекс при CAGE≥2,0 у досліджуваних пацієнтів, що засвідчило вплив алкоголю на посилення імунодефіциту за Т-супресорним типом. Констатували також виснаження системи комплементу на 8,68 % у групі вищого впливовості алкогольного фактору, що свідчить також і про виснаження вісцерального пулу білка при ХП при CAGE≥2,0. На 17,49 % був вищим вміст ЦІК у пацієнтів із вищим параметром CAGE≥2,0 при поєднаному перебігу ХП і ХВГС.

Таким чином, можна стверджувати, що при ХП на тлі ХВГС, особливо при CAGE≥2,0 явища імунної недостатності посилюються: констатували Т-лімфоцитопенію II ступеня, причому відбувалося зниження всіх досліджуваних субпопуляцій Т-лімфоцитів при CAGE≥2,0. Зберігалася і поглиблювалася виявлена вище тенденція до імунодефіциту за Т-супресорним типом – імунореактивний індекс знижувався до 1,58 ± 0,03, однак не нижче 1,5, що свідчило про

наявність незначного системного запального процесу, який знижувався при посиленні зловживання алкоголем. Активний імунітет знижувався при поєднанні ХП із ХВГС, однак збільшення вмісту досліджуваних Ig констатувало наявність неспецифічної активації В-лімфоцитів при зниженні їх загальної кількості.

Отже, імунодефіцит за Т-супресорним типом, виснаження комплементу, накопичення ЦІК були вищими при коморбідності і при вищому значення шкали CAGE \geq 2,0. Крім того, порушення імунного статусу пацієнтів із ХП у поєднанні із ХВГС, безумовно, є патогенетичним чинником ускладнення клінічного перебігу і прогнозу ХП.

3.7 Аналіз морфологічних змін органів гастродуоденальної зони пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С (пролікованим)

З метою вивчення стану слизової шлунка і дванадцятипалої кишки хворих із коморбідним перебігом ХП і ХВГС у порівнянні із такими без ХВГС провели обробку й оцінку біоптатів, взятих при ЕФГДС, із наступним гістологічним дослідженням. На рис. 3.15 подано результат вивчення стану СО шлунка хворих із ХП.

Встановили, що при ХП без ХВГС структура слизової пацієнтів має ознаки неатрофічного ХГ. СО шлунка – із острівцями набряку і помірного потовщення, зонами нейтрофільної інфільтрації власної пластинки, просякнення лімфоцитами, макрофагами і плазматичними клітинами. Виявляли однотипність залоз із розширенням судин дрібного калібру, наявні зони діapedезу еритроцитами. Явищ неоплазії не виявляли, Структура епітелію не змінена і без явищ неоплазії.

Візуалізувалась також незначна лімфогістіоцитарна інфільтрація власної пластинки нейтрофільними лейкоцитами, лімфоцитами, поодинокими макрофагами, плазматичними клітинами. Поверхневий епітеліальний шар залишався переважно збереженим (рис. 3.16).

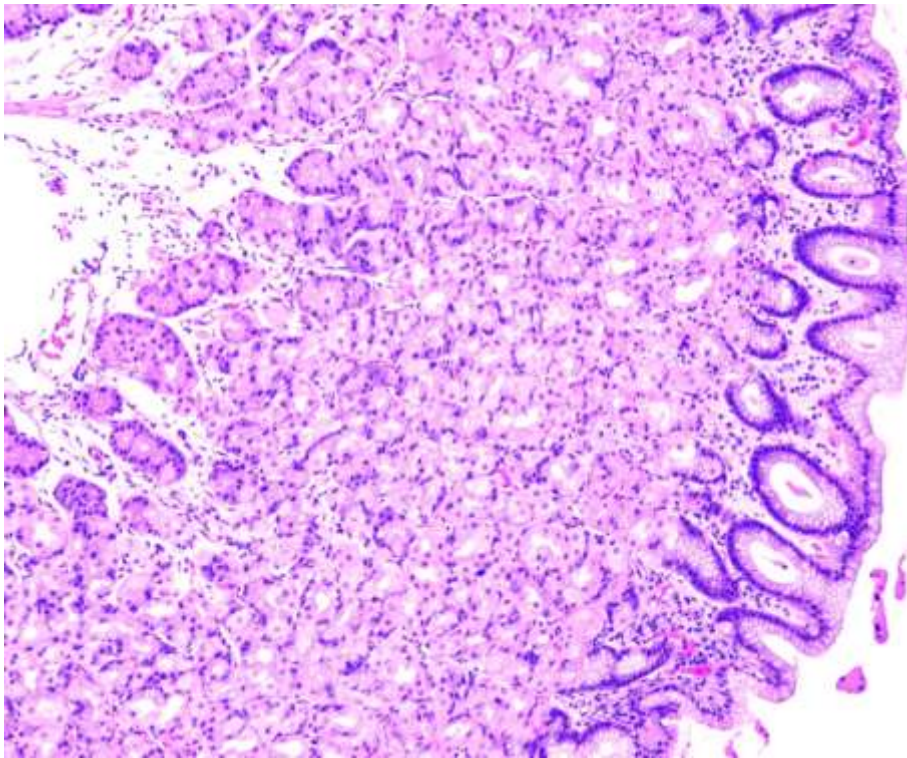


Рисунок 3.15 – Структура СО шлунка при ХП. Вогнищева запальна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$

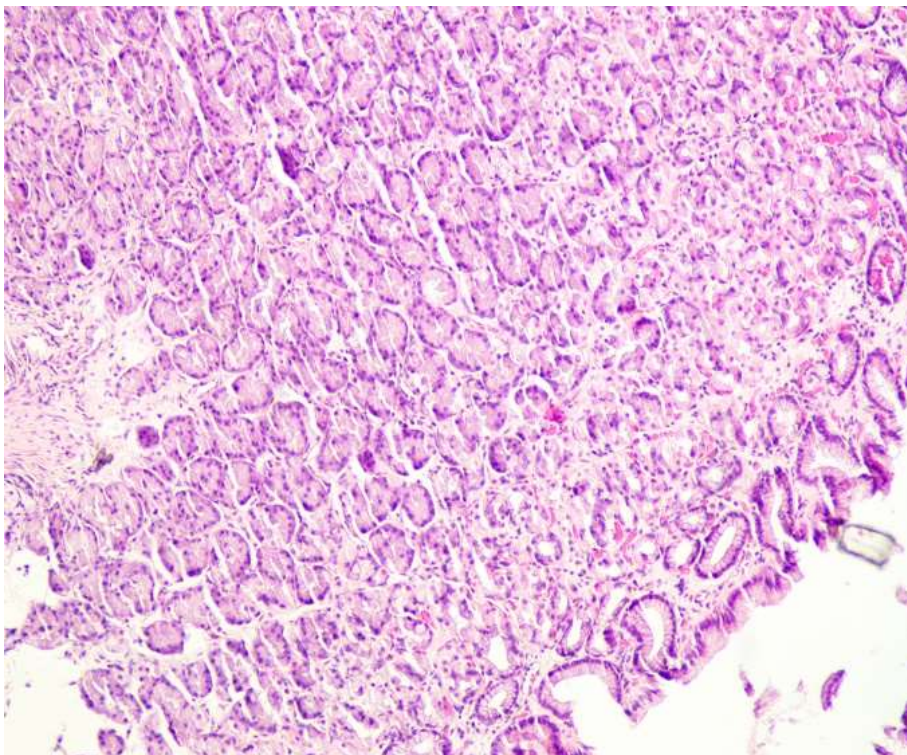


Рисунок 3.16 – Стан СО шлунка із мінімальними патологічними ознаками. Незначні прояви гіперплазії залоз, слабо виражена лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація стромы. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$

Важливим було встановлення деяких гістологічних ознак, що не оцінюються за OLGA. Було встановлено явища нейтрофільної інфільтрації, яке створює ризик утворення ерозій і мета пластичних змін у подальшому. Крім того, гістохімічне дослідження виявило у пацієнтів без ХВГС в анамнезі поодинокі *H. pylori* в поверхневому шарі слизових (рис. 3.17).

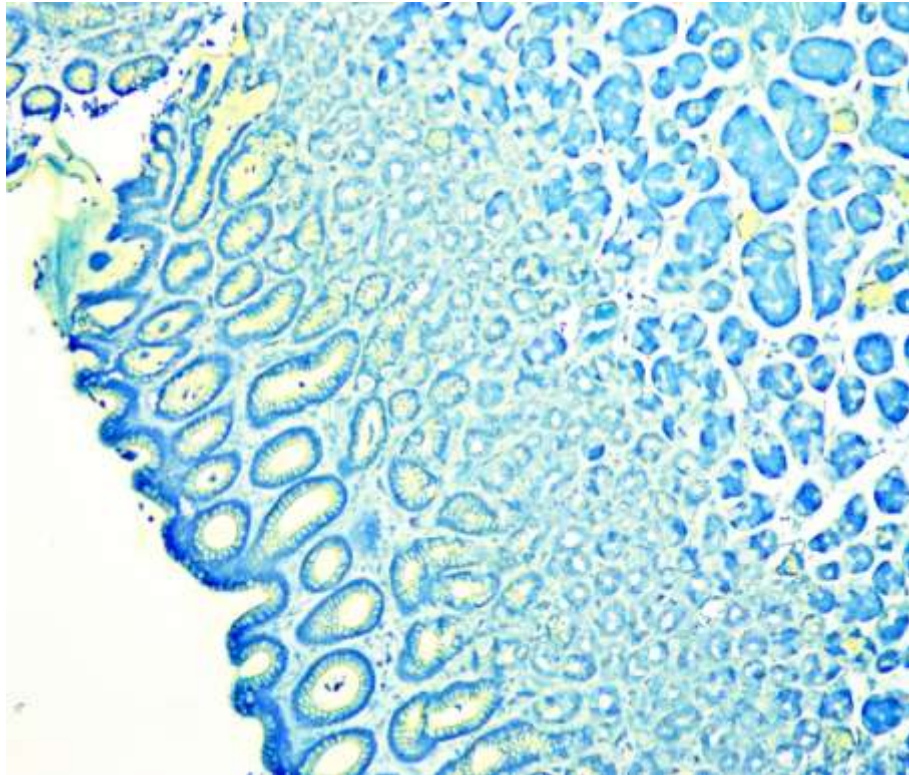


Рисунок 3.17 – Стан слизової шлунка при ХП. Наявні одиничні *H. pylori*.
Забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім. $\times 200$

Провели також дослідження стану СО органів ГДЗ пацієнтів із ХП на тлі ХВГС, пролікованого етіотропно. Гістологічне дослідження СО оболонки при ХВГС із ХП встановило наступні структурні прояви. В СО антрального відділу візуалізується помірна запальна інфільтрація строми навколо залоз, представлена переважно лімфо- та гістіоцитами. Щільність запального інфільтрату розцінюється як помірна (2+). Спостерігається достатня кількість нейтрофільних лейкоцитів (2+). Неповна метаплазія за тонкокишечним типом проявляється наявністю призматичного епітелію та бокаловидних клітин (рис. 3.18), що поширюється переважно до кута шлунка.

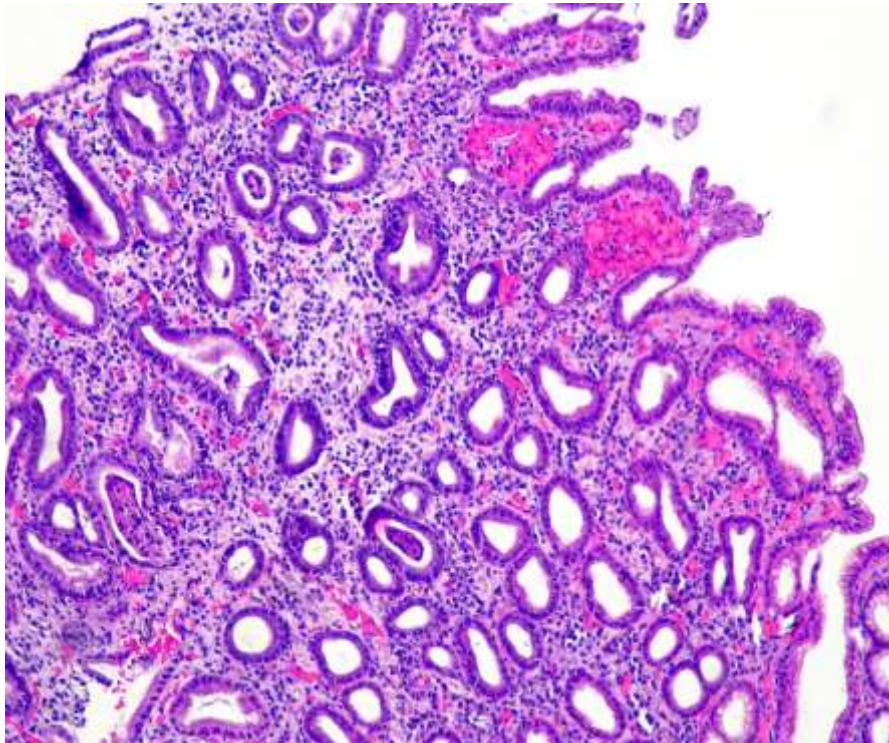


Рисунок 3.18 – СО антрального типу при ХП на тлі ХВГС. Неповна метаплазія поверхневого епітелію, вогнищева слабка дисплазія епітелію залоз. Ерозування поверхневого шару епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозином $\times 200$

Поряд із цим має місце атрофія, яка проявляється відсутністю значної кількості залоз, формуванням навколзалозистої строми із вираженою запальною інфільтрацією (рис. 3.19). Збережені залози розширені, їхні просвіти вільні від вмісту. Спостерігається порушене співвідношення між стромою та залозистим компонентом.

Стратифікація епітелію в залозах відносно базальної мембрани порушена, візуалізуються прояви інтраепітеліальної неоплазії низького ступеня, що свідчить про наявність слабка дисплазії (1+) (рис. 3.18). Наявність поодиноких *Helicobacter pylori* підтверджується гістохімічним методом (рис. 3.20, 3.21). Вона проявляється їх наявністю на поверхні епітеліального пласта та в ямках. Поряд із вказаними проявами у поверхневих ділянках епітеліального шару візуалізуються розширені повнокровні судини із вогнищевими еритродіapedезами, що свідчить про формування ерозій (рис. 3.18).

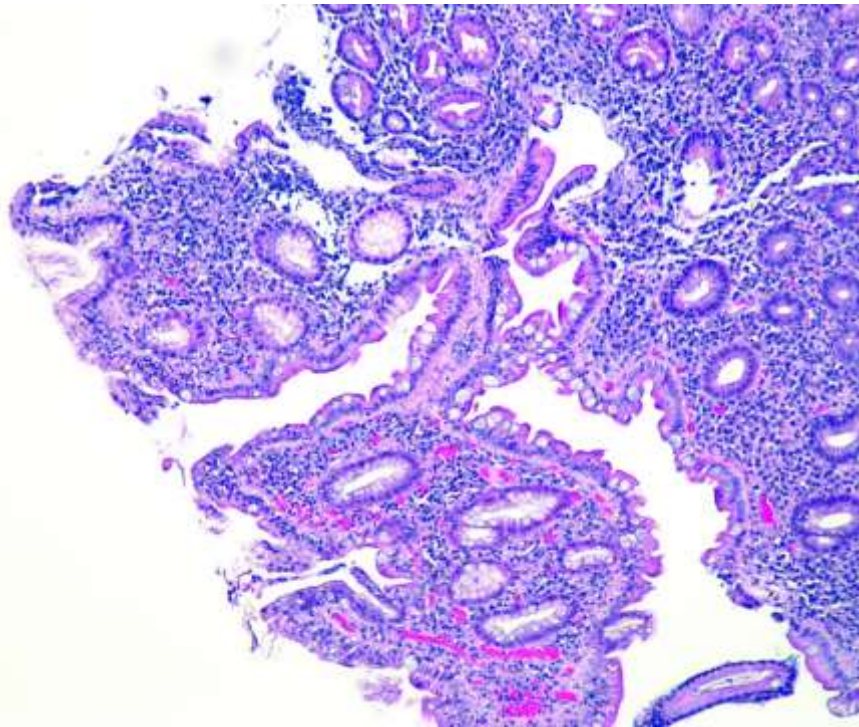


Рисунок 3.19 – СО антрального типу при ХА на тлі ХВГС. Неповна метаплазія поверхневого епітелію, збільшена кількість бокаловидних клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином $\times 200$

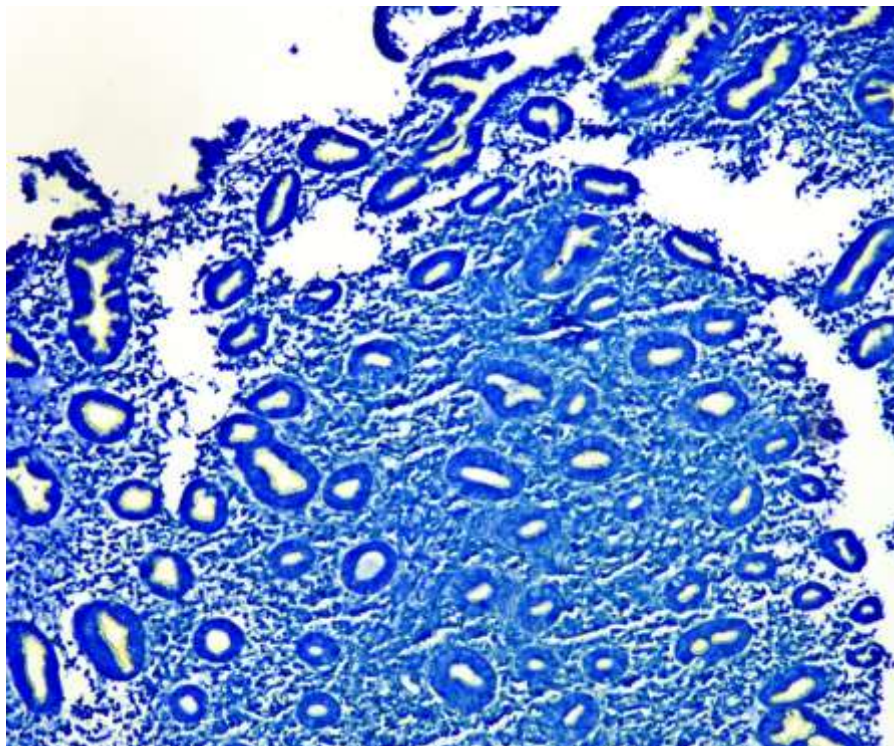


Рисунок 3.20 – СО шлунка антрального типу при ХП із ХВГС. Запальна інфільтрація строми. Забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім. $\times 200$

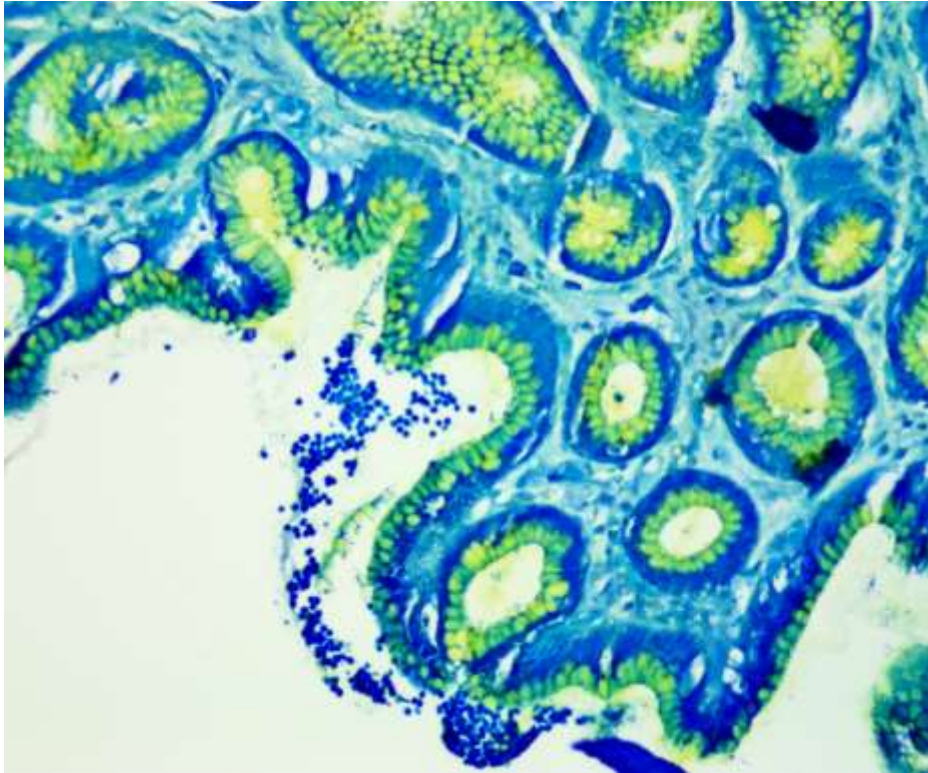


Рисунок 3.21 – СО шлунка антрального типу при ХП із ХВГС. Наявність *Helicobacter pylori* в поверхневому шарі (2+) слизової оболонки. Забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім.×400

У СО фундального типу виявлено помірну запальну інфільтрацію, яка проявляється незначною лейкоцитарною інфільтрацією (1+). Має місце метаплазія поверхневого епітелію, про що свідчить наявність клітин Панета та збільшення кількості бокаловидних клітин. Метаплазія оцінюється як помірна (2+). Внаслідок тривалої та значної запальної інфільтрації розвивається помірна атрофія залоз (2+) (рис. 3.22). Збережені залози помірно розширені, проте проявів дисплазії не візуалізується (0). Наявність *Helicobacter pylori* (1+) спостерігається не у всіх полях зору (рис. 3.23).

Такі структурні зміни свідчать про наявність хронічного атрофічного гастриту із помірною дисплазією залозистого епітелію. Стадія хронічного гастриту за системою OLGA III. Стадія ХГ за OLGIM III. Отже, практично безсимптомний перебіг доволі значимих гастроуденальних змін на тлі ХП у поєднанні із ХВГС потребує додаткового лікувального впливу, а також проведення оцінки комплексного лікування за впливом на СО ГДЗ.

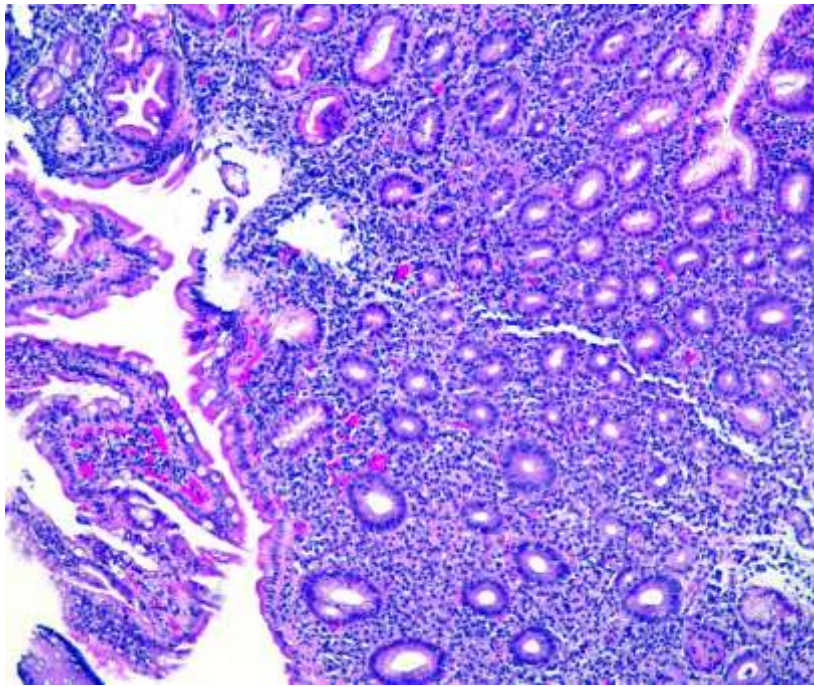


Рисунок 3.22 – СО фундального типу при ХП із ХВГС. Метаплазія поверхневого епітелію, збільшена кількість бокаловидних клітин. Помірна атрофія залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином $\times 200$

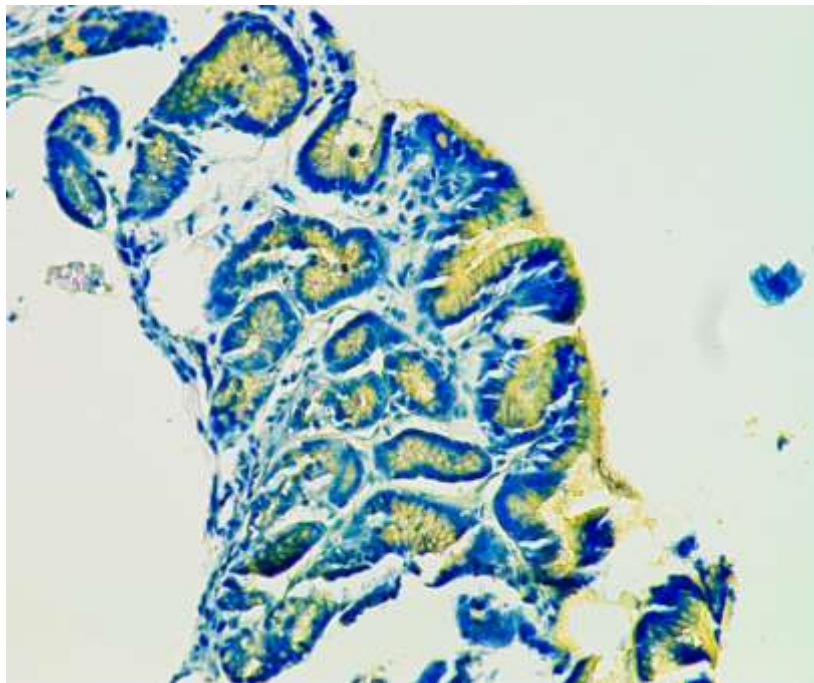


Рисунок 3.23 – СО шлунка фундального типу при ХП із ХВГС. Наявність *Helicobacter pylori* в поверхневому шарі (2+) СО. Забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім. $\times 400$

Встановили, що при ХП із ХВГС слизова шлунка має ознаки атрофії. На тлі перенесеного ХВГС СО ГДЗ на відміну від такої при ізольованому ХП мала ознаки повної метаплазії I-II типу із появою специфічних клітин (Панета і бокаловидних). Острівці метапластичної атрофії були легкими на рівні +1, як і зони неметапластичної атрофії залоз – на рівні +1. Неповна метаплазія, наявна при ХП, характеризувалась наявністю призматичного епітелію та бокаловидних клітин.

Констатували також вищий рівень щільності інфільтрату запального характеру – на рівні +2, у той час, як при ізольованому ХП він був на рівні легкого – +1. Відмічали також вищий ступінь нейтрофільної інфільтрації – на рівні помірної +2, при ізольованому ХП – на рівні легкої +1. У той час, як при ХП не було виявлено лімфогістіоцитарної інфільтрації, при коморбідності ХП і ХВГС визначали легку лімфогістіоцитарну інфільтрацію +1. При коморбідності виявляти зони кишкової метаплазії із розширенням залоз і відсутністю клітин Панета на рівні +2 при відсутності такої на тлі ізольованого процесу у ПЗ.

У таблиці 3.17 подано порівняльний статистичний аналіз морфологічних ознак у групах пацієнтів із ізольованим ХП і таким у поєднанні з ХВГС.

Встановлено, що стан СО шлунка і дванадцятипалої кишки у групі пацієнтів із ХП+ХВГС був достовірно більш ускладненим: виявлено у 2,68 рази більше наявності лімфогістіоцитарної інфільтрації СО, у 12,65 рази більше – неметапластичної атрофії залоз (у групі ізольованого ХП атрофії залоз практично не було), у 10,64 рази більше – метапластичної атрофії (у групі ХП її не було), 2,31 рази – гострої лейкоцитарної інфільтрації, у 7,30 рази – дисплазії епітелію СО (при ізольованому ХП дисплазію виявляли мінімальну), у 3,07 рази – ерозій епітелію СО, у 3,88 рази – вогнищевої гіперплазії залоз у 12,89 рази – кишечної метаплазії, якої при ХП практично не було. У цілому було встановлено загальну кількість наявних патологічних ознак СО у групі ХП із коморбідним ХВГС у 2,76 рази більше, ніж таких при ізольованому ХП. Однак при ізольованому ХП без офіційно клінічно встановлених змін СО ГДЗ все-таки були наявні патологічні ознаки СО – $2,31 \pm 0,06$, що свідчить про доцільність

урахування цих змін СО органів ГДЗ при формуванні комплексного лікування навіть без встановлення чіткої верифікації захворювань верхнього відділу ШКТ при ХП на тлі ХВГС.

Таблиця 3.17– Аналіз морфологічних параметрів стану СО ГДЗ пацієнтів із ХП у групах порівняння за наявністю ХВГС

Параметр морфології СО ГДЗ	Група порівняння	
	1-а група (n=30) ХП	2-а група (n=65) ХП+ХВГС
Лімфогістіоцитарна інфільтрація СО, бали	0,81 ± 0,07	2,17 ± 0,09*
Неметапластична атрофія залоз, бали	0,17 ± 0,03	2,15 ± 0,08*
Метапластична атрофія залоз, бали	0,11 ± 0,04	1,17 ± 0,05*
Гостра лейкоцитарна інфільтрація, бали	1,02 ± 0,05	2,36 ± 0,15*
Дисплазія епітелію СО, бали	0,23 ± 0,08	1,68 ± 0,02*
Ерозії епітелію СО, бали	0,29 ± 0,04	1,18 ± 0,04*
Вогнищева гіперплазія залоз, бали	0,25 ± 0,04	0,97 ± 0,05*
Кишечна метаплазія	0,18 ± 0,04	2,32 ± 0,08*
Загальна кількість наявних патологічних ознак СО	2,31 ± 0,06	6,37 ± 0,08*
Примітка. * – достовірна різниця показників у групах порівняння ($p_{1-2} < 0,05$).		

Найбільш значимі результати розділу 3 та їх обговорення:

- Встановлено наступні особливості клінічного перебігу ХП у поєднанні із супутнім ХВГС, пролікованим етіотропно, стосовно такого при ізольованому ХП: посилення больового абдомінального синдрому за ВАШ на 41,3 % ($p < 0,05$) із переважанням на 8,0 % періодичного болю, на 11,3 % – із важкістю у правому підребер'ї, на 15,0 % – із гіркотою в роті, на 38,0 % – із субіктеричністю склер та шкіри, на 7,7 % – із метеоризмом (біліарна дискінезія і диспепсія), на 17,0 % – із чергуванням проносів і закрепів (кишкова диспепсія), на 23,7 % – із печією (шлункова диспепсія); переважання на 30,0 % пацієнтів із астено-невротичним синдромом; на 37,7 %

– із анемічним, на 39,0 % – із алергічним, на 27,0 % – із ознаками вегетативної дисфункції;

- Доведено статистично значимо вищі рівні показників шкал опитувальника GSRS (у балах) у групі пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ХВГС стосовно таких у групі ізольованого ХП (за шкалою гастрального рефлюксу – на 76,50 %, за шкалою диспепсії – на 41,15 %, діареї – на 54,85 %, закрепи – на 65,42 %, абдомінального болю – на 41,12 % ($p < 0,05$)) із сумарною різницею за всіма шкалами опитувальника GSRS – на 49,44 %, що дозволяє доказово стверджувати про обтяження клінічного перебігу ХП і ЯЖ-ШКТ на тлі навіть пролікованого противірусними засобами ХВГС ($p < 0,05$);

- Доведено ускладнювальний вплив коморбідного ХВГС на загальну якість життя пацієнтів із ХП за опитувальником SF-36 за зниженням сумарного фізичного стану пацієнтів на 14,9 % і сумарного психічного стану на 12,99 % ($p < 0,05$);

- Встановлено при коморбідному перебігу ХП і ХВГС ЗСНПЗ достовірно тяжчу, ніж у групі пацієнтів із ізольованим ХП, екскреторну недостатність ПЗ: за вмістом фекальної α -еластази – відповідно середнього і легкого ступенів ($p < 0,05$), за сумарним параметром копрограми – відповідно ($5,93 \pm 0,10$ і $3,68 \pm 0,19$) бала ($p < 0,05$). Встановили значно нижчий рівень пацієнтів із збереженою функцією ПЗ у групі із коморбідністю стосовно такої з ізольованим перебігом ХП (24, % проти 43,3 %), зниження долі ЗСНПЗ легкого ступеня (44,0 % проти 50,0 %) поряд із збільшенням долі середньої тяжкості ЗСНПЗ (6,7 % проти 28,0 %) і появою пацієнтів із тяжкою ЗСНПЗ (4,0 %) при повній відсутності таких при ізольованому ХП;

- Констатовано формування при коморбідності більш глибокої ендокринної недостатності ПЗ за статистично достовірним більш високим вмістом HbA1c у хворих на ХП із супутнім ХВГС стосовно групи хворих на ізольований ХП ($(6,09 \pm 0,13)$ % проти $(5,45 \pm 0,15)$ %), що відповідає стану латентного діабету проти стану переддіабету, а також за встановленням стану інсулінорезистентності при коморбідності (достовірно вищий рівень індексу

НОМА у групі хворих на ХП із супутнім ХВГС стосовно групи ХП ($p < 0,05$) – $2,59 \pm 0,09$ проти $1,83 \pm 0,09$);

- Доведено поглиблення порушення структури ПЗ за сумарним бальним УЗ-показником структури ПЗ при коморбідності ХП і ХВГС (відповідав тяжкому ступеню), у той час як при ізольованому ХП – середньому ступеню тяжкості;

- Встановили, що у групі пацієнтів із значенням $CAGE \geq 2,0$ відбувалось поглиблення ЗСНПЗ за зниженням фекальної α -еластази на 13,01 %, за збільшенням сумарного показника копрограми на 15,11 % і сумарного УЗ-показника структури ПЗ на 28,06 %, а сумарного УЗ-показника структури печінки – на 40,68 % ($p < 0,05$). Це довело, що у групі пацієнтів із $CAGE \geq 2,0$ наявні найбільш глибокі структурні зміни печінки та ПЗ, що відповідають середньому ступеню тяжкості процесу, а у групі із $CAGE \leq 2,0$ – легкому ступеню згідно з критеріями Марсельсько-Кембриджської класифікації;

- Доведено при коморбідності ХП і ХВГС наявність достовірного підвищення жорсткості за даними ЕлХЗ як печінки (на 18,06 %), так і ПЗ (на 12,95 %) стосовно таких при ізольованому ХП, що засвідчило ускладнювальну роль наявності ХВГС на структурний стан ПЗ (до рівня жорсткості печінки як при F2-F3 за Metavir);

- Констатували наявність достовірного вищого прямого сильного кореляційного зв'язку ($r = 0,720$ (ізольований ХП); $r = 0,858$ (ХП+ХВГС); $p < 0,05$) між показниками жорсткості тканини печінки і ПЗ при коморбідності ХП і ХВГС, що довело наявність достовірно сильнішої взаємозалежності структурних змін у тканині печінці і ПЗ, що засвідчило ускладнювальну роль ХВГС на структурний стан ПЗ і глибину фіброзу до рівня F2-F3 за Metavir.

- Доведено поглиблення білкової недостатності і наявність більш глибокої гіпоксії за зниженням вмісту гемоглобіну на 9,16 % і встановленням анемії середнього ступеня при коморбідності ХП і ХВГС проти анемії легкого ступеня при ізольованому ХП, а за посиленням прямої помірної кореляції між

фекальною α -еластазою і гемоглобіном пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС щодо такої при ізольованому ХП (відповідно $r=0,764$ і $r=0,627$, $p<0,05$) констатовано ускладнювальний вплив ХВГС на ЗСНПЗ;

- Доведено наявність залишкового ураження печінки при коморбідності із ХВГС навіть пролікованого, а також функціональних змін печінки як органу метаболічної детоксикації при ХП за встановленням вищих вмістів білірубину на 25,41 %, ГГТ на 21,79 %, ЛФ – на 5,36 %, АлТ і АсТ сироватки хворих на 24,49 % і 32,73 % відповідно у групах із поєднаним перебігом ХП і ХВГС та ізольованого ХП, а також доведено ускладнювальний вплив ХВГС на ЗСНПЗ на основі посилення при коморбідності кореляційних зв'язків між фекальною α -еластазою і білірубіном (встановлені помірний і середньої сили обернені кореляції у пацієнтів із ХП і коморбідністю ХП і ХВГС (відповідно $r=-0,322$ і $r=-0,456$, $p<0,05$)).

- Констатовано, що наявність супутнього ХВГС при ХП поглиблює порушення білкового обміну (зменшення вмісту альбумінів у сироватці крові на 28,85 %, підвищення вмісту γ -глобуліну на 29,64 %, зниження вмісту загального білка на 20,17 % до рівня незначної гіпопротеїнемії стосовно таких при ізольованому ХП ($p<0,05$)), сприяє посиленню запального синдрому (вищий рівень лейкоцитів, на 37,92 % – ШЗЕ, а також на 55,62 % – СРП, більш високий вміст церулоплазміну при поєднанні ХП і ХВГС на 42,28 %), гіпоксії (більш низький вміст гемоглобіну супроводжувався підвищенням вмісту трансферину на 9,34 % і зниженням – феритину на 28,21 %) та ендотоксикозу (за підвищенням вмісту білкових структур СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀ відповідно на 8,70 % і 18,28 %);

- Встановлено статистично достовірний незначний підвищений вміст ЗХС (на 8,11 %), ТГ (на 50,89 %), ЛПНГ (на 9,85 %) та ЛПДНГ у групі пацієнтів із ХП із ХВГС у порівнянні з такою ж групи контролю та ізольованого ХП ($p<0,05$), а також більш високий рівень коефіцієнта атерогенності на 9,46 %

у групі коморбідності, що довело той факт, що при супутньому ХВГС більш посилено розвивається атеросклероз, ніж у групі ізольованого ХП;

- Констатовано нижчий вміст у сироватці крові токоферолу на 10,9 %, ретинолу – на 11,16 %, а також 25-ОН вітамін D (кальцитріолу) – на 12,17 %, аскорбінової кислоти – на 12,41 % у пацієнтів із ХП і ХВГС у порівнянні із такими при ізольованому ХП, що засвідчує збіднення вітамінами, які є неферментними антиоксидантами, а також важливими енерготропними і метаболічними чинниками у хворих на ХП на тлі печінкових змін при ХВГС;

- Було встановлено статистично вірогідно нижчі рівні заліза у сироватці крові пацієнтів із коморбідністю стосовно таких при ХП на 15,49 %, кальцію – на 7,11 %, магнію – на 28,57 %, цинку – на 25,93 %, токоферолу – на 9,02 %, ретинолу – на 11,59 %, кальцитріолу – на 21,68 %, аскорбінової кислоти – на 24,11 %;

- Доведено наявність і поглиблення вторинної імунної недостатності за відносним супресорним варіантом при поєднанні ХП із ХВГС стосовно ізольованого ХП: констатували наявність Т-лімфоцитопенії на рівні межі I і II ступенів в обидвох групах із нижчим рівнем на 10,71 % загальної популяції лімфоцитів у групі коморбідності; зниження вмісту CD8-клітин (Т-супресорів/цитотоксичних кілерів) на 3,78 %, CD4-клітин (Т-хелперів на /цитотоксичних кілерів) – на 10,22 %, імунореактивного індексу – CD4/CD8 – на 7,79 %, популяції НК на 5,38 %. Це засвідчило порушення нутритивного статусу при ХП із формуванням вторинного імунodefіциту, який поглиблювався на тлі перенесеного ХВГС;

- Встановлено достовірне вищий рівень зниження В-клітин (CD72) при коморбідності у 2,2 раза із одночасним достовірно вищий рівень імуноглобулінів у групі із поєднаним перебігом стосовно таких при ХП: Ig G – на 6,45 %, Ig A – на 8,58 %, Ig M – на 4,31 % ($p < 0,05$). Це довело наявність незначної неспецифічної активації В-лімфоцитів, причому більш значимим воно було при коморбідності із активацією всі трьох класів імуноглобулінів,

які вивчалися. Це свідчить про ускладнювальну роль ХВГС, навіть пролікованого етіотропно, на перебіг хронічного запального процесу при ХП, яке ускладнює його і посилює нутритивні прояви.

- Констатовано вищий рівень ендотоксикозу при коморбідності ХП і ХВГС за показником ЦК на 5,58 % стосовно такого при ізольованому ХП;

- У той же час сумарний показник системи комплементу C_{H50} у групі ізольованого ХП був на 56,50 % нижчим, ніж у групі контролю, а при поєднаному перебігу ХП із ХВГС – на 15,27 % нижчим, ніж такий при ізольованому ХП, що свідчить, на нашу думку, про виснаження при ХП неспецифічного захисту, особливо ХП на тлі ХВГС;

- Довели, що наявність навіть пролікованого ХВГС негативно впливала не тільки на клінічний перебіг ХП, але й на досліджені параметри нутритивного статусу хворих із урахуванням алкогольного впливу, який пацієнти приховують або не враховують його значимість. Це мотивує на необхідність оптимізації протокольного лікування, особливо у плані вторинної профілактики ХП;

- Констатували поглиблення морфологічних патологічних змін СО шлунка і дванадцятипалої кишки пацієнтів із ХП+ХВГС стосовно таких із ХП без коморбідності (встановлено у 2,31 раза більше зон гострої лейкоцитарної інфільтрації; у 2,68 раза більше острівців лімфогістіоцитарної інфільтрації слизової; у 7,30 раза більше дисплазії епітелію, якої при ХП без ХВГС було мінімально; у 12,65 раза більше зон атрофії залоз за неметапластичним типом, яких при ХП без коморбідності практично не було; у 10,64 раза більше явищ метапластичної атрофії, якої у групі ХП взагалі не виявлено; у 3,88 раза більше зон вогнищевої гіперплазії залоз; у 3,07 раза більше ерозій слизової; у 12,89 раза більше острівців кишкової метаплазії, якої при ХП практично не було) – за сумарною кількістю виявлених патологічних ознак СО у 2,76 раза більше, ніж таких при ізольованому ХП. Важливо, що при ХП без офіційно клінічно встановленого діагнозу ХГ чи ХД були наявні патологічні зміни СО органів ГДЗ – сумарний показник ($2,31 \pm 0,06$), що доводить доцільність їх

обов'язкового врахування при формуванні комплексної терапії хворих навіть без чіткої верифікації наявності захворювань верхнього відділу ШКТ при ХП на тлі ХВГС.

Отже, виявлені клініко-патогенетичні, морфологічні і нутритивні патологічні зміни, а також зниження якості життя пацієнтів з коморбідністю ХП і ХВГС за фізичним і психічним компонентами вимагають корекції, що мотивувало до розробки нових терапевтичних програм, які б могли посилити дієвість протокольного лікування ХП і ХВГС (пролікованого) щодо корекції встановлених порушень.

Результати дослідження, представлені у даному розділі, опубліковані в наступних наукових роботах автора [24, 25, 26, 47, 50, 53, 65].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВКЛЮЧЕННЯ КУРСУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ГЕПАТОТРОФНОЇ ТЕРАПІЇ ДО КОМПЛЕКСНОГО ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С (ПРОЛІКОВАНИМ)

4.1 Порівняльний аналіз впливу додаткового включення курсу диференційованої гепатотрофної терапії до комплексного відновного лікування хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С на клінічний стан пацієнтів і якість життя

Було запропоновано методику диференційованого призначення гепатотрофних засобів у залежності від значення тестування пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС за міжнародним опитувальником CAGE. У групи ЗПК і ЗПК+ГЗ увійшли пацієнти із меншим середнім значенням CAGE (відповідно $1,73 \pm 0,51$ і $1,77 \pm 0,46$ у 1-й і 2-й групах), тобто із $CAGE < 2$, які були співставимими за даним показником, а також за статтю і віком. У 3-й групі сумарне значення CAGE склало $2,89 \pm 0,32$, пацієнти мали значення $CAGE \geq 2,0$, що засвідчило про достовірно вищий вплив на них алкогольного фактора. Вважали за потрібне призначити цій групі пацієнтів більш сильну гепатотрофну терапію із введенням до неї метадоксину, спеціалізацію якого є лікувальний вплив на ураження печінки алкогольного генезу.

Таким чином, 2-га група (ЗПК+ГЗ) – 25 пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням) – отримували ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу Гепаризин PLC по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців, а 3-тя група (ЗПК+ГЗ+МД) – 35 пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням $CAGE \geq 2,0$) – приймали вищенаведений лікувальний комплекс (ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу Гепаризин PLC по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців) із додаванням

метадоксину (Ліверія ІС) по 500 мг (одна таблетка) 2 рази на добу за 15-30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців.

У таблиці 4.1 наведено отримані результати впливу трьох лікувальних програм на вибрану клінічну симптоматику пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ХВГС (пролікованого). Було виявлено позитивну динаміку клінічних симптомів/синдромів в усіх групах пацієнтів, проте лікувальний ефект у 2-й групі був вагомішим від такого у групі ЗПК. Результати лікування у 3-й групі за більшістю показників були статистично достовірно більш значимими, ніж у групах ЗПК і ЗПК+ГЗ.

Таблиця 4.1 – Порівняльний аналіз динаміки клінічної симптоматики у групах дослідження пацієнтів з ХП із ХВГС під впливом запропонованих лікувальних програм

Клінічний симптом/синдром		Група порівняння (кількість хворих (абс.(%)))		
		1 група (ЗПК) (n=20)	2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)	3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)
1		2	3	4
Больовий абдомінальний синдром	1	20 (100,0)	25 (100,0)	35 (100,0)
	2	6 (30,0)*	3 (12,0)	1 (2,9)
Диспепсичний синдром	1	18 (90,0)	25 (100,0)	35 (100,0)
	2	4 (20,0)	4 (16,0)	2 (6,3)
Пронос	1	9 (45,0)	12 (48,0)	18 (51,4)
	2	2 (10,0)	2 (8,0)	1 (2,9)
Закреп	1	5 (25,0)	9 (36,0)	12 (34,3)
	2	2 (10,0)	2 (8,0)	0
Чергування проносів і закрепів	1	6 (30,0)	4 (16,0)	5 (14,3)
	2	2 (10,0)	1 (4,0)	0
Гіркота в роті	1	9 (45,0)	12 (48,0)	18 (51,4)
	2	2 (10,0)	1 (4,0)	1 (2,9)
Відчуття важкості справа	1	17 (85,0)	20 (80,0)	31 (88,6)
	2	5 (25,0)	5 (20,0)	4 (11,4)

Продовження таблиці 4.1

1		2	3	4
Астено-невротичний синдром	1	20 (100,0)	24 (96,0)	34 (97,1)
	2	4 (20,0)	4 (16,0)	2 (5,7)
Анемічний синдром	1	11 (55,0)	14 (56,0)	21 (60,0)
	2	3 (15,0)	2 (8,0)	2 (6,3)
Гіповітамінози	1	18 (90,0)	24 (96,0)	33 (94,3)
	2	5 (25,0)	5 (20,0)	2 (5,7)
Зміни апетиту	1	6 (30,0)	9 (36,0)	20 (57,0)
	2	2 (10,0)	2 (8,0)	2 (5,7)
Алергічний синдром	1	7 (35,0)	9 (36,0)	13 (52,0)
	2	3 (15,0)	2 (8,0)	1 (2,9)
Полідипсія	1	6 (30,0)	9 (36,0)	14 (40,0)
	2	3 (15,0)	4 (16,0)	1 (2,9)
Вегетативні ознаки	1	17 (85,0)	24 (96,0)	34 (97,1)
	2	4 (20,0)	2 (8,0)	1 (2,9)
Примітка 1. 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування.				
Примітка 2. * – клінічний симптом у пацієнтів з ХП із ХВГС після лікування вважали наявним за відсутності значимої позитивної динаміки.				
Примітка 3. % – кількість пацієнтів із певним синдромом від загальної кількості у групі.				

Проведений аналіз динаміки клінічних синдромів і симптомів пацієнтів груп дослідження під впливом запропонованих лікувальних комплексів (рис. 4.1) довів статистично достовірну ефективність ЗПК щодо елімінації всіх досліджених клінічних ознак коморбідного перебігу ХП і ХВГС. Аналіз ефективності досліджуваних лікувальних програм щодо корекції абдомінального болю встановив, що лікування із включенням ГЗ було більш впливовим від ЗПК на 18,0 %, а включення двох гепатотрофних засобів ГЗ і МД – ефективнішим на 27,1 % від ЗПК і на 9,1 % від ЗПК+ГЗ. Це також свідчить про те, що МД значно посилював дієвість комплексного лікування у проблемної групи пацієнтів із ХП і ХВГС із $\text{CAGE} \geq 2,0$. Збільшення ефективності щодо диспепсичного синдрому у 2-3 групах у порівнянні із такою ЗПК склало відповідно 12,0 % і 9,3 %, що довело найвищий рівень

ефективності комплексу з включенням ГЗ і МД, особливо із врахуванням проблемного контингенту 3 групи щодо прихованого потягу до алкоголю.

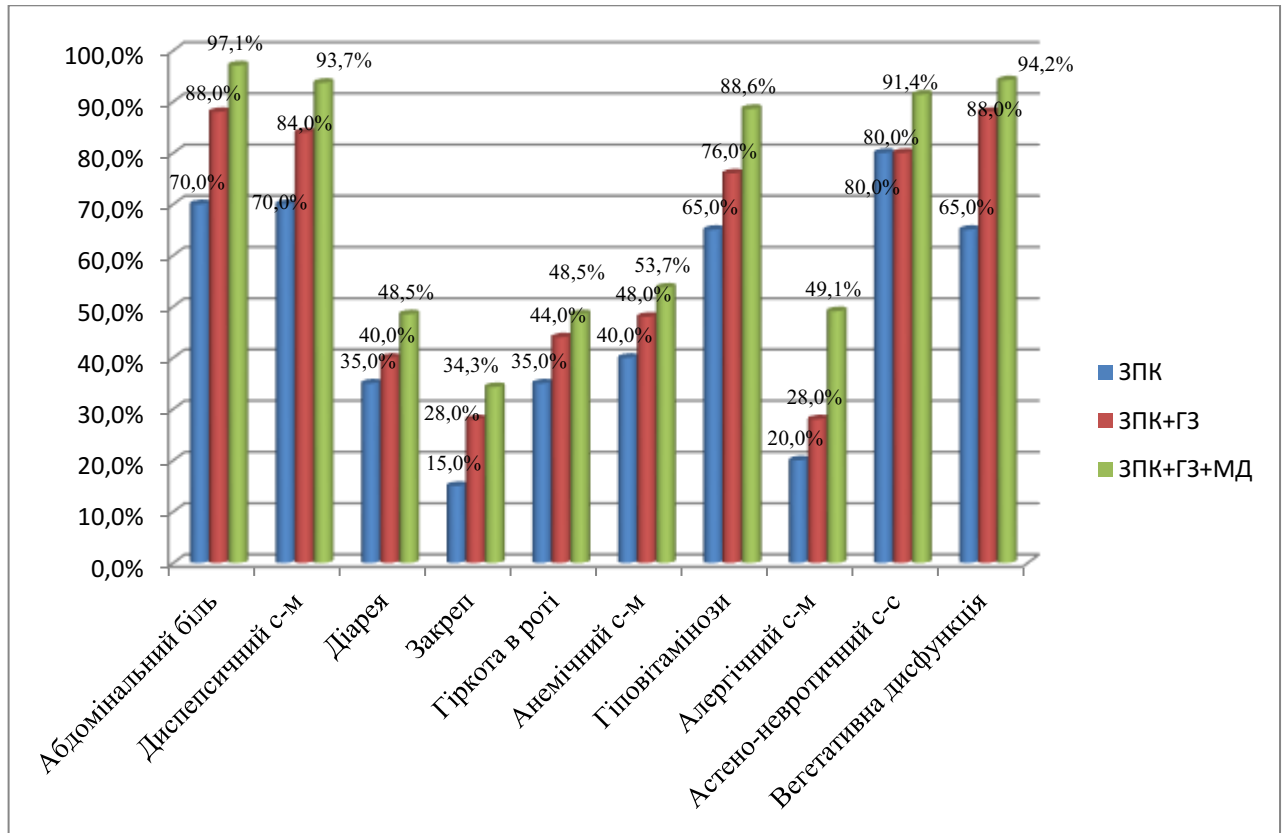


Рисунок 4.1 – Динаміка клінічних синдромів і симптомів пацієнтів груп дослідження під впливом запропонованих лікувальних комплексів (%)

Посилення результативності лікування щодо закреп у 2-3 групах склало відповідно 13,0 % і 6,3 %, що довело більш значиму ефективність комплексу із додатковим включенням ГЗ і особливо ГЗ і МД. Дієвість щодо елімінації діареї зросла відповідно на 5,0 % щодо такої від ЗПК і 8,5 % – від ЗПК+ГЗ, довівши доцільність застосування запропонованих методик. Більш високими були показники ефективності у 3 групі і при астено-невротичному синдромі – на 11,4 % щодо таких у 1-2 групах. І якщо рівні дієвості 1 і 2 програм були співставними, то включення комбінації двох гепатопротекторів значно посилює ефективність ЗПК і ЗПК+ГЗ. Вищу різницю динамік у 2-3 групах отримали щодо анемії (8,0 % і 13,7 0 %) і гіповітамінозів (11,0 % і 23,6 %) у порівнянні із такою у групі ЗПК.

Підвищення дієвості лікувальних програм у 2-3 групах щодо такої у групі ЗПК констатували щодо елімінації гіркоти у роті (9,0 % і 13,5 %), алергічного синдрому (8,0 % і 29,1 %), вегетативної дисфункції (23,0 % і 29,8 %). Отже, дослідження динаміки впливу терапевтичних комплексів на елімінацію найбільш вагомих клінічних симптомів/синдромів у пацієнтів з коморбідністю ХП і ХВГС довів достовірно вищу дієвість комплексної програми із додатковим включенням до ЗПК курсу ГЗ, а особливо – лікувальної програми із включенням ГЗ і МД ($p < 0,05$).

Було проведено порівняльний аналіз параметрів опитування пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС за шкалами ЗЯЖ опитувальника SF-36. Отримані результати представлено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів опитувальника ЗЯЖ SF-36 пацієнтів з ХП із ХВГС у групах різних лікувальних програм

ЗЯЖ за шкалами опитувальника SF-36, бал		Група порівняння		
		1 група (ЗПК) (n=20)	2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)	3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)
1		2	3	4
RP (рольове функціонування)	1	38,54 ± 0,49	39,32 ± 0,59	32,89 ± 0,67 $p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
	2	54,09 ± 0,72*	67,28 ± 1,05*£	79,16 ± 1,11*£¥
RF (фізичне функціонування)	1	31,89 ± 0,67	32,94 ± 0,77	28,34 ± 0,37 $p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
	2	43,29 ± 0,64*	63,25 ± 0,67*£	81,78 ± 0,56*£¥
BP (інтенсивність болю)	1	33,17 ± 0,70	35,17 ± 0,56	29,60 ± 0,58 $p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
	2	44,68 ± 0,54*	63,58 ± 0,73*£	83,60 ± 0,39*£¥
GH (загальний стан здоров'я)	1	37,26 ± 0,71	38,70 ± 1,26	31,30 ± 1,10 $p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
	2	49,73 ± 0,81*	63,27 ± 1,20*£	88,80 ± 0,77*£¥

Продовження таблиці 4.2

1		2	3	4
VT (життєва активність)	1	37,03 ± 0,63	39,24 ± 0,39	28,19 ± 0,49 $p_{1-2}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$
	2	45,94 ± 0,47*	59,99 ± 1,02*£	73,23 ± 0,51*£¥
SF (соціальне функціонування)	1	52,14 ± 1,15	52,73 ± 1,09	43,56 ± 1,01 $p_{1-2}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$
	2	61,27 ± 0,89 *	75,67 ± 0,78*£	85,07 ± 0,58*£¥
RE (емоційне функціонування)	1	52,59 ± 1,34	53,61 ± 1,26	45,74 ± 1,23 $p_{1-2}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$
	2	62,28 ± 0,77*	74,84 ± 1,09*£	86,71 ± 0,57*£¥
МН (психологічне здоров'я)	1	55,31 ± 1,10	56,34 ± 1,11	49,20 ± 1,21 $p_{1-2}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$
	2	65,31 ± 0,70*	72,49 ± 0,70*£	79,89 ± 0,68*£¥
<p>Примітка 1. 1 – показники шкал до лікування; 2 – показники шкал після лікування.</p> <p>Примітка 2. Всі показники у групах до лікування достовірно відмінні відносно такої контрольної групи ($p<0,05$) і співставні між собою у групах порівняння, окрім 3 групи ($p>0,05$).</p> <p>Примітка 3. * – достовірна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p<0,001$); £ – достовірна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 1-й групі після лікування ($p<0,05$); ¥ – достовірна відмінність показників після лікування у 3-й групі стосовно таких у 2-й групі після лікування ($p<0,05$).</p>				

Встановили достовірну позитивну динаміку параметрів шкал ЗЯЖ за SF-36 в усіх групах хворих із коморбідністю ХП і ХВГС, однак дієвість комплексів у 2-3 групах збільшувалась більш значимо, що становило відповідно: динаміка життєвої активності – на 21,2 %, 42,4 % і 81,7 % ($p<0,001$), соціального функціонування – на 17,4 %, 43,5 % і 57,5 % ($p<0,001$), емоційного функціонування – на 19,3 %, 38,8 % і 62,2 % ($p<0,01$), психологічного здоров'я – на 22,8 %, 28,5 % і 39,4 % ($p_1<0,05$), динаміка рівня рольового функціонування – 31,5 %, 74,3 % і 105,2 % ($p<0,001$), фізичного функціонування – на 27,2 %, 85,4 % і 145,6 %, інтенсивності болю – на 36,3 %, 82,8 % і 145,4 % ($p<0,001$), загального стану здоров'я – на 29,6 %, 68,5 % і 136,7 % ($p<0,001$). Отже, було доведено достовірно вищу дієвість комплексного лікування із додатковим включенням гепатотрофного засобу ГЗ стосовно такої у групі ЗПК, а також

констатовано достовірно вищу ефективність лікувальної програми пацієнтів із ХП на тлі ХВГС із комбінованим застосуванням ГЗ і МД стосовно програми лікування з ГЗ за впливом на ЗЯЖ як за фізичним її компонентом, так і за психічним компонентом. Сумарно за фізичною компонентою ЗЯШ динаміки ефективності трьох порівнюваних програм склали відповідно – 31,3 % 77,8 % і 133,3 %, а за психологічною – 19,9 %, 38,4 % і 60,2 %.

Встановлені результати тестування за шкалами опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS подано у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Порівняльний аналіз динаміки шкал опитувальника ЯЖ-ШКТ GSRS пацієнтів з ХП із ХВГС у групах дослідження щодо впливу різних лікувальних програм

Шкала опитувальника GSRS, бал		Група порівняння		
		1 група (ЗПК) (n=20)	2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)	3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)
AP (абдомінальний біль)	1	10,48 ± 0,18	11,07 ± 0,21	12,15 ± 0,18
	2	7,29 ± 0,19*	6,12 ± 0,09 *£	5,86 ± 0,10 *£¥
RS (гастральний рефлюкс)	1	11,80 ± 0,27	11,95 ± 0,30	13,81 ± 0,32
	2	8,83 ± 0,18*	7,24 ± 0,17*£	5,66 ± 0,32 *£¥
DS (діарея)	1	10,70 ± 0,65	10,91 ± 0,55	12,99 ± 0,26
	2	8,59 ± 0,28*	6,59 ± 0,41 *£	5,71 ± 0,27 *£¥
CS (закреп)	1	8,64 ± 0,45	8,49 ± 0,60	9,96 ± 0,45
	2	7,21 ± 0,22*	5,93 ± 0,19 *£	5,09 ± 0,18 *£¥
IS (диспепсія)	1	14,29 ± 0,40	14,59 ± 0,21	16,39 ± 0,29
	2	10,88 ± 0,18*	8,95 ± 0,20 *£	7,74 ± 0,17 *£¥
Примітка 1. 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування.				
Примітка 2. Всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких контрольної групи (p<0,05) і співставні між собою у групах порівняння, окрім 3 групи (p<0,05).				
Примітка 3. * – достовірна відмінність показників у своїй групі після лікування відносно таких у своїй групі до лікування (p<0,001); £ – достовірна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 1-й групі після лікування (p<0,05); ¥ – достовірна відмінність параметрів після лікування у 3-й групі відносно таких у 2-й групі після лікування (p<0,05).				

Оцінка динаміки показників ЯЖ-ШКТ за шкалами спеціалізованого гастроентерологічного опитувальника під впливом запропонованих лікувальних комплексів констатував статистично значимі ($p < 0,05$) зміни у цих групах відносно таких до лікування за усіма показниками на відміну від групи ЗПК. Було доведено статистично значиму більш сильну ефективність лікування із додатковим включенням ГЗ, а особливо комбінації двох гепатотрофних засобів ГЗ і МД стосовно такої у групі ЗПК+ГЗ за динамікою параметрів шкал даного опитувальника: абдомінальний біль знизився у 1-3 групах відповідно на 43,8 %, 80,9 % і 107,3 %, гастральний рефлюкс – на 33,6 %, 65,1 % і 144,1 % ($p < 0,05$), діареї – на 24,6 %, 65,6 % і 127,5 % ($p < 0,001$), закрепу – на 19,8 %, 43,2 % і 95,7 % ($p < 0,05$), диспепсії – на 31,3 %, 63,0 % і 111,7 % ($p < 0,001$). Все наведене вище дозволило довести більш статистично значиму ефективність комплексної терапії із додатковим включенням ГЗ, а також комбінації двох гепатопротекторів ГЗ і МД стосовно ЗПК за шкалами ЯЖ міжнародного опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS.

4.2 Оцінка динаміки функціональних і структурних параметрів підшлункової залози і печінки пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого) під впливом різних лікувальних програм

Вважали також важливим провести порівняльний аналіз динаміки параметрів функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів з коморбідністю ХП і ХВГС під впливом комплексів лікування у 2-3 групах (табл. 4.4).

Констатували більш значимий рівень ефективності лікувального комплексу із додатковим включенням ГЗ стосовно такого ЗПК, який ще більш значимо зріс при приєднанні другого гепатотрофного засобу МД: вміст фекальної α -еластази підвищувався відповідно на 19,6 %, 37,5 % і 66,9 %, вміст глюкози знижувався – на 13,4 %, 11,0 % і 28,4 %, вміст глікованого гемоглобіну знижувався – на 12,3 %, 22,1 % і 25,8 %, індекс НОМА знижувався – на 16,3 %, 22,1 % і 25,8 %, індекс НОМА знижувався – на 16,3 %, 22,1 % і 25,8 %.

21,9 % і 56,0 %, бальний показник копрограми знижувався – на 12,8 %, 18,3 % і 88,7 %, сумарний показник структури ПЗ знижувався – на 7,2 %, 15,1 % і 85,7 %, а сумарний показник структури печінки – на 11,7 %, 17,5 % і 44,7 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів структурно-функціонального стану ПЗ пацієнтів з ХП із ХВГС у групах дослідження за лікувальними програмами

Показник структурно-функціонального стану ПЗ		Група порівняння		
		1 група (ЗПК) (n=20)	2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)	3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)
α-еластаза, мкг/г	1	142,58 ± 6,23	133,64 ± 3,15	115,39 ± 1,98
	2	170,57 ± 6,20*	183,74 ± 4,27*£	192,58 ± 3,21*£¥
Глюкоза в крові, ммоль/л	1	5,60 ± 0,10	5,73 ± 0,29	5,88 ± 0,31
	2	4,94 ± 0,18*	5,16 ± 0,24*	4,58 ± 0,17*£¥
HbA1c, %	1	4,55 ± 0,11	4,98 ± 0,19	5,95 ± 0,15
	2	4,05 ± 0,13*	4,08 ± 0,10*£	4,73 ± 0,09*£¥
Індекс НОМА	1	1,81 ± 0,07	1,95 ± 0,07	2,59 ± 0,09
	2	1,68 ± 0,10*	1,60 ± 0,07*£	1,66 ± 0,08*£¥
Бальний показник копрограми	1	3,57 ± 0,09	3,68 ± 0,19	5,53 ± 0,10
	2	3,07 ± 0,15*	3,11 ± 0,14*£	2,93 ± 0,06*£¥
Бальний УЗ-показник ПЗ	1	3,85 ± 0,43	3,89 ± 0,48	5,85 ± 0,27
	2	3,59 ± 0,31*	3,38 ± 0,23*£	3,15 ± 0,17*£¥
Сумарний УЗ-показник печінки	1	3,45 ± 0,01	3,63 ± 0,10	4,21 ± 0,23
	2	3,09 ± 0,21*	3,09 ± 0,19*£	2,91 ± 0,10*£¥

Примітка 1. 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування.
Примітка 2. Всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно такої контрольної групи ($p < 0,05$) і співставні між собою у групах порівняння, крім 3 групи ($p < 0,05$).
Примітка 3. * – достовірна відмінність показників у своїй групі після лікування відносно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,001$); £ – достовірна відмінність показників у групах після лікування відносно таких у 1-й групі після лікування ($p < 0,05$); ¥ – достовірна відмінність показників після лікування у 3-й групі відносно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$).

Таким чином, включення курсу ГЗ до стандартної терапії ХП із ХВГС покращувало результати лікування з відновлення функціонального і структурного стану ПЗ за даними досліджених параметрів. Додавання курсу комбінації гепатотрофних засобів ГЗ і МД достовірно посилило дієвість лікування за динамікою функціональної спроможності ПЗ і відновлення її структури.

Аналіз динаміки параметрів щільності печінки та ПЗ (табл. 4.5) під впливом досліджуваних лікувальних комплексів довів, що включення до ЗПК багатопрофільного гепатотрофного препарату ГЗ призвело до збільшення ефективності лікування за впливом на параметри печінки на 41,6 %, тоді як ЗПК – лише на 5,6 %, а введення комбінації ГЗ і МД посилило дієвість на 57,3 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.5 – Порівняльний аналіз динаміки показників жорсткості печінки та ПЗ пацієнтів з ХП із ХВГС у групах дослідження за лікувальними програмами

Показник жорсткості печінки та ПЗ пацієнтів		Група порівняння		
		1 група (ЗПК) (n=20)	2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)	3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)
Печінка, кПа	1	7,49 ± 0,23	7,76 ± 0,24	7,97 ± 0,31
	2	7,09 ± 0,22*	5,48 ± 0,21*£	5,06 ± 0,12*£¥
ПЗ, кПа	1	6,88 ± 0,19	7,14 ± 0,19	7,35 ± 0,18*£¥
	2	6,50 ± 0,19*	5,58 ± 0,16*£	5,10 ± 0,08*£¥

Примітка 1. 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування.
Примітка 2. Всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких контрольної групи ($p < 0,05$) і співставні між собою у групах порівняння, крім 3 групи ($p > 0,05$)
Примітка 3. * – достовірна відмінність показників у своїй групі після лікування відносно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,001$); £ – достовірна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 1-й групі після лікування ($p < 0,05$); ¥ – достовірна відмінність показників після лікування у 3-й групі відносно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$).

Аналогічні динамічні зміни за впливом на стан ПЗ 1-3 лікувальних програм склали відповідно 5,9 %, 27,9 % і 44,1 % ($p < 0,05$), що констатувало доцільність використання даних гепатотрофних засобів у складі комплексів лікування для ефективної корекції порушень структурного стану ПЗ і печінки пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС.

4.3 Аналіз динаміки загальноклінічних і біохімічних параметрів підшлункової залози пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі хронічного вірусного гепатиту С (пролікованого) під впливом запропонованих лікувальних комплексів

Наступним етапом дослідження було проаналізувати динаміку основних загальноклінічних і біохімічних показників пацієнтів з коморбідністю ХП і ХВГС під впливом ЗПК і диференційованих комплексів із включенням гепатопротекторів різного складу (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Порівняльний аналіз динаміки основних лабораторних (загальноклінічних і біохімічних) параметрів у групах пацієнтів із ХП із ХВГС за різними лікувальними програмами

Лабораторний параметр		Група порівняння		
		1 група (ЗПК) (n=20)	2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)	3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)
1		2	3	4
Еритроцити, $10^{12}/л$	1	$3,79 \pm 0,12$	$3,39 \pm 0,08$	$3,25 \pm 0,10$
	2	$4,20 \pm 0,03^*$	$4,16 \pm 0,08^{*\text{£}}$	$4,41 \pm 0,05^{*\text{£¥}}$
Гемоглобін, г/л	1	$108,29 \pm 1,22$	$102,97 \pm 1,20$	$98,04 \pm 2,13$
	2	$118,59 \pm 1,79^*$	$119,95 \pm 0,46^*$	$128,79 \pm 1,71^{*\text{£¥}}$
Лейкоцити, $10^9/л$	1	$7,66 \pm 0,13$	$7,77 \pm 0,17$	$8,58 \pm 0,19$
	2	$5,98 \pm 0,17^*$	$5,73 \pm 0,19^{*\text{£}}$	$5,89 \pm 0,21^{*\text{£}}$
ШЗЕ, мм/год	1	$14,21 \pm 2,04$	$15,00 \pm 1,17$	$16,99 \pm 1,16$
	2	$9,87 \pm 0,47^*$	$8,39 \pm 0,14^{*\text{£}}$	$7,95 \pm 0,39^{*\text{£¥}}$

Продовження таблиці 4.6

1		2	3	4
Загальний білок, г/л	1	63,35 ± 3,44	64,21 ± 2,10	60,27 ± 1,19
	2	71,33 ± 1,03*	76,29 ± 0,04*£	82,95 ± 0,47*£¥
Білірубін загальний, мкмоль/л	1	22,63 ± 2,40	21,90 ± 1,13	28,94 ± 1,72
	2	18,43 ± 1,16*	16,35 ± 1,33*£	13,59 ± 0,44*£¥
Білірубін непрямий, мкмоль/л	1	18,27 ± 2,16	18,22 ± 1,21	19,87 ± 1,19
	2	10,99 ± 0,20*	9,66 ± 0,30*£	7,79 ± 0,23*£¥
Білірубін прямий, мкмоль/л	1	4,37 ± 0,39	5,00 ± 0,39	4,89 ± 0,26
	2	3,39 ± 0,10*	3,39 ± 0,10*	3,44 ± 0,19*
АлАТ, мкмоль/(мл×год)	1	0,77 ± 0,21	0,83 ± 0,10	0,85 ± 0,13
	2	0,21 ± 0,09*	0,29 ± 0,07*	0,18 ± 0,03*
АсАТ, мкмоль/(мл×год)	1	0,52 ± 0,09	0,65 ± 0,07	0,62 ± 0,04
	2	0,29 ± 0,05*	0,24 ± 0,05*	0,17 ± 0,05*
ЛФ, ммоль/л	1	1,63 ± 0,17	1,63 ± 0,15	1,69 ± 0,10
	2	0,98 ± 0,16*	0,82 ± 0,07*	0,73 ± 0,08*
ГГТ, нмоль/(с×л)	1	1935,0 ± 29,18	1940,0 ± 31,28	1953,9 ± 25,29
	2	1160,3 ± 69,32*	1104,1 ± 27,54*£	945,0 ± 45,35*£¥
С-реактивний протеїн, мг/л	1	12,99 ± 0,30	11,57 ± 0,19	13,79 ± 0,29
	2	7,22 ± 0,27*	6,51 ± 0,29*£	5,28 ± 0,109*£¥
Амілаза крові, мг/год×мл	1	38,21 ± 1,089	37,69 ± 1,22	39,56 ± 1,35
	2	27,59 ± 0,52*	23,31 ± 0,72*£	20,85 ± 0,97*£¥
Діастаза сечі, г/(год×л)	1	178,39 ± 3,49	179,56 ± 4,25	192,09 ± 3,05
	2	156,83 ± 3,44*	146,39 ± 2,56*£	122,55 ± 3,47*£¥

Примітка 1. 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування.
Примітка 2. Всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні відносно таких контрольної групи ($p < 0,05$) і співставні у групах порівняння, крім 3 групи ($p > 0,05$).
Примітка 3. * – достовірна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,001$); £ – вірогідна відмінність показників у групах після лікування відносно таких у 1-й групі після лікування ($p < 0,05$); ¥ – вірогідна відмінність показників після лікування у 3-й групі відносно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$).

Констатовано достовірне зростання вмісту еритроцитів і гемоглобіну під впливом усіх досліджуваних комплексів лікування, однак включення гепатопротекторів достовірно підвищило дієвість ЗПК, що доведено наступними значеннями динаміки показників у 1-3 групах відповідно: рівень

гемоглобіну підвищився відповідно на 21,3 %, 24,3 % і 35,2 %, рівень еритроцитів крові – на 18,3 %, 27,4 % і 35,9 %, причому рівень гемоглобіну достовірно зростав від 1-ї до 3-ї групи у межах від анемії легкого ступеня до практично норми, у той час як у групі ЗПК+ГЗ+МД він зріс найбільш суттєво – від анемії середнього ступеня до норми ($p < 0,05$). Вміст загального білка зріс в усіх групах, і динаміка зростання склала відповідно – 13,6 %, 24,5 % і 38,9 %. За вмістом лейкоцитів крові динаміка зниження була також значимою, зростаючи від 1-ї до 3-ї групи: 26,9 %, 29,5 % і 35,9 %, а за рівнем ШЗЕ ефективність програм із додаванням ГЗ і МД виявилась достовірно значимою, досягши найвищого рівня при сумісному використанні ГЗ і МД у найбільш проблемній групі пацієнтів зі схильністю до підвищеного потягу до алкоголю: зниження ШЗЕ на 37,1 %, 42,3 % і 57,3 % ($p < 0,05$).

Усі програми лікування призвели до достовірного зниження підвищеного до лікування вмісту у сироватці крові С-реактивного протеїну: 65,3 %, 87,3 % і 171,4 % ($p < 0,05$). Отримані результати засвідчили позитивний вплив диференційованої гепатотрофної терапії за запальний синдром із найбільш високим рівнем впливовості поєданого використання гепатопротекторів із різним механізмом дії, які впливали мультитаргетно. Аналогічно більш значимо дієвими виявились програми із включенням ГЗ і поєднання ГЗ і МД щодо корекції підвищеного показника амілази крові до лікування у групах 2-3 стосовно ЗПК: зниження відповідно склало 37,5 %, 78,4 % і 88,7 %.

Було виявлено достовірне зростання динаміки зниження вмісту білірубину у групах 1-3 відповідно на 29,1 %, 33,9 % і 112,5 % за рахунок непрямой його фракції. Зменшення рівнів АЛАТ і АсАТ, а також лужної фосфатази, які до початку терапії були достовірно вищими показників групи контролю ($p < 0,05$) і навіть незначно патологічно зміненими, також було більш значимим у групах із використанням гепатопротекторів стосовно ЗПК: АЛАТ у групах 1-3 відповідно в 1,7; 1,9; і 4,3 раза; АсАТ у групах 1-3 відповідно в 1,9; 2,8; і 3,4 раза; лужної фосфатази – відповідно в 1,7; 2,0 і 2,1 раза ($p < 0,01$). Констатовані результати довели посилення дієвості комплексної терапії із включенням ГЗ, а особливо

поєднання ГЗ і МД у найбільш проблемній групі пацієнтів. Динаміка збільшеного до лікування вмісту ГГТ у 1-3 групах була наступною – в 1,7; 1,8 і 2,1 рази, що довело ефективність усіх запропонованих комплексів лікування коморбідних хворих на ХП у поєднанні із ХВГС із найвищим рівнем успішності терапії у групі ЗПК+ГЗ+МД ($p < 0,05$). Всі отримані у дослідженні результати довели достовірний позитивний вплив включення курсу ГЗ за запропонованою схемою, а особливо комбінації ГЗ і МД на підсилення дії ЗПК на функціональну спроможність печінки і ПЗ при ХП на тлі пролікованого етіотропно ХВГС, на процес малоінтенсивного запалення і параметри білкового обміну.

4.4 Аналіз динаміки вибраних параметрів ліпідного і білкового обміну пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С (пролікованим) під впливом запропонованих лікувальних програм

Було проаналізовано вплив програм лікування з включенням гепатотрофних засобів на показники білкового обміну, а саме на параметри протеїнограми (табл. 4.7). Після проведеного курсу терапії було отримано більш значиму динаміку показників протеїнограми під впливом ЗПК+ГЗ стосовно таких при ЗПК, а також ЗПК+ГЗ+МД стосовно ЗПК+ГЗ, причому було констатовано позитивну динаміку в усіх трьох (1-3) групах пацієнтів із коморбідністю ХП із ХВГС: встановили статистично значимо кращий ефект за зростанням вмісту у крові альбумінів на 8,2 %, 20,8 % і 49,9 % відповідно, зменшенням рівня α_2 -глобулінів на 39,9 %, 44,0 % і 50,4 %, а також γ -глобулінів – на 6,7 %, 15,2 % і 29,9 % ($p < 0,05$).

У ході дослідження було встановлено, що до лікування альбуміново-глобулінове співвідношення у зв'язку з диспротеїнемією було статистично нижчим при поєднаному перебігу ХП і ХВГС відносно такого при ХП – відповідно $0,79 \pm 0,03$ проти $1,10 \pm 0,04$, а також відносно такого у контрольній групі – $1,88 \pm 0,03$ ($p < 0,05$).

Таблиця 4.7 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів протеїнограми пацієнтів з ХП із ХВГС під впливом різних лікувальних комплексів

Параметр протеїнограми		Група порівняння		
		1 група (ЗПК) (n=20)	2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)	3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)
Альбуміни, %	1	48,63 ± 0,51	47,53 ± 0,62	42,40 ± 0,43
	2	53,05 ± 0,35*	58,12 ± 0,31*£	62,45 ± 0,23*£¥
α ₁ -глобуліни, %	1	5,39 ± 0,13	5,40 ± 0,15	5,55 ± 0,10
	2	3,88 ± 0,15*	3,75 ± 0,13*	3,69 ± 0,11*
α ₂ -глобуліни, %	1	12,61 ± 0,34	13,29 ± 0,21	13,79 ± 0,19
	2	10,46 ± 0,26*	10,01 ± 0,16*£	9,17 ± 0,14*£¥
β-глобуліни, %	1	10,59 ± 0,37	11,29 ± 0,28	10,99 ± 0,19
	2	9,67 ± 0,36*	9,57 ± 0,25*	9,30 ± 0,17*
γ-глобуліни, %	1	18,83 ± 0,35	19,23 ± 0,25	19,85 ± 0,21
	2	17,65 ± 0,18*	16,69 ± 0,20*£	15,27 ± 0,21*£¥

Примітка 1. 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування.
Примітка 2. Дсі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких контрольної групи (p<0,05) і співставні у групах порівняння, крім 3 групи (p>0,05)/
Примітка 3. * – достовірна відмінність показників у своїй групі після лікування відносно таких у своїй групі до лікування (p<0,001); £ – достовірна різниця показників у групах після лікування стосовно таких у 1-й групі після лікування (p<0,05); ¥ – достовірна різниця показників після лікування у 3-й групі стосовно таких у 2-й групі після лікування (p<0,05).

Після проведеного лікування стан білкового статусу покращився, про що можна судити за більш значимим збільшенням альбуміно-глобулінового коефіцієнту з $0,75 \pm 0,03$ до $1,06 \pm 0,02$ у групі ЗПК і з $0,74 \pm 0,02$ до $1,19 \pm 0,02$ у групі з додатковим включенням курсу ГЗ (відповідно на 41,3 % у групі ЗПК і на 60,8 % у групі ЗПК+ГЗ) (p<0,05); з $0,72 \pm 0,03$ до $1,39 \pm 0,03$ у групі з додатковим включенням ГЗ+МД (на 93,1 %).

Важливо відмітити, що програма лікування з використанням комбінації гепатотрофних засобів ГЗ і МД у більш проблемній хворих із підвищеним

потягом до алкоголю за CAGE була значно ефективнішою ($p < 0,05$).

Важливим етапом дослідження було обґрунтування доцільності додаткового включення гепатопротекторів у комплексній терапії пацієнтів з коморбідним перебігом ХП і ХВГС щодо впливу їх на інші параметри білкового метаболізму – СМП, ЦП, трансферину і феритину. У таблиці 4.8 подано порівняльний аналіз динаміки даних параметрів під впливом застосування досліджуваних лікувальних програм у 1-3 групах пацієнтів з коморбідним перебігом ХП і ХВГС.

Таблиця 4.8 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів білкового обміну хворих на ХП із ХВГС під впливом різних лікувальних комплексів

Параметр білкового обміну		Група порівняння		
		1 група (ЗПК) (n=20)	2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)	3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)
ЦП, мг/л	1	342,71 ± 9,46	345,55 ± 8,97	339,73 ± 7,42
	2	298,07 ± 3,38*	275,74 ± 9,29*£	245,61 ± 9,55*£¥
СМП ₂₅₄ , ум. од.	1	567,41 ± 18,27	575,48 ± 17,24	585,81 ± 17,11
	2	382,81 ± 10,45*	362,23 ± 9,21*£	334,12 ± 7,73*£¥
СМП ₂₈₀ , ум. од.	1	276,25 ± 7,86	285,66 ± 8,91	285,31 ± 7,99
	2	191,84 ± 7,13*	169,21 ± 7,25*£	147,53 ± 1,24*£¥
Трансферин, мг/дл	1	339,75 ± 6,18	332,16 ± 5,35	362,85 ± 6,94
	2	302,25 ± 4,14*	281,79 ± 5,81*£	277,11 ± 3,34*£¥
Феритин, нг/мл	1	52,13 ± 3,21	49,66 ± 2,11	39,35 ± 2,35
	2	61,28 ± 1,21*	62,15 ± 0,96*£	75,19 ± 1,65*£¥

Примітка 1. 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування
Примітка 2. Всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні відносно показників контрольної групи ($p < 0,05$) і співставні у групах порівняння, крім 3 групи ($p > 0,05$).
Примітка 3. * – достовірність різниць показників у своїй групі після лікування відносно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,001$); £ – достовірність різниць показників у групах після лікування відносно таких у 1-й групі після лікування ($p < 0,05$); ¥ – достовірність різниць показників після лікування у 3-й групі відносно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$).

Встановлено позитивну динаміку даних показників в усіх трьох групах пацієнтів, проте у групі з додатковим включенням курсу ГЗ, а особливо у групі із включенням комбінації ГЗ і МД лікувальний ефект щодо корекції СМП і ЦП, які також є маркерами ендотоксикозу і запального синдрому, був вагомішим такого у групі ЗПК: вміст СМП₂₅₄ знизився відповідно на 48,4 %, 59,2 % і 71,9 %, вміст СМП₂₈₀ – на 43,8 %, 68,5 % і 94,5 %. Це довело наявність статистично значимого коригувального ефекту додаткової гепатотрофної терапії шляхом елімінації білкових структур, які є ендотоксинами. Також відбулось достовірно більш значиме зниження вмісту ЦП – на 14,6 %, 25,4 % і 38,2 % ($p < 0,05$), що можна пояснити деякою активацією торпідного запалення, яке виконує захисну антиоксидантну дію шляхом збільшення продукції ЦП, який є неферментним мідьвмісним антиоксидантом.

Вище було констатовано, що при коморбідності ХП і ХВГС більш низький вміст гемоглобіну супроводжувався підвищенням вмісту трансферину на 9,34 % і зниженням – феритину на 28,21 %, що довело поглиблення гіпоксії та анемії при поєднаному перебігу ХП і ХВГС. Під впливом усіх запропонованих лікувальних програм відбулось покращення стану трансферину і феритину у бік елімінації гіпоксії та анемії, а також активації цих відомих неферментних антиоксидантів: відбулось зменшення вмісту трансферину в 1-3 групах відповідно на 12,6 %, 17,7 % і 30,7 %, а також підвищення вмісту феритину відповідно на 17,3 %, 24,0 % і 92,3 % ($p < 0,05$). Отже, можна зробити висновок про вищу активність ЗПК+ГЗ щодо ЗПК і ЗПК+ГЗ+МД щодо ЗПК+ГЗ на білковий трофологічний статус, зменшення гіпоксії та анемії, зниження ендотоксикозу і активацію білкових неферментних чинників антиоксидантного захисту.

У ході дослідження проаналізували також вплив запропонованих лікувальних комплексів на вибрані антропометричні параметри (табл. 4.9).

Зроблено висновок, що за такий короткий термін лікування, як три місяці, ЗПК не був достатньо ефективним, хоча в усіх трьох групах з різними

терапевтичними комплексами встановили наявність позитивної динаміки щодо аналізованих антропометричних параметрів ($p < 0,05$).

Таблиця 4.9 – Порівняльний аналіз динаміки вибраних антропометричних індексів хворих на ХП із ХВГС під впливом запропонованих лікувальних програм

Антропометричний індекс		Група порівняння		
		1 група (ЗПК) (n=20)	2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)	3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)
ІМТ, кг/м ²	1	29,55 ± 0,51	29,73 ± 0,47	29,89 ± 0,31
	2	27,02 ± 0,51*	25,69 ± 0,25*£	25,09 ± 0,22*£¥
ШЖСТ, мм	1	23,45 ± 0,37	23,73 ± 0,34	23,39 ± 0,25
	2	23,37 ± 0,41*	22,38 ± 0,31*£	19,51 ± 0,28*£¥
ОМП, см	1	27,09 ± 0,23*	26,79 ± 0,21*	27,23 ± 0,20*
	2	29,87 ± 0,30**£	31,07 ± 0,29*£	32,15 ± 0,38*£¥
ОТ, см	1	90,22 ± 1,65	87,00 ± 1,52	90,49 ± 1,70
	2	87,19 ± 0,65**	84,12 ± 0,53*£	81,70 ± 1,01*£¥

Примітка 1. 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування.
Примітка 2. Всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні відносно такої контрольної групи ($p < 0,05$) і співставні у групах порівняння.
Примітка 3. * – достовірність різниць показників у своїй групі після лікування відносно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,001$); £ – достовірність різниць показників у групах після лікування відносно таких у 1-й групі після лікування ($p < 0,05$); ¥ – достовірність різниць показників після лікування у 3-й групі відносно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,05$).

Включення до ЗПК гепатотрофного засобу ГЗ забезпечило статистично значимо кращий ефект щодо впливу на ІМТ (зменшення на 15,8 % проти 9,6 %), а підсилення додатковим МД призвело до зменшення ІМТ на 18,9 % проти 15,8% у групі із одним лише ГЗ. ОМП збільшився під впливом 1-3 програм відповідно на 10,2 %, 15,6 % і 18,7 % ($p < 0,05$), що засвідчило дієвість курсу лікування із включенням комбінації ГЗ і МД щодо оптимізації жирового обміну і соматичного пулу білка проти медикаментозної програми ЗПК+ГЗ. ОТ

також достовірно зменшився на 11,2 % у групі пацієнтів із комбінацією гепатотрофних засобів проти лише на 4,5 % у групах ЗПК і ЗПК+ГЗ (дієвість цих програм щодо даного параметру виявилася співставною). Результати дослідження довели доцільність використання запропонованих програм із диференційованим застосуванням гепатопротекторів ГЗ і МД задля корекції жирового і білкового обмінів.

За результатами дослідження, пацієнти із коморбідністю ХП і ХВГС, пролікованого етіотропно, мали схильність до накопичення жирової тканини, збіднення соматичного пулу білка, що потребує урахування при формуванні лікувальних комплексів і заохочує до поглибленого вивчення динаміки показників ліпідограми під впливом запропонованих програм із диференційованим включенням гепатотрофних засобів (табл. 4.10).

Отримані результати довели ефективність застосування гепатотрофних засобів для підсилення ефективності ЗПК за впливом на параметри ліпідограми. Доведено, що включення до ЗПК курсу комбінованої гепатопротекції ГЗ і МД сприяло достовірному покращенню ефективності ЗПК із зниженням ЗХС на 21,8 %, 14,1 % і 44,4 % у відповідних групах, ТГ – на 47,7 %, 91,9 % і 99,3 %, ЛПНГ – на 24,8 %, 43,5 % і 49,9 %, коефіцієнту атерогенності – на 28,3 %, 45,5 % і 82,1 %, підвищення ЛПВГ – на 20,1 %, 25,3 % і 41,3 % стосовно ефективності ЗПК. Важливо відмітити, що ГЗ був більш ефективним за зниженням вмісту ТГ і ЛПНГ, а комбінація ГЗ і МД сприяла покращенню усіх параметрів ліпідограми більше, ніж ЗПК із додатковим використанням ГЗ. Ефективність застосування ГЗ на додачу до ЗПК була вищою за таку ЗПК за коефіцієнтом атерогенності на 17,6 %, а додаткове включення комбінації гепатопротекторів збільшило ефективність протокової терапії за корекцією даного показника на 36,6 %. Отже, застосування метадоксину є надзвичайно впливовим на корекцію жирового обміну у бік зниження агресії атеросклерозу і підвищення захисної фракції ЛПВГ.

Таблиця 4.10 – Динаміка показників ліпідограми пацієнтів з поєднанням ХП і ХВГС під впливом різних програм лікування

Показник ліпідограми		Група порівняння		
		1 група (ЗПК) (n=20)	2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)	3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)
ЗХС, ммоль/л	1	5,74 ± 0,15	5,65 ± 0,07	5,87 ± 0,11
	2	4,66 ± 0,04*	4,95 ± 0,07*£	4,11 ± 0,08*£¥
ТГ, ммоль/л	1	2,57 ± 0,10	2,85 ± 0,18	2,92 ± 0,15
	2	1,75 ± 0,17*	1,39 ± 0,08*£	1,31 ± 0,05*£
ЛПВГ, ммоль/л	1	1,07 ± 0,04	1,11 ± 0,03	1,12 ± 0,05
	2	1,24 ± 0,02*	1,30 ± 0,06*£	1,39 ± 0,04*£
ЛПНГ, ммоль/л	1	3,59 ± 0,07	3,69 ± 0,06	3,89 ± 0,05
	2	2,80 ± 0,06*	2,73 ± 0,04*£	2,46 ± 0,03*£¥
ЛПДНГ, ммоль/л	1	1,17 ± 0,03	1,19 ± 0,04	1,25 ± 0,04
	2	0,62 ± 0,04*	0,46 ± 0,05*£	0,38 ± 0,05*£¥
Коефіцієнт атерогенності, од.	1	4,64 ± 0,23	4,63 ± 0,17	4,66 ± 0,15
	2	3,63 ± 0,16*	3,17 ± 0,15*£	2,56 ± 0,21*£¥

Примітка 1. 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування.
Примітка 2. Всі показники у групах до лікування відмінні відносно такої контрольної групи (p<0,05) і співставні у групах порівняння.
Примітка 3. * – достовірність різниць показників у своїй групі після лікування відносно такої у своїй групі до лікування (p<0,001); £ – достовірність різниць показників у групах після лікування відносно показників у 1-й групі після лікування (p<0,05); ¥ – достовірна відмінність показників після лікування у 3-й групі відносно показників у 2-й групі після лікування (p<0,05).

4.5 Аналіз динаміки параметрів мінерального і вітамінного статусу пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С (пролікованим) під впливом запропонованих лікувальних програм

Наведені вище результати аналізу мінерального і вітамінного статусу пацієнтів із поєднаним перебігом ХП із ХВГС показав достовірно нижчий вміст параметрів мінералів і вітамінів у сироватці крові стосовно такої групи контролю і групи із ізольованим ХП із наближенням до нижньої межі норми,

що довело статистично достовірний ($p < 0,05$, крім вмістів фосфору і міді) тренд до збіднення організму необхідними мікро- і мікроелементами, особливо при коморбідності. Констатували також збіднення при коморбідності ХП і ХВГС вітамінами, які є неферментними антиоксидантами, а також важливими енерготропними і метаболічними чинниками у хворих на ХП на тлі печінкових змін при ХВГС. Тому вважали за доцільне проаналізувати вплив запропонованих методик лікування із додатковим включенням гепатотрофних засобів ГЗ і МД на параметри мінерального і вітамінного статусу досліджуваних хворих (табл. 4.11).

Аналіз параметрів вмісту мінералів у сироватці крові пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ХВГС констатував достовірно вищий рівень ефективності включення ГЗ до ЗПК стосовно протокольного лікування, а також особливо вищий рівень дієвості включення комбінації ГЗ і МД стосовно ЗПК і ЗПК із ГЗ: відбулось підвищення вмісту заліза в 1-3 групах після лікування відповідно на 11,2 %, 15,4 % і 50,6 %, кальцію – на 10,5 %, 8,9 % і 19,1 %, магнію – на 33,7%, 38,6 % і 74,3 %, міді – на 7,3 %, 12,5 %, 19,1 %, цинку – відповідно на 11,8 %, 15,4 % і 39,7 % ($p < 0,05$). У більшості випадків позитивна достовірна динаміка відбувалась у межах коридору норми, однак щодо вмісту заліза, кальцію, магнію і цинку у 3-й групі пацієнтів із значенням CAGE вище 2, яка є більш проблемною, як було доведено вище, доведено достовірну нормалізацію даних параметрів, що дозволяє доказово рекомендувати комбінацію ГЗ і МД для корекції показників порушеного мінерального статусу пацієнтів із ХП на тлі ХВГС.

Було також виявлено позитивну динаміку щодо вітамінів, які є важливими неферментними антиоксидантами (підвищення вмісту аскорбінової кислоти в 1,8 раза, 2,1 раза і 2,6 раза, токоферолу – на 45,7 %, 43,5 % і 52,8 %, провітаміну А – на 61,2 %, 61,8 % і 75,1 % ($p < 0,05$). Також відбулось достовірно більш значиме підвищення вмісту 25-ОН вітамін D (кальцитріолу) – на 24,2 %, 73,7 % і в 2,7 раза стосовно параметрів до лікування.

Таблиця 4.11 – Порівняльний аналіз динаміки параметрів мінерального і вітамінного статусу при ХП із ХВГС під впливом запропонованих програм із диференційованим включенням гепатотрофних засобів

Показник мінерального і вітамінного статусу	ГК (n=25)	Група порівняння					
		1 група (ЗПК) (n=20)		2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)		3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)	
		1	2	1	2	1	2
Залізо, мкмоль/л	24,59 ± 0,57	18,57 ± 0,57	20,65 ± 0,47*	18,27 ± 0,43	21,09 ± 0,32*£	16,08 ± 0,54	24,21 ± 0,57*£¥
Калій, ммоль/л	5,15 ± 0,11	4,06 ± 0,08	4,98 ± 0,07*	4,08 ± 0,09	5,12 ± 0,07*£	3,69 ± 0,09	5,27 ± 0,10*£¥
Кальцій, ммоль/л	2,35 ± 0,11	2,09 ± 0,05	2,31 ± 0,03*	2,13 ± 0,04	2,32 ± 0,06*£	1,98 ± 0,03	2,37 ± 0,06*£
Фосфор, ммоль/л	1,37 ± 0,13	0,94 ± 0,05	1,28 ± 0,07*	0,92 ± 0,12*	1,39 ± 0,07*£	0,90 ± 0,04	1,42 ± 0,04*£¥
Магній, ммоль/л	0,98 ± 0,03	0,89 ± 0,04	1,19 ± 0,05*	0,88 ± 0,02	1,22 ± 0,04*£	0,74 ± 0,01	1,29 ± 0,03*£¥
Мідь, мкмоль/л	13,76 ± 0,48	12,24 ± 0,26	13,13 ± 0,41*	12,05 ± 0,29	13,56 ± 0,18*£	11,98 ± 0,61	14,27 ± 0,45*£¥
Цинк, мкмоль/л	10,42 ± 0,10	8,93 ± 0,35	9,98 ± 0,31*	8,88 ± 0,41	10,25 ± 0,23*£	8,21 ± 0,41	11,39 ± 0,20*£¥
Токоферол, мкмоль/л	113,04 ± 0,24	48,99 ± 4,08	58,33 ± 0,48*	47,04 ± 0,72	62,64 ± 0,96*£	38,95 ± 3,28	78,35 ± 0,29*£¥
Ретинол, мкмоль/л	1,61 ± 0,01	0,64 ± 0,04	1,59 ± 0,02*	0,68 ± 0,02	1,69 ± 0,03*£	0,59 ± 0,03	1,75 ± 0,02*£¥
25-ОН вітамін D, нмоль/л	52,48 ± 0,26	36,18 ± 2,11	44,94 ± 1,76*	28,32 ± 3,07	49,29 ± 1,22*£	20,31 ± 3,01	54,40 ± 0,30*£¥
Аскорбінова кислота, мг/л	10,23 ± 0,21	5,25 ± 0,14	7,68 ± 0,21*	5,09 ± 0,17	8,89 ± 0,28*£	4,23 ± 0,15	10,54 ± 0,18*£¥

Примітка 1. ГК – група контролю; 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування
Примітка 2. Всі показники у групах до лікування відмінні відносно таких контрольної групи (p<0,05) і співставні між собою у групах порівняння
Примітка 3. * – достовірність різниць показників своєї групи після лікування в відносно таких у своїй групі до лікування (p<0,05); £ – достовірність різниць показників у групах після лікування відносно таких 1-ї групи після лікування (p<0,05); ¥ – достовірність різниць показників після лікування у 3-й групі відносно таких 2-ї групи після лікування (p<0,05).

Ефективність комбінації ГЗ і МД щодо динаміки кальцитріолу була удвічі вищою, ніж програми із включенням лише ГЗ, а також у 2,5 раза вищою, ніж ЗПК. Отже, отримані дані довели високу ефективність введення гепатотрофної терапії до ЗПК відновного лікування коморбідних хворих на ХП із ХВГС щодо корекції порушеного мінерального і вітамінного статусу.

4.6 Порівняльний аналіз впливу на імунний статус пацієнтів включення диференційованої гепатотрофної терапії до комплексного відновного лікування хронічного панкреатитом у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С

Клітинні та гуморальні параметри імунного статусу свідчать про стан вісцеральної складової білкового обміну в організмі людини, а також про його здатність до адаптації до різних пошкоджувальних факторів, зокрема запального, гіпоксичного, токсичного та інших, що мають місце при ХП у коморбідності із ХВГС навіть після проведеного етіотропного лікування. Це визначило актуальність проведення аналізу цих параметрів у ході дослідження запропонованих терапевтичних комплексів. У таблицях 4.12 і 4.13 наведені параметри клітинної та гуморальної ланок імунограми досліджуваних хворих.

Встановлено достовірну дієвість лікування у 1-3 групах пацієнтів із ХП на тлі ХВГС за впливом на параметри кластерів імунних клітин, однак при додатковому призначенні ГЗ отримали більш високу динаміку стосовно таких у групі ЗПК, а при використанні комбінації ГЗ і МД – ще кращі результати у динаміці наступних параметрів: підвищення загальної популяції Т-лімфоцитів на 5,2 %, 22,9 % і 57,7 % у 1-3 групах відповідно; НК-клітин – на 13,1 %, 23,0 % і 39,4 %; Т-хелперів – на 10,7 %, 22,8 % і 36,3 %; Т-супресорів – на 26,0 %, 38,9 % і 45,3 %; зменшення кількості В-лімфоцитів – на 10,4 %, 18,9 % і 35,6 %. Також було досягнуто підвищення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) – на 11,5 %, 17,7 % і 45,7 % відповідно із його нормалізацією в усіх групах, причому у групі, де використовували комбінацію гепатотрофних засобів, показник

динамічно збільшився від рівня Т-лімфоцитопенії ($CD4/CD8 < 1,7$) до нормального значення.

Таблиця 4.12 – Порівняльний аналіз динаміки показників клітинної ланки імунограми хворих на ХП із ХВГС під впливом запропонованих програм із диференційованим включенням гепатотрофних засобів

Показник клітинної ланки імунограми	Група хворих на ХП із ХВГС					
	1 група (ЗПК) (n=20)		2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)		3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)	
	1	2	1	2	1	2
CD3, %	46,46 ± 0,41	48,89 ± 0,36*	44,84 ± 0,98	55,12 ± 0,26*£	40,21 ± 0,69	63,40 ± 0,74*£¥
CD72, %	20,91 ± 0,35	18,94 ± 0,29*	21,36 ± 0,41	17,96 ± 0,17*£	22,85 ± 0,27	16,85 ± 0,19*£¥
CD16, %	9,67 ± 0,19	10,94 ± 0,18*	9,56 ± 0,21	11,76 ± 0,22*£	9,65 ± 0,30	13,45 ± 0,26*£¥
CD4, %	31,70 ± 0,51	35,09 ± 0,55*	30,92 ± 0,68	37,96 ± 0,56*£	30,70 ± 0,64	41,85 ± 0,45*£¥
CD8, %	13,73 ± 0,31	17,30 ± 0,34*	13,28 ± 0,33	18,44 ± 0,12*£	13,80 ± 0,31	20,05 ± 0,26*£¥
CD4/CD8	1,83 ± 0,05	2,04 ± 0,04*	1,75 ± 0,06	2,06 ± 0,03*£	1,64 ± 0,07	2,39 ± 0,04*£¥

Примітка 1. 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування.
Примітка 2. Всі показники у групах до лікування відмінні стосовно такої групи контролю ($p < 0,05$) і співставні у групах порівняння.
Примітка 3. * – достовірність різниць показників своєї групи після лікування відносно такої своєї групи до лікування ($p < 0,001$); £ – достовірність різниць показників у групах після лікування відносно такої 1-ї групи після лікування ($p < 0,001$); ¥ – достовірність різниць показників після лікування у 3-й групі відносно такої 2-ї групи після лікування ($p < 0,001$).

Зменшення вмісту В-лімфоцитів під впливом лікування у всіх трьох групах супроводжувалось також зниженням активації гуморальних факторів (табл. 4.13) у 1-3 групах відповідно: зменшення вмісту Ig G у сироватці крові – на 8,7 %, 15,5 % і 19,2 %; Ig A – на 21,8 %, 70,2 % і 88,5 %; Ig M – на 24,0 %, 55,5 % і 84,9 %, а також значне зниження вмісту ЦІК – на 38,6 %, в 1,9 раза і 2,9 раза ($p < 0,001$).

Таблиця 4.13 – Порівняльний аналіз динаміки показників гуморальної ланки імунограми хворих на ХП із ХВГС під впливом досліджуваних програм

Показник гуморальної ланки імунограми	Група хворих на ХП					
	1 група (ЗПК) (n=20)		2 група (ЗПК+ГЗ) (n=25)		3 група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)	
	1	2	1	2	1	2
Ig G, г/л	12,46 ± 0,17	11,46 ± 0,16*	12,68 ± 0,17	10,98 ± 0,11*£	12,21 ± 0,21	10,24 ± 0,22*£¥
Ig A, г/л	2,91 ± 0,08	2,39 ± 0,06*	3,03 ± 0,09	1,78 ± 0,04*£	2,96 ± 0,11	1,57 ± 0,03*£¥
Ig M, г/л	2,58 ± 0,07	2,08 ± 0,05*	2,69 ± 0,09	1,73 ± 0,02*£	2,81 ± 0,10	1,52 ± 0,04*£¥
ЦК, ум. од.	229,73 ± 8,10	166,30 ± 4,85*	243,40 ± 9,82	111,12 ± 4,55*£	231,45 ± 9,34	79,90 ± 3,87*£¥
C _{H50} , гем. од	160,39 ± 2,41	185,03 ± 2,82*	153,16 ± 3,28	221,20 ± 3,41*£	155,65 ± 3,86	257,75 ± 5,59*£¥

Примітка 1. 1 – показники до лікування; 2 – показники після лікування.
Примітка 2. Всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких групи контролю (p<0,05) і співставні у групах порівняння.
Примітка 3. * – достовірність різниць показників у своїй групі після лікування відносно таких у своїй групі до лікування (p<0,01); £ – достовірність різниць показників у групах після лікування відносно таких у 1-й групі після лікування (p<0,001); ¥ – достовірність різниць показників після лікування у 3-й групі відносно таких у 2-й групі після лікування (p<0,001).

Це довело дієвість використання гепатотрофного засобу ГЗ і комбінації ГЗ і МД у найбільш проблемній групі пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС для нормалізації гуморальної ланки імунної системи, а також для зниження рівня ендотоксикозу за вмістом ЦК.

Також відбулась суттєва активація неспецифічного захисту за вмістом C_{H50}, гем. Од (система комплементу): підвищення C_{H50} у 1-3 групах – на 15,6 %, 44,4 % і 64,7 % (p<0,001). Це довело активуючий ефект використання гепатотрофних засобів ГЗ і МД щодо білкових чинників антиоксидантної захисної системи компліменту, який є також показником білкового обміну.

Таким чином, можна стверджувати про позитивний імунокоригувальний ефект усіх трьох програм комплексного лікування із

достовірно вищим рівнем його при додатковому включенні ГЗ і особливо комбінації ГЗ і МД в комплексній терапії хворих на ХП на тлі пролікованого етіотропно ХВГС. Досягнуті результати корекції клітинного і гуморального імунітету як складової частини трофологічного нутритивного статусу дозволяють стверджувати про доцільність включення запропонованих програм з метою усунення трофологічних та інших розладів у хворих на ХП у поєднанні із ХВГС.

4.7 Аналіз динаміки морфологічних змін слизової оболонки органів гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С під впливом запропонованих терапевтичних комплексів

Проаналізовано стан СО органів ГДЗ після проведеного лікування у групах порівняння за запропонованими терапевтичними комплексами. При застосуванні засобів ЗПК протягом одного місяця морфологічне дослідження встановило часткове відновлення структури СО шлунка і дванадцятипалої кишки.

Так, у СО антрального типу візуалізується помірне зниження запальної інфільтрації, що супроводжується зниженням кількості лімфогістіоцитів, зменшуються прояви периваскулярного набряку (рис. 4.2). Просвіти судин мікроциркуляторного русла строми стають малокровними, зменшується кількість екстравазатів. Щільність запального інфільтрату розцінюється як слабка (1+). Значно зменшується вміст нейтрофільних лейкоцитів, він становить (1+). В даному випадку цінність системи OLGA полягає у можливості встановити ступінь гастриту через ступінь запалення (ступінь лімфоплазмочитарної інфільтрації) та ступінь активності (ступінь нейтрофільної інфільтрації). Виявлені нами показники свідчать про зменшення/зниження фази загострення.

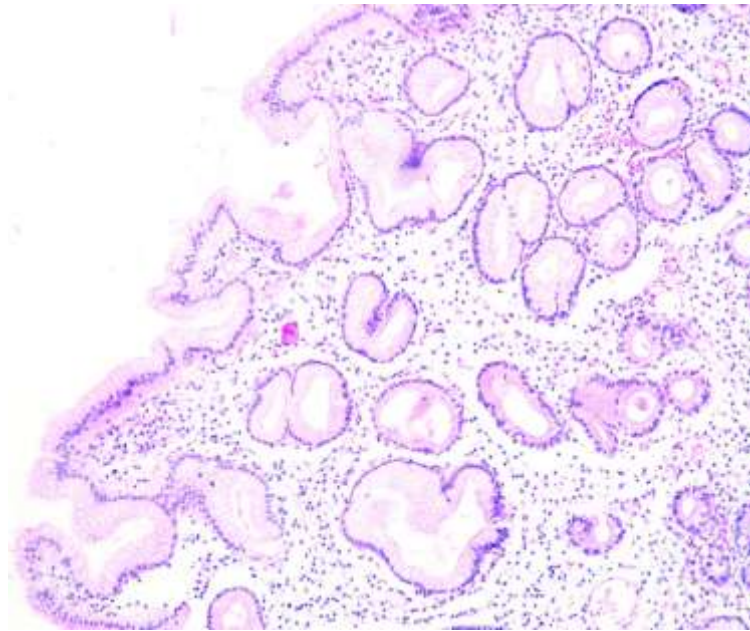


Рисунок 4.2 – СО антрального типу при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК.
Різко знижена запальна інфільтрація. Помірна атрофія залоз. Забарвлення
гематоксиліном та еозином $\times 200$

Прояви метаплазії залишаються вираженими та сталими (1+). Структура залоз СО мінімально змінювалась за впливу лікувальних середників, тому прояви слабкої дисплазії залишались видимими (1+) (рис. 4.3). Поряд із цим виражене стоншення міжзалозистої стромы візуально відображало збільшення насичення залозистих структур у СО. Присутність *Helicobacter pylori* у незначній кількості в поверхневому шарі СО також підтверджується гістохімічним методом (рис. 4.4), вона є незначною і позитивною (1+).

У СО фундального типу також зменшувались прояви лімфогістіоцитарної інфільтрації (1+) і кількості лейкоцитарної інфільтрації (1+) (рис. 4.5). Практично не змінилась структура поверхневого епітелію за впливу лікувальних засобів ЗПК. Проте зменшення кількості клітин Панета (метаплазія (1+)) свідчить про дієвість застосування корекції і відображається у стадії процесу. Прояви атрофії залишаються сталими (2+), просвіти залоз розширені, епітеліоцити із проявами інтраепітеліальної неоплазії не візуалізуються (0).

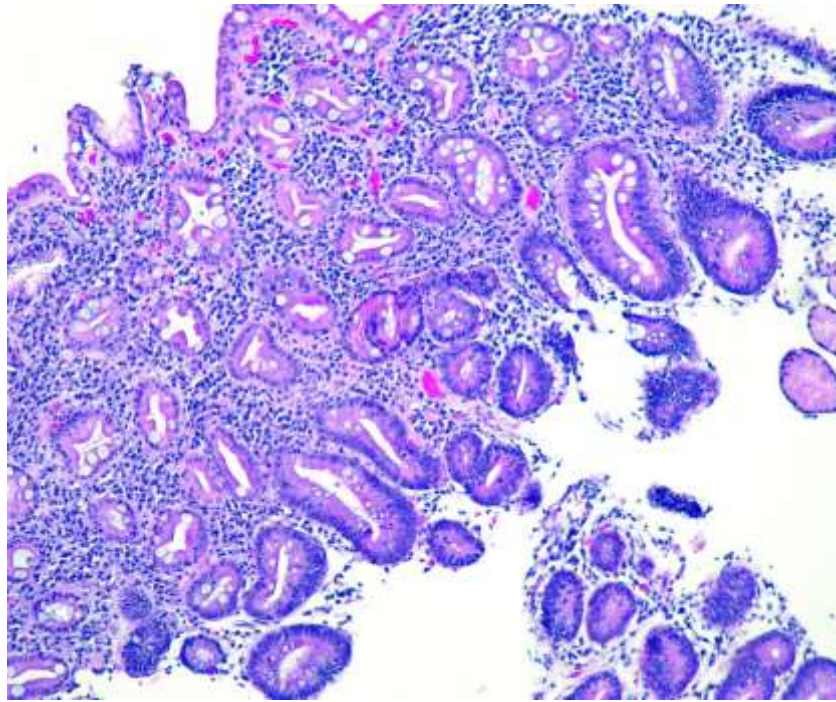


Рисунок 4.3 – СО антрального типу при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК. Вогнищева слабка дисплазія епітелію залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином $\times 200$

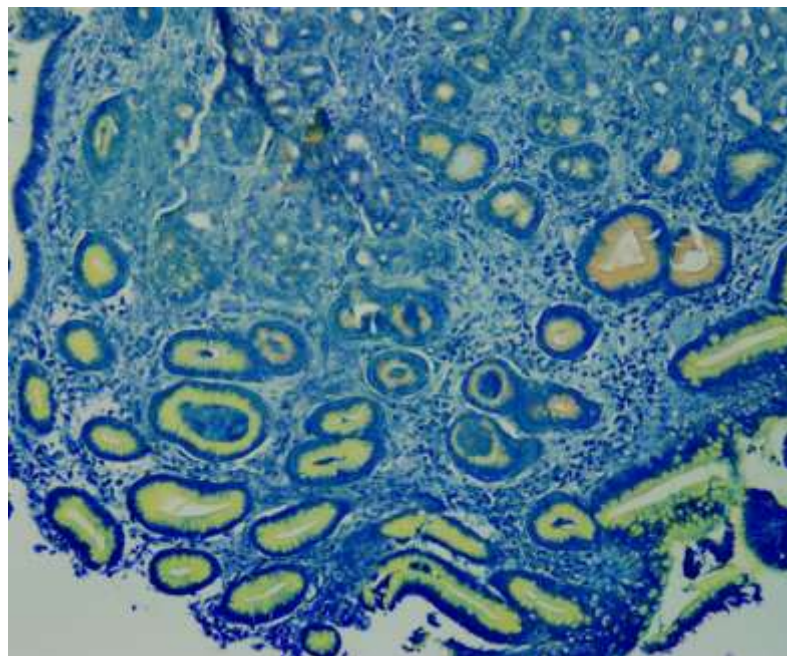


Рисунок 4.4 – СО шлунка антрального типу при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК. Наявність *Helicobacter pylori* в поверхневому шарі СО мінімальна (1+). Забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім. $\times 200$

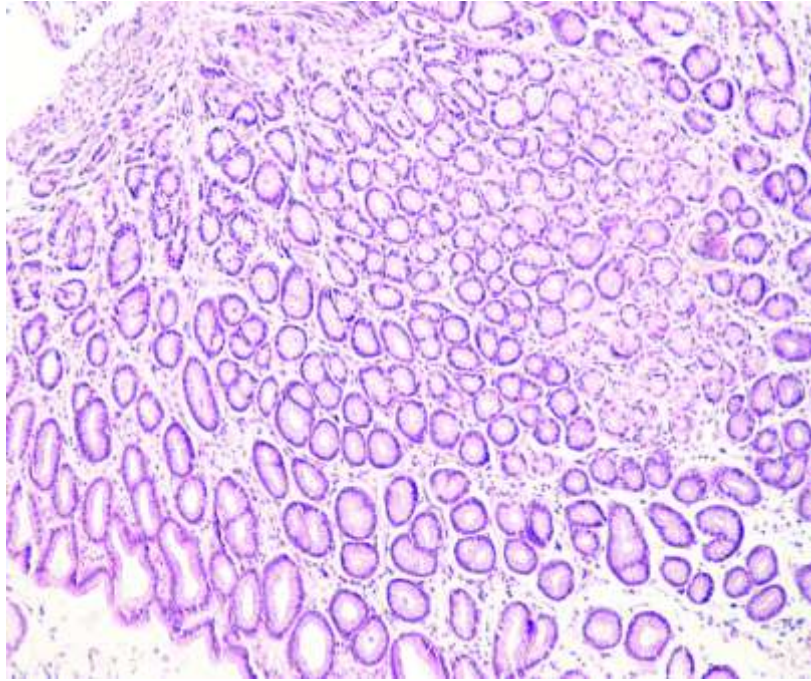


Рисунок 4.5 – СО фундального типу при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК. Незначна лімфогістіоцитарна інфільтрація стромы. Забарвлення гематоксиліном та еозином $\times 200$

Зменшення запальної інфільтрації стромы покращує трофіку тканини, особливо в ділянках базальних мембран, що зменшує гіпоксичний вплив на функціонування та регенерацію епітеліоцитів залоз. Наявність *Helicobacter pylori* мінімальна (рис. 4.6).

Встановлено ефективність запропонованого комплексу терапії з включенням комбінації гепатотрофних засобів ГЗ і МД на морфологічні параметри дослідження біоптатів слизової СО шлунка і дванадцятипалої кишки у динаміці проведеного лікування пацієнтів із ХП на тлі ХВГС. Було встановлено виражене відновлення структурних компонентів СО. Так, у ділянках антрального типу візуалізується виражене зниження запальної інфільтрації, що проявляється як покращенням стану судинної стінки мікроциркуляторного русла, так і різким зменшенням клітинної інфільтрації. Просвіти судин стромы практично не візуалізуються, периваскулярний набряк слабкий або відсутній. Щільність запального інфільтрату розцінюється як слабка (1+) або мінімальна.

Значно зменшується вміст нейтрофільних лейкоцитів і становить (1+) або мінімальний. Такі прояви свідчать про мінімальну запальну реакцію (рис. 4.7).

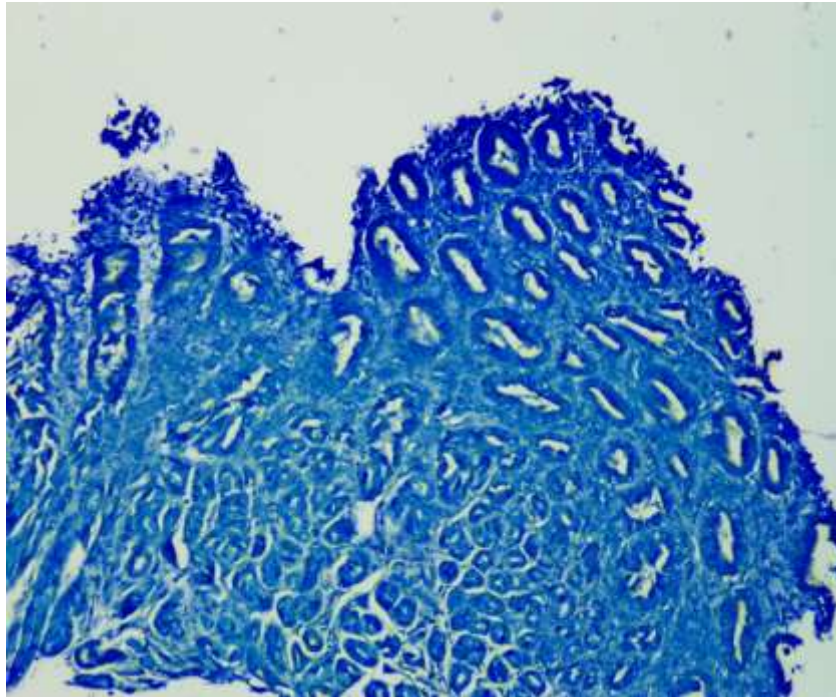


Рисунок 4.6 – СО фундального типу при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК. Наявність *Helicobacter pylori* в поверхневому шарі слизової оболонки мінімальна. Забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім. $\times 200$

Метаплазія проявляється дещо меншою мірою, проте залишається наявною, про що свідчить помірний кількість бокаловидних клітин (1+). Прояви метаплазії залишаються вираженими та сталими (1+) і спостерігаються у поверхневому епітелії. Розміри залоз СО не зменшувались, проте наявність дисплазії (інтраепітеліальної неоплазії) не візуалізувалась (рис. 4.7, 4.8). Присутність *Helicobacter pylori* у поверхневому шарі слизової оболонки не підтверджувалась (рис. 4.9) і є негативною (0).

У СО дна шлунка візуалізувались поодинокі ділянки лімфогістіоцитарної інфільтрації та відсутність лейкоцитарної інфільтрації в стромі та навколо залоз. Такі морфологічні прояви можна розцінювати як щільність запального інфільтрату слабка або відсутня ((1+), (0)). В поверхневому епітелії візуалізуються ділянки гіперплазії клітин без проявів цитологічної атипії.

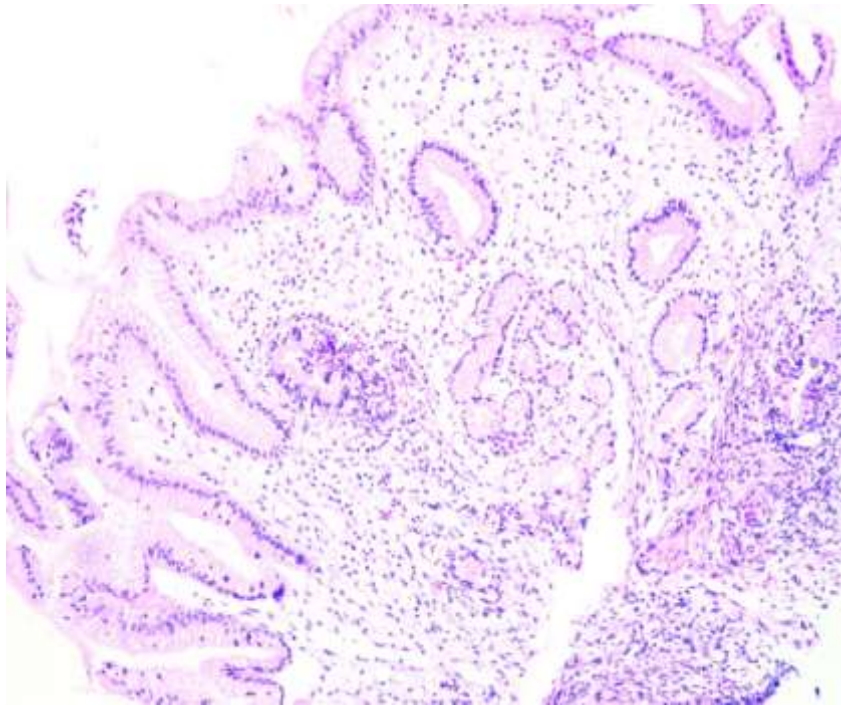


Рисунок 4.7 – Фрагмент СО шлунка при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК+ГЗ+МД. Метаплазія поверхневого епітелію. Вогнищева атрофія залоз. Епітелій залоз без ознак дисплазії. Незначна запальна інфільтрація стромі. Забарвлення гематоксилином та еозином.×200

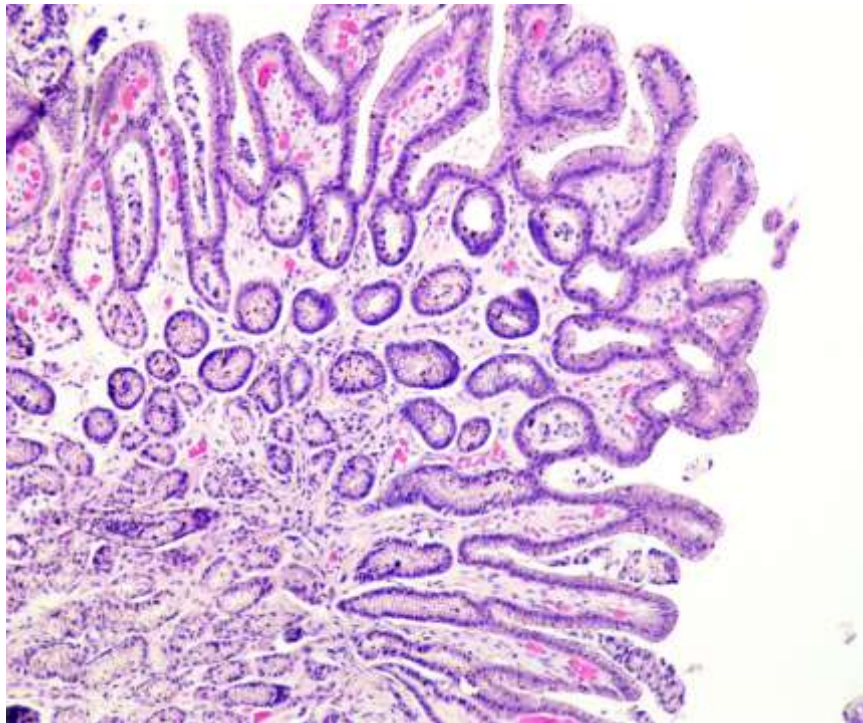


Рисунок 4.8 – Фрагмент СО шлунка при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК+ГЗ+МД. Метаплазія поверхневого епітелію. Вогнищева гіперплазія епітелію залоз без проявів дисплазії. Забарвлення гематоксилином та еозином.×200

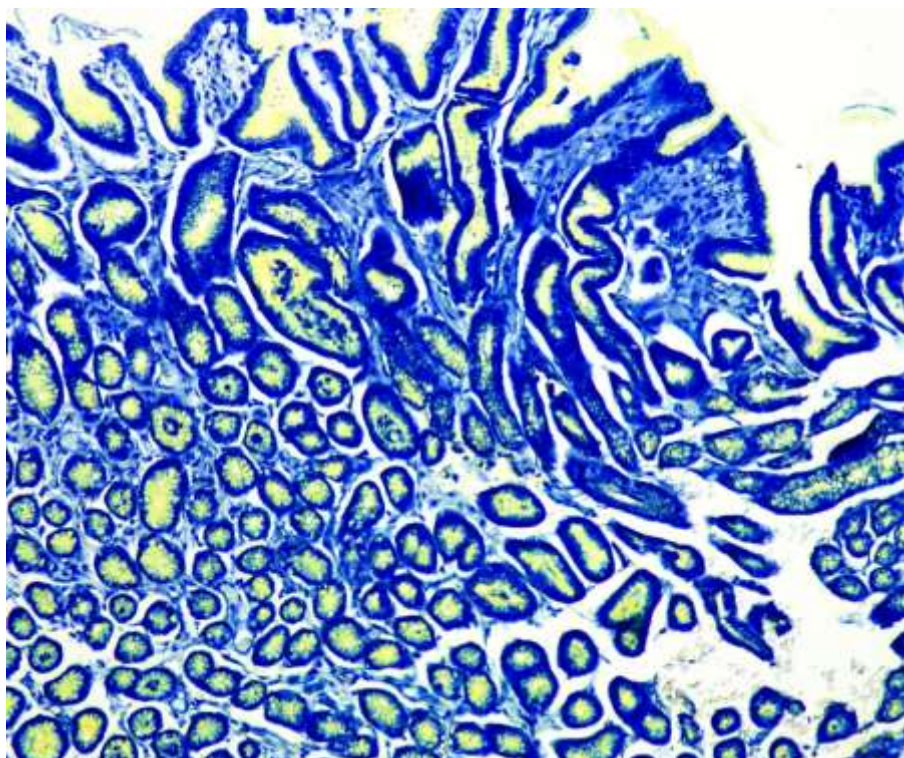


Рисунок 4.9 –Фрагмент СО шлунка антрального типу при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК+ГЗ+МД. Відсутність *Helicobacter pylori* (0). Забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім.× 200

Просвіти судин дрібного калібру не містять еритроцитів, периваскулярний набряк не спостерігається. Це свідчить про відсутність гострого процесу. Ознаки метаплазії поверхневого епітелію залишаються наявними (1+).

Відсоток атрофії залоз не змінювався, збережені залози розширені, епітеліоцити без проявів цитологічної атипії (дисплазії). Наявні ділянки посиленої проліферації (рис. 4.10). Базальні мембрани залоз збережені. Прояви атрофії залишаються сталими (2+). Наявність *Helicobacter pylori* не візуалізується (0) (рис. 4.11).

Таким чином, було встановлено, що при ХП на тлі ХВГС, пролікованого етіотропно, наявна картина хронічного атрофічного гастриту, що супроводжується метаплазією поверхневого епітелію переважно антрального відділу шлунка у поєднанні із дисплазією (інтраепітеліальною неоплазією легкого ступеня) залозистого епітелію.

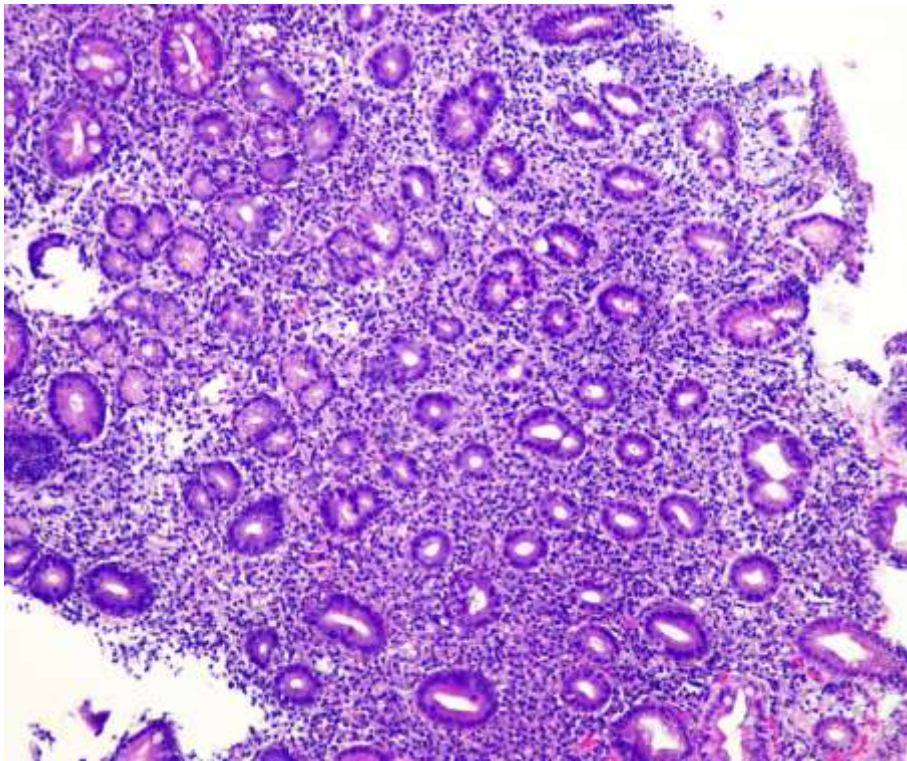


Рисунок 4.10 – Фрагмент СО дна шлунка при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК+ГЗ+МД. Вогнищева гіперплазія епітелію залоз без проявів дисплазії. Посилення проліферації епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозином.×200

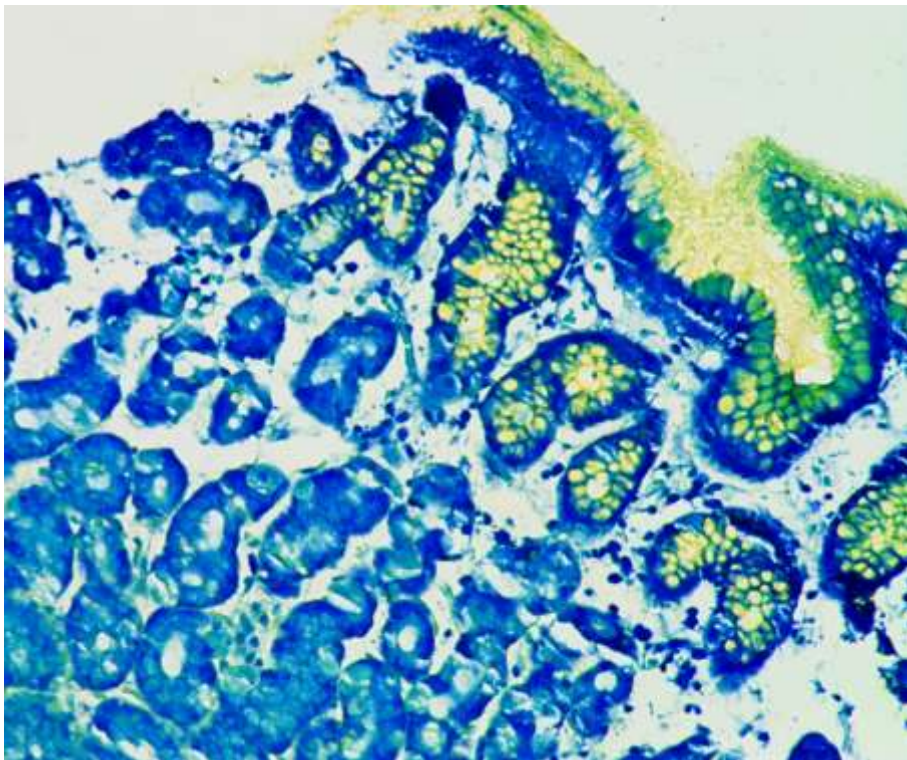


Рисунок 4.11 – Фрагмент СО дна шлунка при ХП на тлі ХВГС після лікування ЗПК+ГЗ+МД. Відсутність *Helicobacter pylori* (0). Забарвлення альціановим жовтим та толуїдиновим синім.× 200

Використання засобів ЗПК знижує кількість *Helicobacter pylori* та зменшує прояви запальної інфільтрації як лімфогістіоцитарної, так і лейкоцитарної, що відображається стадією активності процесу. Поєднаний вплив застосування ЗПК із додатковим включенням комбінації ГЗ і МД посилює проліферацію як поверхневого, так і залозистого епітелію СО, а також різко знижує прояви дисплазії епітелію збережених залоз.

У ході виконання дослідження було запропоновано розроблену нами систему оцінки морфологічних параметрів біопатів СО органів ГДЗ, яка є більш деталізованою, ніж міжнародна система OLGA OLGIM, однак дані системи є співставимими. У таблиці 4.14 наведено результати порівняння динамік морфологічної структури СО шлунка і дванадцятипалої кишки у балах згідно із розробленою авторською системою оцінки слизової.

За даними таблиці 4.14, лімфогістіоцитарна інфільтрація СО шлунка та дванадцятипалої кишки у групі ЗПК знизилась на 66,7 %, а у ЗПКЛ+ГЗ+МД відбулось покращення у 2,66 раза. Кількість неметапластично атрофічно змінених залоз у групі ЗПК знизилась на 38,7 %, а у групі ЗПКЛ+ГЗ+МД – зменшилась у 2,0 раза, а метапластично змінених на 31,5 % і 53,8 % відповідно. Встановили зниження гострої лейкоцитарної інфільтрації у групі хворих на ХП на тлі ХВГС під впливом комплексної терапії із додаванням комбінації гепатопротекторів у 18,3 раза відносно такої пацієнтів у групі ЗПК – 4,1 раза. У відповідних групах виявлено вищий вплив на ерозію СО у 8,3 раза і 3,2 раза. Вогнищева гіперплазія залоз у динаміці лікування відповідних груп становила 8,5 раза і 2,2 раза ($p < 0,05$). Ефективність на дисплазію СО пацієнтів, що приймали комплексне лікування із додатковим застосуванням ГЗ і МД, становила зниження кількості зон дисплазії у 2,9 раза, тоді як у групі ЗПК – лише на 28,3 %. Кількість острівців кишкової дисплазії зменшилась відповідно на 44,1 % і у майже 2,0 раза. Встановлені результати підкріплюють клінічну результативність включення комбінації гепатотрофних препаратів гепаризину і метадоксину до

комплексної відновної терапії хворих на ХП у поєднанні з ХВГС. Це підтверджує також безпечність застосування даної комбінації гепатотрофних препаратів на СО шлунка і дванадцятипалої кишки при досліджуваній коморбідності.

Таблиця 4.14 – Порівняння динаміки морфологічних параметрів стану СО шлунка пацієнтів із ХП+ХВГС під впливом різних комплексів терапії

Показник морфології СО органів ГДЗ	1-а група (n=30) ЗПК		2-а група (n=35) ЗПК+ГЗ+МД	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лімфогістіо-цитарна інфільтрація СО, бали	2,15 ± 0,07	1,29 ± 0,08*	2,31 ± 0,09	0,87 ± 0,06**
Неметапластична атрофія залоз, бали	2,15 ± 0,08	1,55 ± 0,07*	2,21 ± 0,09	1,10 ± 0,06**
Метапластична атрофія залоз, бали	1,17 ± 0,06	0,89 ± 0,03*	1,20 ± 0,08	0,78 ± 0,02**
Гостра лейкоцитарна інфільтрація, бали	2,35 ± 0,10	0,58 ± 0,03*	2,38 ± 0,12	0,13 ± 0,05**
Дисплазія епітелію СО, бали	1,63 ± 0,08	1,27 ± 0,06*	1,69 ± 0,02	0,58 ± 0,06**
Ерозії епітелія СО, бали	1,18 ± 0,04	0,37 ± 0,03*	1,24 ± 0,05	0,15 ± 0,02**
Вогнищева гіперплазія залоз, бали	0,91 ± 0,5	0,41 ± 0,04*	1,02 ± 0,05	0,12 ± 0,04**
Кишечна метаплазія, бали	2,32 ± 0,08	1,61 ± 0,09*	2,37 ± 0,10	1,21 ± 0,06**
Сумарний показник наявних патологічних ознак СО	6,40 ± 0,08	4,50 ± 0,07*	6,51 ± 0,09	3,56 ± 0,10**
Примітка. * – вірогідна різниця показників після лікування відносно таких до лікування пацієнтів із ХП+ХВГС своєї групи (p<0,05); ** – вірогідна різниця показників після лікування у групі ЗПК+ГЗ+МД відносно таких після лікування групи ЗПК (p<0,05).				

Отже, результати морфологічного дослідження довели низку свідчень більш значимого покращення структури СО органів ГДЗ хворих із коморбідністю ХП і ХВГС під впливом комплексної терапії із застосуванням гепаризину і метадоксину стосовно такого після ЗПК:

- у 3,97 рази сильніше зменшились явища лімфогістіоцитарної інфільтрації слизової;
- у 5,13 рази більшим був рівень відновлення стану залоз, які не зазнали повної неметапластичної атрофії;
- у 3,9 рази більшим було посилення вогнищевої гіперплазії епітелію залоз, що є свідченням відновлення епітелію;
- у 10,35 рази сильніше зменшилась дисплазія СО, у той час як у групі хворих, що приймали ЗПК, практично не було виявлено позитивної динаміки даного феномену;
- у 2,6 рази інтенсивнішим було зменшення кількості ерозій СО органів ГДЗ.

Отже, у цілому динаміка кількості балів патологічних морфологічних ознак у групі із ЗПК становила зниження цієї кількості на 42,2 %, а у групі ЗПК+ГЗ+МД – на 82,9 % ($p < 0,05$), що становило 40,7 %. Це довело вищу ефективність (сумарно – на 40,7 %, $p < 0,05$) і безпечність комплексного лікування із додатковим включенням комбінації гепатотрофних засобів гепаризину і метадоксину на морфологічний стан СО органів ГДЗ.

Наводимо результати досліджень розділу 4 та їх обговорення:

Доведено вищу ефективність лікувальної програми із включенням ГЗ щодо корекції абдомінального болю – на 18,0 %, диспепсії – на 12,0 %, закрепу – на 13,0 %, елімінації діареї – на 5,0 %, елімінації гіркоти у роті – на 9,0 %, алергічного синдрому – на 8,0 %, вегетативної дисфункції – на 23,0 %, анемії – на 8,0 %, гіповітамінозів – на 11,0 % у порівнянні із такою у групі ЗПК.

Встановлено достовірно вищу ефективність комплексного лікування із включенням курсу гепатотрофного засобу ГЗ стосовно такої у групі ЗПК за впливом на ЗЯЖ як за фізичним її компонентом, так і за психічним компонентом: сумарно за фізичним компонентом ЗЯШ динаміки ефективності порівнюваних програм склали відповідно – 31,3 % проти 77,8 %, а за психологічним – 19,9 % проти 38,4 %.

Доведено статистично значиму більш сильну ефективність лікування із додатковим включенням ГЗ щодо ЗПК за динамікою параметрів шкал гастроентерологічного опитувальника GSRS: абдомінальний біль знизився відповідно на 43,8 % і 80,9 % у групі ГЗ проти ЗПК, гастральний рефлюкс – на 33,6 % і 65,1 % ($p < 0,05$), діареї – на 24,6 % і 65,6 % ($p < 0,001$), закрепу – на 19,8 % і 43,2 % ($p < 0,05$), диспепсії – на 31,3 % і 63,0 % ($p < 0,001$).

Констатували більш значимий рівень ефективності лікувального комплексу із додатковим включенням ГЗ стосовно такого ЗПК із відновлення функціонального і структурного стану ПЗ за даними досліджених параметрів: вміст фекальної α -еластази підвищувався відповідно на 19,7 % проти 37,6 %, вміст глюкози знижувався на 13,5 % проти 28,3 %, вміст глікованого гемоглобіну знижувався на 12,2 % проти 22,0 % і 25,9 %, індекс НОМА – на 16,3 % проти 21,9 %, бальний показник копрограми – на 12,9 % проти 18,5 %, сумарний показник структури ПЗ – на 7,3 % проти 15,2 %, а сумарний показник структури печінки – на 11,6 % проти 17,6 % ($p < 0,05$).

Встановлено, що включення до ЗПК багатопрофільного гепатотрофного препарату ГЗ призвело до збільшення ефективності лікування за впливом на параметри печінки на 41,6 %, в той час, як ЗПК – лише на 5,6 %, динамічні зміни за впливом на стан ПЗ склали відповідно 5,9 % проти 27,9 % ($p < 0,05$), що констатувало доцільність використання гепаризину у складі комплексів лікування для ефективної корекції порушень структурного стану ПЗ і печінки пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС.

Включення до ЗПК гепатотрофного засобу ГЗ забезпечило статистично значимо кращий ефект щодо зменшення ІМТ на 15,8 % проти 9,6 % і щодо збільшення ОМП на 15,6 % ($p < 0,05$),

Доведено доцільність включення ГЗ до ЗПК за позитивним впливом на елімінацію анемії за підвищенням вмісту гемоглобіну під впливом лікування на 24,3 % проти 21,3 % стосовно ЗПК, за рівнем еритроцитів крові – на 27,4 % проти 18,3 %, причому рівень гемоглобіну достовірно зростав від анемії

легкого ступеня до практично норми, за вмістом загального білка – на 24,5 % проти 13,6 %.

Доведено, що всі програми лікування призвели до достовірного зниження підвищеного до лікування вмісту у сироватці крові С-реактивного протеїну: 65,3 %, 87,3 % і 171,4 % ($p < 0,05$), що засвідчило позитивний вплив диференційованої гепатотрофної терапії за запальний синдром із найбільш високим рівнем впливовості поєданого використання гепатопротекторів із різним механізмом дії, які впливали мультитаргетно.

Встановлено більш високу дієвість лікувального комплексу із включенням ГЗ на функціональний стан печінки за більшим зниженням вмісту білірубину на 33,9 % проти 29,1 % у групі ЗПК, зменшенням рівнів АлАТ у 1,9 проти 1,7; АсАТ – в 2,8 проти 1,9 раза; лужної фосфатази – відповідно в 2,0 проти 1,7 раза; зменшенням ГГТ – в 1,8 проти 1,7 раза ($p < 0,01$).

Встановлено доцільність додаткового використання гепатотрофного засобу ГЗ для підсилення ефективності ЗПК на параметри ліпідного обміну, особливо щодо динаміки вмісту ТГ і ЛПНГ – відповідно на 91,9 % і 43,5 % стосовно параметрів до лікування, за впливом на коефіцієнт атерогенності на 17,6 % стосовно ЗПК.

Констатовано достовірно вищий рівень ефективності включення ГЗ до ЗПК стосовно протокольного лікування за підвищенням вмісту заліза 15,4 %, кальцію – на 8,9 % , магнію – на 38,6 %, міді – на 12,5 %, цинку – на 15,4 % ($p < 0,05$) у межах коридору норми, що дозволяє доказово рекомендувати ГЗ для корекції показників порушеного мінерального статусу пацієнтів із ХП на тлі ХВГС.

Доведено вищу ефективність введення гепатотрофного засобу ГЗ до ЗПК відновного лікування коморбідних хворих на ХП із ХВГС щодо корекції порушеного вітамінного статусу за підвищенням вмісту вітаміну С в 2,1 раза, вітаміну Е (токоферолу) – на 43,5 %, провітаміну А (ретинолу) – на 61,7 % ($p < 0,05$), підвищенням вмісту 25-ОН вітамін D (кальцитріолу) – на 73,7 % стосовно параметрів до лікування.

Встановлено достовірну вищу дієвість комплексного лікування лікування із додатковим призначенням ГЗ стосовно такої при ЗПК за впливом на параметри кластерів імунних клітин – підвищення загальної популяції Т-лімфоцитів на 22,9 %; NK-клітин – на 23,0 %; Т-хелперів – на 22,8 %; Т-супресорів – на 38,9 %; зменшення кількості В-лімфоцитів – на 18,9 %; підвищення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) – на 17,7 %, зниження активації гуморальних факторів (Ig G у сироватці крові – на 15,5 %; Ig A – на 70,2 %; Ig M – на 55,5 %, а також значне зниження вмісту ЦК – в 1,9 раза ($p < 0,001$). Це довело дієвість використання гепатотрофного засобу ГЗ при коморбідному перебігу ХП і ХВГС для нормалізації клітинної та гуморальної ланок імунної системи, а також для зниження рівня ендотоксикозу за вмістом ЦК.

Встановлено активацію неспецифічного захисту за вмістом C_{H50} , гем. Од (система комплементу): підвищення C_{H50} – на 44,4 % ($p < 0,001$), що довело активуючий ефект використання ГЗ щодо білкових чинників антиоксидантної захисної системи комплементу.

Доведено вищу дієвість лікувальної програми із включенням двох гепатотрофних засобів ГЗ і МД у проблемної групи пацієнтів із ХП і ХВГС із $SAGE \geq 2,0$ на 27,1 % і щодо астено-невротичного синдрому – на 11,4 % стосовно ЗПК, на 9,1 % щодо елімінації болю, щодо диспепсії на 9,3 %, щодо закрепи – на 6,3 %, щодо елімінації діареї – на 8,5 %, щодо елімінації гіркоти у роті – на 13,5 %, алергічного синдрому – на 29,1 %, вегетативної дисфункції – на 29,8 %, щодо анемії – на 13,7 0 %, гіповітамінозів – на 23,6 % стосовно таких у групі ЗПК+ГЗ

Встановлено встановлено достовірно вищу ефективність програми лікування хворих на ХП із ХВГС із комбінованим застосуванням ГЗ і МД стосовно програми лікування з ГЗ за впливом на ЗЯЖ як за фізичним її компонентом, так і за психічним компонентом: сумарно за фізичним компонентом ЗЯШ динаміки ефективності порівнюваних програм склали відповідно – 77,8 % і 133,3 %, а за психологічним – 38,4 % і 60,2 %.

Доведено статистично значиму більш сильну ефективність лікування із додатковим включенням комбінації двох гепатотрофних засобів ГЗ і МД стосовно такої у групі ЗПК+ГЗ за динамікою параметрів шкал гастроентерологічного опитувальника GSRS: абдомінальний біль знизився у 80,9 % і 107,3 % у групі комбінованої терапії, гастральний рефлюкс – на 65,1 % і 144,1 % ($p<0,05$), діареї – на 65,6 % і 127,5 % ($p<0,001$), закрепу – на 43,2 % і 95,7 % ($p<0,05$), диспепсії – на 63,0 % і 111,7 % ($p<0,001$).

Констатували більш значимий рівень ефективності лікувального комплексу із додатковим включенням комбінації ГЗ і МД: вміст фекальної α -еластази підвищувався відповідно на 37,5 % і 66,9 %, вміст глюкози знижувався – на 11,0 % і 28,4 %, вміст глікованого гемоглобіну знижувався – на 22,1 % і 25,8 %, індекс НОМА знижувався – на 21,9 % і 56,0 %, бальний показник копрограми знижувався – на 18,3 % і 88,7 %, сумарний показник структури ПЗ знижувався – на 15,1 % і 85,7 %, а сумарний показник структури печінки – на 17,5 % і 44,7 % ($p<0,05$). Таким чином, додавання курсу комбінації гепатотрофних засобів ГЗ і МД достовірно посилило дієвість лікування за динамікою функціональної спроможності ПЗ і відновлення її структури.

Довели, що включення до ЗПК комбінації гепатотрофних препаратів ГЗ і МД призвело до збільшення ефективності лікування за впливом на параметри печінки на 57,3 %, ЗПК – лише на 5,6 %, ($p<0,05$), динамічні зміни за впливом на стан ПЗ склали відповідно 5,9 % проти 44,1 % ($p<0,05$), що констатувало доцільність використання комбінації гепатотрофних засобів у складі комплексів лікування для ефективною корекції порушень структурного стану ПЗ і печінки пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС при $\text{CAGE} \geq 2$.

Застосування комбінації гепатотрофних засобів призвело до зменшення ІМТ на 18,9 % проти 15,8% у групі із одним лише ГЗ, до збільшення ОМП на 18,7 % ($p<0,05$) і зменшення ОТ на 11,2 %, що засвідчило дієвість курсу

лікування із включенням комбінації ГЗ і МД щодо оптимізації жирового обміну і соматичного пулу білка проти медикаментозної програми ЗПК+ГЗ.

Доведено більш високий рівень впливу включення комбінації гепатотрофних засобів ГЗ і МД до ЗПК на білковий обмін у порівнянні із таким під впливом ЗПК+ГЗ за підвищення вмісту гемоглобіну на 35,2 % проти 21,3 %, рівня еритроцитів крові – на 35,9 % проти 18,3 %, причому рівень гемоглобіну достовірно зростав від анемії середнього ступеня до норми ($p < 0,05$), за підвищенням вмісту загального білка на 38,9 % проти 13,6 %.

Встановлено вищий рівень дієвості комплексної терапії із включенням поєднання ГЗ і МД у найбільш проблемній групі пацієнтів за вищою динамікою зниження вмісту білірубину на 112,5 % проти 33,9 % у групі пацієнтів, що приймали ЗПК+ГЗ, зменшення рівнів АлАТ в 4,3 рази проти 1,9; АсАТ в 3,4 рази проти 2,8 рази; лужної фосфатази – відповідно в 2,2 рази проти 2,0 рази; зменшення ГГТ– в 2,1 проти 1,8 рази ($p < 0,01$), що довело достовірний позитивний вплив включення комбінації ГЗ і МД у складі ЗПК на порушені параметри функціонального стану печінки і ПЗ при ХП на тлі пролікованого етіотропно ХВГС і дозволило стверджувати про протизапальну активність даних гепатотрофних засобів, оптимізуючий їх вплив на білковий обмін і функції печінки і ПЗ.

Доведено позитивний вплив на покращення білкового статусу включення гепатопротекторів ГЗ і МД, про що можна судити за більш значимим збільшенням альбуміно-глобулінового коефіцієнту – на 41,3 % у групі ЗПК і на 60,8 % у групі ЗПК+ГЗ ($p < 0,05$), а у групі з додатковим включенням ГЗ+МД – на 93,1 %. Таким чином, додаткове включення ГЗ, а особливо поєднання ГЗ і МД до протокольного лікування пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ХВГС посилює ефективність ЗПК щодо корекції порушень білкового обміну і запального синдрому, зменшуючи диспротеїнемію і оптимізуючи альбуміно-глобулінове співвідношення на користь останніх, причому комбіноване лікування з використанням комбінації гепатотрофних засобів ГЗ і МД у більш

складній групі пацієнтів із підвищеним потягом до алкоголю за CAGE було достовірно більш дієвим ($p < 0,05$).

Констатовано у групі з додатковим включенням курсу ГЗ, а особливо у групі із включенням комбінації ГЗ і МД посилення лікувального ефекту щодо корекції СМП і ЦП, які також є маркерами ендотоксикозу і запального синдрому, стосовно від ЗПК: вміст СМП₂₅₄ знизився відповідно на 48,3 %, 59,0 % і 72,2 %, вміст СМП₂₈₀ – на 43,8 %, 69,2 % і 94,6 %; відбулось достовірно більш значиме зниження вмісту ЦП – на 14,6 %, 25,4 % і 38,2 % ($p < 0,05$), що можна пояснити деякою активацією торпідного запалення, яке виконує захисну антиоксидантну дію шляхом збільшення продукції ЦП, який є неферментним мідьвмісним антиоксидантом.

Встановили, що під впливом усіх запропонованих лікувальних програм відбулось покращення стану трансферину і феритину у бік елімінації гіпоксії та анемії, а також активації цих відомих неферментних антиоксидантів: відбулось зменшення вмісту трансферину в 1-3 групах відповідно на 12,6 %, 17,7 % і 30,7 %, а також підвищення вмісту феритину відповідно на 17,3 %, 24,0 % і 92,3 % ($p < 0,05$). Отже, можна зробити висновок про вищу активність ЗПК+ГЗ щодо ЗПК і ЗПК+ГЗ+МД щодо ЗПК+ГЗ на білковий трофологічний статус, зменшення гіпоксії та анемії, зниження ендотоксикозу і активацію білкових неферментних чинників антиоксидантного захисту.

Було доведено, що включення до ЗПК курсу комбінованої гепатопротекції ГЗ і МД призвело до вищої позитивної динаміки параметрів ліпидограми щодо ЗПК і ЗПК із ГЗ за зниженням вмісту ЗХС відповідно на 21,8 %, 14,1 % і 44,4 %, ТГ – на 47,7 %, 91,9 % і 99,3 %, ЛПНГ – на 24,8 %, 43,5 % і 49,9 %, коефіцієнту атерогенності – на 28,3 %, 45,5 % і 82,1 %, а також за підвищенням ЛПВГ – на 20,1 %, 25,3 % і 41,3 %.

Додаткове включення комбінованої гепатопротекції посилило ефективність ЗПК щодо корекції коефіцієнту атерогенності на 36,6 %, що довело той факт, що застосування метадоксину є надзвичайно впливовим на

корекцію жирового обміну у бік зниження агресії атеросклерозу і підвищення захисної фракції ЛПВГ.

Доведено вищий рівень дієвості включення комбінації ГЗ і МД стосовно ЗПК із ГЗ за підвищенням вмісту заліза після лікування на 50,6 %, кальцію – на 19,1 %, магнію – на 74,3 %, міді – на 19,1 %, цинку – на 39,7 % ($p < 0,05$), причому щодо вмісту заліза, кальцію, магнію і цинку доведено достовірну нормалізацію даних параметрів, що дозволяє доказово рекомендувати комбінацію ГЗ і МД для корекції показників порушеного мінерального статусу пацієнтів із ХП на тлі ХВГС із рівнем $\text{SAGE} \geq 2,0$.

Виявлено більш значиму позитивну динаміку включення комбінації ГЗ і МД до ЗПК щодо вітамінів, які є важливими неферментними антиоксидантами (підвищення вмісту вітаміну С в 2,5 раза, вітаміну Е (токоферолу) – на 52,9 %, провітаміну А (ретинолу) – на 75,0 % ($p < 0,05$), вмісту 25-ОН вітаміну D (кальцитріолу) – в 2,7 раза стосовно параметрів до лікування, причому ефективність комбінації ГЗ і МД щодо динаміки кальцитріолу була удвічі вищою, ніж програми із включенням лише ГЗ.

Це довело високу ефективність введення гепатотрофної терапії до ЗПК відновного лікування коморбідних хворих на ХП із ХВГС щодо корекції порушеного мінерального і вітамінного статусу.

Було встановлено достовірну вищу дієвість лікування пацієнтів із ХП на тлі ХВГС за впливом на параметри кластерів імунних клітин при використанні комбінації ГЗ і МД стосовно такого із додаванням лише ГЗ за підвищенням загальної популяції Т-лімфоцитів на 57,7 %; НК-клітин – на 39,4 %; Т-хелперів – на 36,3 %; Т-супресорів – на 45,3 %; зменшенням кількості В-лімфоцитів – на 35,6 %, підвищенням імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) – на 45,7 % із його нормалізацією; зниженням активації гуморальних факторів (вмісту Ig G у сироватці крові – на 19,2 %; Ig A – на 88,5 %; Ig M – на 84,9 %, а також значне зниженням вмісту ЦІК – в 2,9 раза ($p < 0,001$)).

Це довело дієвість використання комбінації ГЗ і МД у найбільш проблемній групі пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС для нормалізації гуморальної ланки імунної системи, а також для зниження рівня ендотоксикозу за вмістом ЦК.

Також відбулась суттєва активація неспецифічного захисту за підвищенням комплементу C_{H50} – на 64,7 % ($p < 0,001$). Це довело активуючий ефект використання гепатотрофних засобів ГЗ і МД щодо білкових чинників антиоксидантної захисної системи комплементу.

Було доведено позитивний імунокоригувальний ефект усіх трьох програм комплексного лікування із достовірно вищим рівнем його при додатковому включенні ГЗ і особливо комбінації ГЗ і МД в комплексній терапії хворих на ХП на тлі пролікованого етіотропно ХВГС.

Досягнуті результати корекції клітинного і гуморального імунітету як складової частини трофологічного нутритивного статусу дозволяють стверджувати про доцільність включення запропонованих програм з метою усунення трофологічних та інших розладів у хворих на ХП у поєднанні із ХВГС.

За результатами морфологічного дослідження довели низку свідчень більш значимого покращення структури СО органів ГДЗ хворих із коморбідністю ХП і ХВГС під впливом комплексної терапії із застосуванням гепаризину і метадоксину стосовно такого після ЗПК: у 3,97 раза сильніше зменшились явища лімфогістіоцитарної інфільтрації слизової; у 5,13 раза більшим був рівень відновлення стану залоз, які не зазнали повної неметапластичної атрофії; – у 3,9 раза більшим було посилення вогнищевої гіперплазії епітелію залоз, що є свідченням відновлення епітелію; – у 10,35 раза сильніше зменшилась дисплазія СО, у той час як у групі хворих, що приймали ЗПК, практично не було виявлено позитивної динаміки даного феномену; у 2,6 раза інтенсивнішим було зменшення кількості ерозій СО органів ГДЗ.

Доведено вищу ефективність (сумарно – на 40,7 %, $p < 0,05$) і безпечність комплексного лікування із додатковим включенням комбінації гепатотрофних засобів гепаризину і метадоксину на морфологічний стан СО органів ГДЗ на основі порівняння різниці динамік кількості балів патологічних морфологічних ознак у групі із ЗПК (на 42,2 %), а у групі ЗПК+ГЗ+МД – на 82,9 % ($p < 0,05$).

Встановлені результати підкріплюють клінічну результативність включення комбінації гепатотрофних препаратів гепаризину і метадоксину до комплексної відновної терапії хворих на ХП у поєднанні з ХВГС. Це підтверджує також безпечність застосування даної комбінації гепатотрофних препаратів на СО шлунка і дванадцятипалої кишки при досліджуваній коморбідності.

Основні положення даної глави висвітлено у наступних авторських публікаціях [15, 44, 45, 46, 48, 49, 51, 52, 63]

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі було проведено теоретичне узагальнення і науково-практичне вирішення завдання встановлення клініко-патогенетичних особливостей коморбідності ХП у поєднанні із ХВГС і підвищення ефективності протокольного лікування шляхом диференційованого включення до нього гепатотрофних засобів гепаризину і метадоксину із метою корекції встановлених порушень.

1. Встановлено наступні особливості клінічного перебігу ХП у поєднанні із супутнім ХВГС, пролікованим етіотропними противірусними препаратами, стосовно такого при ізольованому ХП: посилення больового абдомінального синдрому за ВАШ на 41,3 % ($p < 0,05$) із переважанням на 8,0 % періодичного болю, ознак біліарної дискінезії та диспепсії (на 11,3 % – важкості у правому підребер'ї, на 15,0 % – гіркоти в роті, на 38,0 % – субіктеричності склер та шкіри), ознак кишкової диспепсії (на 7,7 % – метеоризму, на 17,0 % – чергування проносів і закріпів), шлункової диспепсії (на 23,7 % – печії), переважанням на 30,0 % пацієнтів із астено-невротичним синдромом; на 37,7 % – із анемічним, на 39,0 % – із алергічним, на 27,0 % – із ознаками вегетативної дисфункції. Доведено обтяження клінічного перебігу ХП і якості життя на тлі навіть пролікованого противірусними засобами ХВГС за вищими рівнями показників шкал опитувальника GSRS (у балах) стосовно такого при ізольованому ХП (за шкалою гастрального рефлюксу – на 76,50 %, за шкалою диспепсії – на 41,15 %, діареї – на 54,85 %, закріпу – на 65,42 %, абдомінального болю – на 41,12 % ($p < 0,05$)) із сумарною різницею за всіма шкалами опитувальника GSRS – на 49,44 %, ($p < 0,05$)), а також за опитувальником SF-36 – за зниженням сумарного фізичного стану пацієнтів на 14,9 % і сумарного психічного стану на 12,99 % ($p < 0,05$).

2. Констатовано при коморбідному перебігу ХП і ХВГС достовірно тяжчу екскреторну недостатність ПЗ, ніж при ізольованому ХП (за вмістом фекальної α -еластази – відповідно середнього і легкого ступенів ($p < 0,05$)),

більш глибоку ендокринну недостатність ПЗ за вищим вмістом HbA1c при коморбідності стосовно такої при ізольованому ХП ($(6,09 \pm 0,13)$ % проти $(5,45 \pm 0,15)$ %), що відповідає стану латентного діабету проти стану переддіабету, а також підвищення жорсткості за даними ЕлХЗ як печінки (на 18,06 %), так і ПЗ (на 12,95 %) стосовно таких при ізольованому ХП (до рівня жорсткості печінки як при F2-F3 за Metavir), що підтверджується більшою силою прямого сильного кореляційного зв'язку ($r=0,720$ (ізольований ХП); $r=0,858$ (ХП+ХВГС); $p<0,05$) між показниками жорсткості тканини печінки і ПЗ при коморбідності ХП і ХВГС.

3. Встановлено, що у групі пацієнтів із ХП на тлі ХВГС із значенням $CAGE \geq 2,0$ відбувалось поглиблення ЗСНПЗ (за зниженням фекальної α -еластази на 13,01 %, за збільшенням сумарного показника копрограми на 15,11 %), а також структурних змін печінки та ПЗ (сумарного УЗ-показника структури ПЗ на 28,06 %, а такого печінки – на 40,68 % ($p<0,05$), що відповідають середньому ступеню тяжкості процесу, а у групі із $CAGE < 2,0$ – легкому ступеню згідно з критеріями Марсельсько-Кембриджської класифікації; більш значимих змін як органу метаболічної детоксикації при ХП за встановленням вищих вмістів білірубину на 25,41 %, ГГТ на 21,79 %, ЛФ – на 5,36 %, АлТ і АсТ сироватки хворих на 24,49 % і 32,73 % у відповідних групах порівняння із посиленням при коморбідності кореляційних зв'язків між фекальною α -еластазою і білірубіном (відповідно $r=-0,322$ і $r=-0,456$, $p<0,05$). Довели, що наявність навіть пролікованого ХВГС негативно впливала на клінічний перебіг ХП і параметри нутритивного статусу хворих із урахуванням алкогольного впливу, який пацієнти приховують або не враховують його значимість.

Доведено поглиблення порушень багатьох ланок нутритивного статусу при коморбідності ХП і ХВГС стосовно таких при ХП:

- білкової недостатності – за зниженням вмісту гемоглобіну на 9,16 % і встановленням анемії середнього ступеня проти анемії легкого ступеня при ізольованому ХП із посиленням прямої помірної кореляції між фекальною α -

еластазою і гемоглобіном відповідних пацієнтів ($r=0,764$ і $r=0,627$, $p<0,05$) і підвищенням вмісту трансферину на 9,34 % і зниженням – феритину на 28,21 %); порушенням протеїнограми (із зменшенням вмісту альбумінів у сироватці крові на 28,85 %, підвищенням вмісту γ -глобуліну на 29,64 %, зниженням вмісту загального білка на 20,17 %, підвищенням на 55,62 % – СРП і на 42,28 % – вмісту церулоплазміну), що супроводжувалось поглибленням ендотоксикозу (за підвищенням вмісту білкових структур СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀ відповідно на 8,70 % і 18,28 %), $p<0,05$;

- дисліпідемії (із підвищенням вмісту ЗХС (на 8,11 %), ТГ (на 50,89 %), ЛПНГ (на 9,85 %) і коефіцієнта атерогенності на 9,46 % у групі коморбідності), що довело той факт, що при супутньому ХВГС більш посилено розвивається атеросклероз, ніж у групі ізольованого ХП, $p<0,05$;

- вітамінної недостатності (із нижчим вмістом у сироватці крові токоферолу на 10,9 %, ретинолу – на 11,16 %, а також 25-ОН вітаміну D (кальцитріолу) – на 12,17 %, аскорбінової кислоти – на 12,41 %, $p<0,05$) у пацієнтів із ХП і ХВГС, що засвідчує збіднення вітамінами, які є неферментними антиоксидантами, а також важливими енерготропними і метаболічними чинниками у хворих на ХП на тлі печінкових змін при ХВГС;

- макро- і мікроелементної недостатності (із нижчими вмістами заліза у сироватці крові пацієнтів із коморбідністю стосовно таких при ХП на 15,49 %, кальцію – на 7,11 %, магнію – на 28,57 %, цинку – на 25,93 %, $p<0,05$);

- імунодефіциту (із поглибленням вторинної імунної недостатності за відносним супресорним варіантом при коморбідності за нижчим рівнем на 10,71 % загальної популяції лімфоцитів CD3-клітин, субпопуляцій CD8-клітин – на 3,78 %, CD4-клітин – на 10,22 %, імунореактивного індексу – на 7,79 %, популяції NK – на 5,38 %, а також зниженням В-клітин (CD72) при коморбідності у 2,2 рази) із одночасним достовірно вищим вмістом імуноглобулінів (Ig G – на 6,45 %, Ig A – на 8,58 %, Ig M – на 4,31 % ($p<0,05$)), що довело наявність незначної неспецифічної активації В-лімфоцитів при коморбідності. Це свідчить про ускладнювальну роль ХВГС, навіть

пролікованого етіотропно, на перебіг хронічного запального процесу при ХП, яке ускладнює його і посилює нутритивні прояви.

4. Констатовано, що стан слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС був достовірно більш ускладненим (за загальною кількістю наявних патологічних ознак СО у 2,76 рази більше, ніж таких при ізольованому ХП), що необхідно враховувати при формуванні комплексного лікування навіть без встановлення чіткої верифікації захворювань верхнього відділу ШКТ при ХП на тлі ХВГС.

5. Запропоновано і обґрунтовано додаткове включення мультитаргетного гепатотрофного засобу гепаризину до комплексного лікування ХП у поєднанні із ХВГС, пролікованим етіотропними противірусними препаратами, за вищою ефективністю такої лікувальної програми стосовно протокольної (за кращою корекцією клінічних ознак (абдомінального болю – на 18,0 %, диспепсії – на 12,0 %, вегетативної дисфункції – на 23,0 %, анемії – на 8,0 % та ін., за покращенням фізичного і психічного компонентів якості життя за SF-36 (сумарно за фізичним компонентом – на 31,3 % проти 77,8 %, а за психологічним – на 19,9 % проти 38,4 %), за динамікою параметрів шкал гастроентерологічного опитувальника GSRS ($p < 0,001$); за більш значним покращенням функціонального і структурного стану ПЗ (за підвищенням вмісту фекальної α -еластази на 37,5 % проти 19,6 %, зниженням глікованого гемоглобіну 22,1 % проти 12,3 %, зниженням сумарних УЗ-показників структури ПЗ – на 15,1 % проти 7,2 %, печінки – на 17,5 % проти 11,7 % ($p < 0,05$) і параметрів жорсткості за даними ЕлХЗ печінки на 41,6 % проти 5,6 % і ПЗ – на 27,9 % проти 5,9 % ($p < 0,05$), за кращим ефектом щодо зменшення ІМТ на 15,8 % проти 9,6 % і щодо збільшення ОМП на 15,6 % ($p < 0,05$), підвищенням вмісту гемоглобіну під впливом лікування на 24,3 % проти 21,3 % (рівень гемоглобіну достовірно зростає від анемії легкого ступеня до практично норми, за вмістом загального білка – на 24,5 % проти 13,6 %), за зниженням підвищеного до лікування вмісту у сироватці крові С-реактивного протеїну на 87,3 % проти 65,3 %, за

більш високою дієвістю на функціональний стан печінки (за більшим зниженням вмісту білірубину на 33,9 % проти 29,1 %, АЛАТ у 1,9 проти 1,7; АсАТ – в 2,8 проти 1,9 раза; лужної фосфатази – в 2,0 проти 1,7 раза; ГГТ – в 1,8 проти 1,7 раза ($p < 0,01$), за кращим впливом на параметри ліпідограми (зниженням вмісту ТГ і ЛПНГ – на 91,9 % проти 43,5 %, коефіцієнту атерогенності на 17,6 % стосовно ЗПК, вищим рівнем підвищення вмісту заліза 15,4 %, кальцію – на 8,9 % , магнію – на 38,6 %, міді – на 12,5 %, цинку – на 15,4 % ($p < 0,05$) у межах коридору норми стосовно ЗПК, за кращою корекцією порушеного вітамінного статусу (за підвищенням вмісту вітаміну С в 2,1 раза, вітаміну Е (токоферолу) – на 43,5 %, провітаміну А (ретинолу) – на 61,7 % ($p < 0,05$), підвищенням вмісту 25-ОН вітамін D (кальцитріолу) – на 73,7 %), а також за вищою дієвістю за впливом на клітинний (підвищення загальної популяції Т-лімфоцитів на 22,9 %; NK-клітин – на 23,0 %; Т-хелперів – на 22,8 %; Т-супресорів – на 38,9 %, імунорегуляторного індексу – на 17,7 %) і гуморальний імунітет (зменшення кількості В-лімфоцитів – на 18,9 %; зниження активації гуморальних факторів (Ig G у сироватці крові – на 15,5 %; Ig A – на 70,2 %; Ig M – на 55,5 %), а також значним зниженням вмісту ЦІК – в 1,9 раза ($p < 0,001$)).

6. Доведено вищу дієвість і доцільність лікувальної програми із включенням двох гепатотрофних засобів гепаризину і метадоксину у проблемної групи пацієнтів із ХП і ХВГС із $SAGE \geq 2,0$ стосовно таких у групі ЗПК+ГЗ за елімінацією клінічних симптомів (абдомінального болю – на 27,1 %, астено-невротичного синдрому – на 11,4 %, диспепсії – на 9,3 %, закрепу – на 6,3 %, діареї – на 8,5 %, гіркоти у роті – на 13,5 %, алергічного синдрому – на 29,1 %, вегетативної дисфункції – на 29,8 % та ін.), за покращенням якості життя за SF-36 (за фізичним і психічним компонентом відповідно на 55,5 % і 21,8 %), за позитивною динамікою параметрів шкал гастроентерологічного опитувальника GSRS ($p < 0,001$), за покращенням функціонального і структурного стану ПЗ (за підвищенням вмісту фекальної α -еластази на 29,4 %, зниженням вмісту глікованого гемоглобіну – на 3,7 %, індексу НОМА – на 34,1 %, сумарного УЗ-

показника структури ПЗ – на 70,6 %) та печінки (за впливом на параметри печінки сумарно – на 51,7 %, за сумарним УЗ-показником структури печінки – на 27,2 % ($p < 0,05$), за покращенням параметрів нутритивного статусу (за зменшенням ІМТ на 18,9 % проти 15,8%, збільшенням ОМП на 18,7 % ($p < 0,05$) і зменшенням ОТ на 11,2 %, підвищенням вмісту гемоглобіну – на 35,2 % проти 21,3 % (рівень гемоглобіну достовірно зростав від анемії середнього ступеня до норми ($p < 0,05$)), вмісту загального білка на 38,9 % проти 13,6 %, альбуміно-глобулінового коефіцієнту – на 93,1 % проти 60,8 %; за зниженням ендотоксикозу за вмістом СМП₂₅₄ на 72,2 % проти 59,0 %, вмістом СМП₂₈₀ – на 94,6 % проти 69,2 %, вмістом ЦП – на 38,2 % проти 25,4 % і ($p < 0,05$); за зменшенням вмісту трансферину на 30,7 % проти 17,7 %, підвищенням вмісту феритину на 92,3 % проти 24,0 %; за вищою позитивною динамікою параметрів ліпідограми (за зниженням вмісту ЗХС відповідно на 44,4 % проти 21,8 %, коефіцієнту атерогенності – на 82,1 % проти 28,3 % та ін.), за покращенням обміну мікро- та мікроелементів (за підвищенням вмісту заліза після лікування на 50,6 %, кальцію – на 19,1 %, магнію – на 74,3 %, міді – на 19,1 %, цинку – на 39,7 % ($p < 0,05$)) і вітамінів (за підвищенням вмісту вітаміну С в 2,5 раза, вітаміну Е (токоферолу) – на 52,9 %, провітаміну А (ретинолу) – на 75,0 % ($p < 0,05$), вмісту 25-ОН вітамін D (кальцитріолу) – в 2,7 раза); кращою корекцією імунодефіциту (за підвищенням загальної популяції Т-лімфоцитів на 57,7 %; імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) – на 45,7 % із його нормалізацією; зниженням активації гуморальних факторів (вмісту Ig G у сироватці крові – на 19,2 %; Ig A – на 88,5 %; Ig M – на 84,9 %, а також значне зниженням вмісту ЦК – в 2,9 раза ($p < 0,001$), за підвищенням комплементу C_{H50} – на 64,7 % ($p < 0,001$); за вищою ефективністю (сумарно – на 40,7 %, $p < 0,05$); за безпечністю даного комплексу через позитивний вплив на морфологічний стан СО органів ГДЗ (за вищою динамікою кількості балів патологічних морфологічних ознак проти такої під впливом ЗПК (на 82,9 % проти 42,2 %, ($p < 0,05$)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано пацієнтам на ХП у поєднанні із ХВГС для виявлення прихованого потягу до алкоголю і впливу алкогольного фактора на формування даних нозологій ХП і стан проводити тестування за міжнародною анкетною CAGE, яка складається з чотирьох питань. Аналізуючи результати тестування пацієнтів, кожна позитивну відповідь оцінювати як один бал. Вважали отримання двох і більше набраних балів за CAGE як значимий приховуваний потяг до алкоголю, що впливає на формування і клінічну тяжкість ХП і ХВГС, що необхідно враховувати при формуванні комплексного лікування.

2. Було запропоновано методику диференційованого призначення гепатотрофних засобів у залежності від результату тестування пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС за міжнародним опитувальником CAGE. Пацієнтам із значенням $CAGE < 2$ рекомендовано призначати протокольне лікування із додатковим включенням гепатотрофного засобу Гепаризин PLC по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців.

3. Пацієнтам із ХП і ХВГС із значенням $CAGE \geq 2,0$ рекомендовано призначати вищенаведений лікувальний комплекс (ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу Гепаризин PLC по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців) із додаванням метадоксину (Ліверія IC) по 500 мг (одна таблетка) 2 рази на добу за 15-30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович ОО., Абрагамович МО, Лещук ЯЛ, Кристопчук СА, Федець АБ. Гіперліпідемії: сучасний погляд на проблему з позиції гастроентеролога (огляд літератури та опис клінічного випадку). Львів, Мед. часоп. 2014;20(1):95-103.
2. Алан ГБ Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам; пер. с англ. 4-е изд. М.: Лабора; 2013;1279 с.
3. Архій ЕЙ, Прилипко ЛБ, Галай БМ. Варіабельність ланок гомеостазу в маніфестації системної запальної відповіді при хронічному панкреатиті у поєднанні з гіпертонічною хворобою, шляхи корекції. Проблеми клін. педіатрії. 2019;(1):9-17. doi: 10.24144/1998-6475.2019.43.9-17.
4. Архій ЕЙ, Прилипко ЛБ, Галай БМ. Оцінка екзокринної функції підшлункової залози у пацієнтів на хронічний панкреатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019;(7-1):39-47. [https://doi.org/10.21272/eumj.2019;7\(1\):39-47](https://doi.org/10.21272/eumj.2019;7(1):39-47).
5. Архій ЕЙ, Прилипко ЛБ, Горленко ОМ, Галай БМ. Розлади системи антиоксидантного захисту у пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпертонічною хворобою та шляхи корекції. Проблеми клін. педіатрії. 2019;(2):57-65. DOI 10.24144/1998-6475.2019.44.57-65.
6. Бабінець ЛС. Аналіз впливу різних етіологічних чинників на виникнення хронічного панкреатиту. Вісник Вінницького держ. мед. університету. 2013;7 (2/1):444-445.
7. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології. Здобутки клін. і експерим. медицини. 2013;(1):7-10.
8. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Патогенетичні аспекти клінічного перебігу хронічного панкреатиту: роль про- і антиоксидантного статусу. Здоров'я України [Інтернет]. 2016. Available from: <https://health->

ua.com/article/4394-patogenetichn-aspekti-kljnchnogo-perebgu-hronchnogo-pankreatitu-rol-pro--ant.

9. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ, Хомин ГО. Складне питання клінічної панкреатології – діагностика раку підшлункової залози: актуальність проблеми, реалії та перспективи. *Здоров'я України*. 2020;6 (67):30-31.

10. Бабінець ЛС, Захарчук УМ, Підручна СР. Впровадження міжнародних стандартів оцінювання клініки хронічного панкреатиту у сімейній медицині. *Сімейна медицина*. 2014;1(51):70-72.

11. Бабінець ЛС, Кицай КЮ. Спосіб корекції трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу у поєднанні з ожирінням: інформаційний лист. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України; 2017. 4 с.

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

13. Бабінець ЛС, Коцаба ЮЯ, Кицай КЮ, Галабіцька ІМ. Кореляції між трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного генезу. *Вестник клубу панкреатологов*. 2017;34(1):38-40.

14. Бабінець ЛС, Коцаба ЮЯ, Галабіцька ІМ. Вплив зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та інших параметрів на трофологічний статус пацієнтів із хронічним панкреатитом. *Здобутки клініч. і експерт. медицини*. 2019;1:14-16.

15. Бабінець ЛС, Криськів ОІ, Шайген ОР, Хомин ГО. Ефективність біорегуляційного підходу у комплексній корекції ендогенної інтоксикації при хронічних ураженнях панкреатогепатобіліарної системи. *Гастроентерологія*. 2020;2(54):84-87.

16. Бабінець ЛС, Мігенько ЛМ. Дисліпідні розлади у клініці хронічного панкреатиту; патогенез, діагностика, можливості корекції. *Новини медицини та фармації*. *Гастроентерологія [Інтернет]*. 2014 [цитовано 2019Січ22];(489).

Доступно на: <http://www.mil-ua.com/archive/article/21849>.

17. Бабінець ЛС, Палихата МВ, Сасик ГМ. Можливості комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит на етапі первинної медичної допомоги (огляд літератури). Вестник клуба панкреатологов.2018;2(39):4-11.

18. Бабінець ЛС, Сабат ЗІ, Шайген ОР, Земляк ОС. Синдром ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті та коморбідних станах. Ліки України. 2017;3(32):27-29.

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

20. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Антиоксидантний захист при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу в амбулаторній практиці. В: Бабінець ЛС, редактор. Актуальні аспекти вищої медичної освіти за фахом «Загальна практика-сімейна медицина» : навч.-наук. посіб. Тернопіль : Осадца Ю.В.; 2021. с. 385-386.

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

22. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Стан ферментних і неферментних антиоксидантів при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2-го типу на етапі реабілітації. В: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю VII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоритичній та клінічній гастроентерології; 2020 листоп. 26-27; Дніпро. Дніпро; 2020. с. 96.

23. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Оптимізація корекції ентеропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Український терапевтичний журнал. 2020;2:37-42.

24. Бабінець ЛС, Хомин ГО, Галабіцька ІМ. Характеристики стану підшлункової залози й печінки при хронічному панкреатиті на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С залежно від результатів тестування за міжнародною анкетною SAGE. Гастроентерологія. 2023;57(1):29-34.

25. Бабінець ЛС, Шайген ОР, Хомин ГО. Якість життя хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із вірусним гепатитом С. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;1:38-43.

26. Бабінець ЛС, Шайген ОР, Хомин ГО. Клініко-патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту в поєднанні з вірусним гепатитом С в амбулаторній практиці. Гастроентерологія. 2018;52(2):88-92.

27. Бабінець ЛС, Шайген ОР, Хомин ГО. Особливості коморбідного перебігу хронічного панкреатиту та вірусного гепатиту С у загальноклінічній практиці. Здоров'я України. 2018;1(47):56.

28. Бойко ВВ, Песоцький ОМ, Кулик ІА, Павличенко СА, Шадрін ОВ, Шевченко ОМ, та ін. Окисний стрес при хронічному рецидивуючому панкреатиті. Харківська хірургічна школа. 2013;(4):92-5.

29. Бойко ВВ, Песоцький ОМ, Кулик ІА. Порушення зовнішньосекреторної та ендокринної функції підшлункової залози при хронічному панкреатиті. Медицина сьогодні і завтра. 2012;(3/4):145-148.

30. Гравіровська НГ, Макарчук ВА. Показники оксидативного стресу та стан екзокринної функції підшлункової залози при ускладненому панкреатиті. Гастроентерологія. 2012;(46):88-102.

31. Грузева ТС, Талієнко ЛІ. Сучасні медико-соціальні аспекти проблеми раціонального харчування в Україні. Східноєвроп. журн. громад, здоров'я. 2015;(1):107-108.

32. Губергриц НБ, Беляева НВ, Клочков АЕ, Фоменко ПГ. Хронический панкреатит: работа над ошибками. Сучасна гастроентерологія. 2015;(3):97-104.

33. Кицай КЮ, Бабінець ЛС, винахідники; Тернопіл. держ. мед. ун-т ім. ІЯ Горбачевського», патентовласник. Спосіб лікування хворих на хронічний

панкреатит. Патент України UA 103304. 2015 груд. 10.

34. Клигуленко ЕН Зозуля ОА. Человеческий сывороточный альбумин (прошлое и будущее). Медицина неотлож. состояний. 2017;(5):26-30.

35. МКХ 10 – Международна класифікація хвороб 10-го перегляду [Інтернет]. [цитовано 2018 Травень 24]. Доступно на: <http://mkb-10.com/index.php?pid=5325>.

36. Барна ОМ, Аліфер ОО, Новицька АМ, Корост ЯВ. Оцінка якості життя у пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями. Ліки України. 2015;4:9-12.

37. Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Показники ефективності диспансерного нагляду хворих з поєднанням хронічного панкреатиту і артеріальної гіпертензії. Здобутки клін. і експерим. медицини. 2017;(2):145-146.

38. Прилипко ЛБ, Архій ЕЙ. Копрологічне дослідження у діагностиці хронічного панкреатиту в клінічній практиці. В: Матеріали XVI міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини; 2019 Берез 28-29; Харків. Харків: ХНУ ім. В. Н. Каразіна; 2019, с. 205-206.

39. Прилипко ЛБ. Клініко-патогенетичні особливості хронічного панкреатиту: залежність зовнішньосекреторної недостатності від вираженості запальної відповіді організму. Проблеми клін. педіатрії. 2017;(1-2):41-44.

40. Решетилів ЮІ, Колкіна ВЯ. Гіперліпідемічний панкреатит. Буков. мед. вісн. 2011;15(2):238-240.

41. Склярів ЄЯ, Курляк НВ, Половинко НФ. Інформативність клініко-лабораторних та ультразвукових показників на амбулаторно-поліклінічному етапі діагностики хронічного панкреатиту. Медична гідрологія та реабілітація. 2011;9(1):8-11.

42. Мостовий ЮМ, редактор. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів. 20-е вид. доп. і перероб. Вінниця; 2022. 1011 с.

43. Ферфецька КВ. Клінічні особливості хронічного панкреатиту поєданого з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Буков. мед. вісн. 2016;20(1):170-172.

44. Хомин ГО, Бабінець ЛС. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. Вісник клубу панкреатологів. 2023;2:4-8.

45. Хомин ГО, Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Аналіз ефективності додаткового включення гепатотрофного засобу до комплексної відновної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С. Фітотерапія. Часопис. 2022;3:55-62. 5

46. Хомин ГО, Бабінець ЛС. Дієвість диференційованої гепатотрофної терапії у комплексному веденні пацієнтів із коморбідністю хронічного панкреатиту і хронічного вірусного гепатиту С. Сімейна Медицина. Європейські практики, 2022;4:52-58. 2

47. Хомин ГО, Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Оцінка морфологічних змін гастродуоденальної зони пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С. Гастроентерологія. 2023;57(2):70-77

48. Хомин ГО, Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Аналіз морфології слизової оболонки гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С під впливом комбінованої гепатопротекції. Сімейна Медицина. Європейські практики. 2023;2:50-56.

49. Хомин ГО, Бабінець ЛС. Обґрунтування застосування гепатотропного засобу у комплексному лікуванні хронічного панкреатиту на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 черв. 9; Тернопіль. Тернопіль; 2022. С. 37-38.

50. Хомин ГО. Особливості клініки хронічного панкреатиту та якості життя пацієнтів при коморбідності з вірусним гепатитом С. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю XII Український

гастроентерологічний тиждень; 2020 листоп. 26-27; Дніпро. Дніпро; 2020. С. 117.

51. Хомин ГО, Бабінець ЛС. Ефективність комплексного лікування із включенням метадоксину при веденні пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2022 жовт. 12-13; Тернопіль. Тернопіль; 2022. С. 37-38.

52. Шайген О, Бабінець Л, Хомин Г. Динаміка показників ендогенної інтоксикації при комплексній біорегуляційній терапії хронічних уражень панкреатогепатобіліарної системи. In: Abstracts of the 12th International scientific and practical conference Impact of modernity on science and practice; 2020 April 13-14; Edmonton. Edmonton; 2022. P. 645-648.

53. Шайген ОР, Бабінець ЛС, Хомин ГО. Оцінка впливу вірусного гепатиту С у фазі ремісії на якість життя пацієнтів із хронічним панкреатитом. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2020 жовт. 8-9; Тернопіль. Тернопіль; 2020. С. 63-64.

54. Захарчук УМ, Бабінець ЛС, Складанюк ЛІ. Шкала SF-36 для оцінки впливу цукрового діабету на якість життя хворих на хронічний панкреатит. Здобутки клінічної і експеримент. медицини. 2014;1:157.

55. Кривенко ВІ, Качан ІС, Пахомова СП, Федорова ОП, Колесник МЮ, Непрядкіна ІВ, Грінченко ТЮ. Якість життя та прихильність до лікування в клініці внутрішніх хвороб: навч. посіб. Запоріжжя; 2015. 80 с.

56. Ahmed S, Zahoor A, Ibrahim M, Younus M, Nawaz S, Naseer R, et al. Enhanced Efficacy of Direct-Acting Antivirals in Hepatitis C Patients by Coadministration of Black Cumin and Ascorbate as Antioxidant Adjuvants. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:7087921.

57. Altman D. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall; 2020. 650 p.

58. Ansari MKH, Omrani M, Kheradmand F. Oxidative Stress Response in Patients Infected by Diverse Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepat Mon.* 2015;15:e22069.
59. Arakawa Y. Trace elements maintaining the vital functions. *Nihon Rinsho.* 2016 Jul;74(7):1058-1065.
60. Arnich N, Sirot V, Riviere G, Jean J, Noel L, Guerin T, et al. Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the 2nd French Total Diet Study. *Food Chem Toxicol.* 2012 Jul;50(7):2432-2449.
61. Babinets LS, Shevchenko NA, Sasyk HM, Zemlyak OS. Research of lipid exchange diffusion of medium-age patients with chronic pancreatitis with diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017;7(11):309-318.
62. Babinets LS, Halabitska IM, Borovyk IO, Redkva OV, Sasyk HM. The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis. *Wiadomosci lekarskie.* 2020;73(10):2238-2240.
63. Babinets LS, Khomyn HO, Halabitska IM. The Complex Rehabilitation Effectiveness of Patients with Chronic Pancreatitis and Chronic Viral Hepatitis C. *Acta Balneol.* 2022;24(170):324-326.
64. Babinets LS, Sasyk HM, Halabitska IM, Mykuliak VR. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice. *Balneologia.* 2021;(1):12-15.
65. Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HO, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiadomosci lekarskie.* 2019;72(4):595-599.
66. Barakat EMF, El Wakeel LM, Hagag RS. Effects of *Nigella sativa* on outcome of hepatitis C in Egypt. *World J Gastroenterol.* 2013;19:2529-2536.
67. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography assessment of liver fibrosis: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2015;276:845-861.

68. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the society of radiologists in ultrasound liver elastography consensus statement. *Radiology*. 2020;296:263-274.

69. Baumer Y, McCurdy S, Weatherby TM, Mehta NN, Halbherr S, Halbherr P, et al. Hyperlipidemia-induced cholesterol crystal production by endothelial cells promotes atherogenesis. *Nat Commun*. 2017 Oct 24;8(1):1129.

70. Barbaro G, Di Lorenzo G, Ribersani M, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, et al. Serum ferritin and hepatic glutathione concentrations in chronic hepatitis C patients related to the hepatitis C virus genotype. *J Hepatol*. 2019;30:174-182.

71. Bellin MD, Whitcomb DC, Abberbock J, Sherman S, Sandhu BS, Gardner TB, et al. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1457-1465.

72. Berzigotti A, Ferraioli G, Bota S, Gilja OH, Dietrich CF. Novel ultrasound-based methods to assess liver disease: the game has just begun. *Dig Liver Dis*. 2018;50:107-112.

73. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):149-159.e2.

74. Bhardwaj P, Thareja S, Prakash S, Saraya A. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis. *Trop Gastroenterol*. 2004 Apr-Jun;25(2):69-72.

75. Bhardwaj P, Yadav RK. Chronic pancreatitis: role of oxidative stress and antioxidants. *Free Radic Res*. 2013 Nov;47(11):941-949.

76. Bhattacharjee A, Prasad SK, Pal S, Maji B, Syamal AK, Mukherjee S. Synergistic protective effect of folic acid and vitamin B12 against nicotine-induced oxidative stress and apoptosis in pancreatic islets of the rat. *Pharm Biol*. 2016;54(3):433-44.

77. Bian Y, Wang L, Chen C, Lu JP, Fan JB, Chen SY, et al. Quantification of pancreatic exocrine function of chronic pancreatitis with secretin-enhanced MRCP. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 7; 19(41):7177-7182.
78. Bitton S, Pettei MJ. Exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatr Rev*. 2016 Feb;37(2):85-87.
79. Bouwense SA, De Vries M, Schreuder LT, Olesen SS, Frokjaer JB, Drewes AM, et al. Systematic mechanism-orientated approach to chronic pancreatitis pain. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 7;21(1):47-59.
80. Bragg DA, Walling A. Metabolic syndrome: hyperlipidemia. *FP Essent*. 2015 Aug;435:17-23.
81. Buehler MW, Martignoni ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009 Dec 14;9:93.
82. Cai GH, Huang J, Zhao Y, Chen J, Wu HH, Dong YL, et al. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2013 Nov-Dec; 16(6):521-532.
83. Capurso G, Archibugi L, Stigliano S, Delle Fave G. Epidemiology, clinical features and treatment of chronic pancreatitis: current knowledge and future perspectives. *Recenti Prog Med*. 2016 Jun;107(6):328-336.
84. Capurso G, Archibugi L, Pasquali P, Aceti A, Balducci P, Bianchi P et al. Prevalence of chronic pancreatitis: Results of a primary care physician-based on population study. *Dig Liver Dis*. 2017;49(5):535-539.
85. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019 Mar 21;12:129-139.
86. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156:1264-1281.e1264.
87. Caughey GE, Roughead EE. Multimorbidity research challenges: where to go from here? *Journal of Comorbidity*. 2021;1;8-10.

88. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328-357.

89. Chen C, Yu X, Lu H, Xiao D, Mao W, Li L. Antioxidant protective effects of lactitol against endotoxemia in patients with chronic viral hepatitis. *Mol Med Rep*. 2013;7:401-405.

90. Cho E, Jung S, Kim J, Ko KS. The Relationship between Prohibitin 1 Expression, Hepatotoxicity Induced by Acetaminophen, and Hepatoprotection by S-Adenosylmethionine in AML12 Cells. *J Microbiol Biotechnol* 2022;32(11):1447-1453.

91. Conwell DL, Wu BU. Chronic Pancreatitis: making the diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1088-1095.

92. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kengang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2014;146:970-979.

93. Cote GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:266-273.

94. Cote GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar;9(3):266-273.

95. Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, Viganò M, Rigamonti C, Degasperi E, et al. Accuracy of transient elastography in assessing fibrosis at diagnosis in naïve patients with primary biliary cholangitis: a dual cut-off approach. *Hepatology*. 2021;74:1496-1508.

96. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII-renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76:959-974.

97. De-Las-Heras-Castaño G. The study of chronic pancreatitis epidemiology – the big challenge. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106(4):237-238.

98. De la Iglesia D, Vallejo-Senra N, Lopez-Lopez A, Iglesias-Garcia J, Lariho-Noia J, Nieto-Garcia L, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan;34(1):277-283.

99. De-Las-Heras-Castano G. The study of chronic pancreatitis epidemiology – the big challenge. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014 Apr;106(4):237-238.

100. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2016 Feb;45(2):241-247.

101. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version). *Ultraschall Med.* 2017;38:e16-e47.

102. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012 Sep;28(5):523-531.

103. Dite P, Novotny I, Nechutova H, Trna J. Chronic pancreatitis - classification, diagnosis and therapy. *Rozhl Chir.* 2012 Dec;91(12):684-691.

104. Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biol.* 2019;23:101107.

105. Dominguez Munoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Jun;24(3):233-241.

106. Dominguez-Munoz JE, Lucendo A, Carballo LF, Iglesias-Garcia J, Tenias JM. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014 Apr;106(4):239-245.

107. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czako L, Rosendahl J et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2018;18(8):847-854.

108. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar;26 Suppl 2:12-16.
109. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2017 Sep-Oct;17(5):720-731.
110. Eprovide.mapi-trust.org. (2020). ePROVIDE™ – Online Support for Clinical Outcome Assessments. Available from: <https://eprovide.mapi-trust.org/> [Accessed 27 Feb. 2020].
111. Farias MS, Budni P, Ribeiro CM, Parisotto EB, Santos CEI, Ferraz Dias J, et al. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol. Hepatol*. 2012;35:386-394.
112. Ferraioli G, Berzigotti A, Barr RG, Choi BI, Cui XW, Dong Y, et al. Quantification of liver fat content with ultrasound: a WFUMB position paper. *Ultrasound Med Biol*. 2021;47:2803-2820.
113. Ferraioli G, Kumar V, Ozturk A, Nam K, de Korte CL, Barr RG. US attenuation for liver fat quantification: an AIUM-RSNA QIBA pulse-echo quantitative ultrasound initiative. *Radiology*. 2022;302:495-506.
114. Ferraioli G. Review of liver elastography guidelines. *J Ultrasound Med*. 2019 38 9-14.
115. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver ultrasound elastography: an update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44:2419-2440.
116. Foncea CG, Moga TV, Sporea I, Popa A, Sirli R, Bende F, et al. The role of elastography for liver fibrosis screening in alcoholic liver disease. *Med Ultrason* 2022;24(4):406-413.
117. Fiiebl HS. Biliary pancreatitis: Remove Gallbladder immediately. *MMW Fortschr Med*. 2015 Nov 19;157(20):40.
118. Franz M. Weight Loss Interventions and Outcomes: Type 2 Diabetes. *Journal of Obesity & Weight Loss Therapy*; 2015. 5 p.

119. Fried MW, Navarro VJ, Afdhal N, Belle SH, Wahed AS, Hawke RL, et al. Effect of silymarin (milk thistle) on liver disease in patients with chronic hepatitis C unsuccessfully treated with interferon therapy: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:274-282.
120. Giannetto C, Arfuso F, Giudice E, Rizzo M, Piccione G, Mhalhel K, et al. Antioxidant and Hepatoprotective Effect of a Nutritional Supplement with Silymarin Phytosome, Choline Chloride, l-Cystine, Artichoke, and Vitamin E in Dogs. *Antioxidants* 2022;11(12):2339.
121. Gianni E, Forte P, Galli V, Razzolini G, Bardazzi G, Annese V. Prospective evaluation of liver stiffness using transient elastography in alcoholic patients following abstinence. *Alcohol Alcohol*. 2017;52:42-47.
122. Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Zinc/copper ratio: a predictor of pancreatic function in chronic pancreatitis? *Trop Gastroenterol*. 2016 Jan- Mar;37(1):19-26.
123. Gordon A, Hobbs DA, Bowden DS, Bailey MJ, Mitchell J, Francis AJP, Roberts SK. Effects of *Silybum marianum* on serum hepatitis C virus RNA, alanine aminotransferase levels and well-being in patients with chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2006;21:275-280.
124. Greer JB, Thrower E, Yadav D. Epidemiologic and mechanistic associations between smoking and pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015 Sep;13(3):332-346..
125. Grigsby B, Rodriguez-Rilo H, Khan K. Antioxidants and chronic pancreatitis: theory of oxidative stress and trials of antioxidant therapy. *Dig Dis Sci*. 2012 Apr;57(4):835-841.
126. Gupte AR, Forsmar CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(5):500-505.
127. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63:237-264.

128. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75:659-689.

129. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015 Sep;31(5):395-399.

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

131. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015 Sep;13(3):347-353.

132. Hawke RL, Schrieber SJ, Soule TA, Wen Z, Smith PC, Reddy KR, et al. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pharmacol.* 2010;50:434-449.

133. Hirano K, Saito T, Mizuno S, Tada M, Sasahira N, Isayama H, et al. Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Gut Liver.* 2014 Sep;8(5):563-568.

134. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2022;36;:21-29.

135. Horlenko O, Arkhij E, Prylypko L, Moskal O, Derbak M, Halay B. «Lipid triad» in patients with chronic pancreatitis in combination with arterial hypertension. *Archives of disease in childhood.* 2019;104(Suppl 3):A291-292.

136. Horlenko O, Moscal O, Arhiy E, Prylypko L, Derbak M, Halay B. Inflammatory response in chronic pancreatitis patients with exocrine insufficiency and ways correction. *Eur J Pediatr.* 2017;176(1445-1558):1487-1488.

137. Issa Y, Bruno MJ, Bakker OJ, Besselink MG, Schepers NJ, Van Santvoort HC, et al. Treatment options for chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Sep;11(9):556-564.

138. Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, et al. Evidencebased clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015.

J Gastroenterol. 2016 Feb;51(2):85-92.

139. Itu.int. Measuring digital development: Facts and figures 2019. 2020[online] Available from: <https://www.itu.int/en/itu-d/statistics/pages/facts/default.aspx> [Accessed 27 Feb. 2020].

140. Jang HR, Park HJ, Kang D, Chung H, Nam MH, Lee Y, et al. A protective mechanism of probiotic *Lactobacillus* against hepatic steatosis via reducing host intestinal fatty acid absorption. *Exp Mol Med*. 2019;51:1-14.

141. Jupp J, Fine D, Johnson CD. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Jun;24(3):219-231.

142. Kempeneers MA, Besselink MG, Issa Y, Van Hooft JE, Van Goor H, Bruno MJ, et al. Multidisciplinary treatment of chronic pancreatitis: an overview of current step-up approach and new options. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161:D1454.

143. Kerins MJ, Ooi A. The Roles of NRF2 in Modulating Cellular Iron Homeostasis. *Antioxid. Redox Signal*. 2018;29:1756-1773.

144. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 Sep;33(5):374-382.

145. Khodarahmi A, Javidmehr D, Eshaghian A, Ghoreishi Z--, Karimollah A, Yousefi H, et al. Curcumin exerts hepatoprotection via overexpression of Paraoxonase-1 and its regulatory genes in rats undergone bile duct ligation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2021;32(5):969-977.

146. Khomyn HO, Babinets LS, Halabitska IM. The structural and functional state of the pancreas and liver in chronic pancreatitis in combination with chronic viral hepatitis C depending on the index of the survey according to the international CAGE questionnaire. *Wiadomosci lekarskie*. 2023;76(3):487-495.

147. Kirkwood B, Sterne J. *Essential medical statistics*. 2nd Edition. Wiley-Blackwell; 2003. 512 p.

148. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Sep 7;3:17060.

149. Kothari D, Ketwaroo G, Freedman SD, Sheth SG. The Impact of

risk factors of chronic pancreatitis on secretin pancreatic function testing: results of a 20-year study. *Pancreas*. 2017 Aug; 6(7):887-890.

150. Krechler T, Kocna P, Vanickova Z, Svestka T, Lukas M, Dosedel J, et al. Faecal elastase-1 – its use in diagnosis of chronic pancreatitis. *Cas Lek Cesk*. 2006;145(6):480-483.

151. Law R, Lopez R, Costanzo A, Parsi MA, Stevens T. Endoscopic pancreatic function test using combined secretin and cholecystokinin stimulation for the evaluation of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2012 Apr;75(4):764-768.

152. Lederle FA, Bloomfield HE. Hypertriglyceridemia and pancreatitis – new evidence that less is more. *JAMA Intern Med*. 2017 May 1;177(5):744-745.

153. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 May 31;8(7):405-415.

154. Levy P, Dominguez-Munoz E, Imrie C, Lohr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J*. 2014 Oct;2(5):345-354.

155. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul;62(7):1702-1712.

156. Li JN, Lai YM, Qian JM, Guo T, Lil H, Tang XY. Trends in etiologies of chronic pancreatitis within 20 years: analysis of 636 cases. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Nov; 124(21):3556-3559.

157. Li JT, Yang H, Lei MZ, Zhu WP, Su Y, Li KY, et al. Dietary folate drives methionine metabolism to promote cancer development by stabilizing MAT IIA. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jun 22;7(1):192.

158. Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, Castineiras-Alvarino M, Nieto-Garcia L, Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2012;12:305-310.

159. Lohr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J*. 2013

Apr;l(2):79-83.

160. Look MP, Gerard A, Rao GS, Sudhop T, Fischer HP, Sauerbruch T; Spengler U. Interferon/antioxidant combination therapy for chronic hepatitis C-A controlled pilot trial. *Antivir Res.* 2009;43:113-122.

161. Madzak A, Olesen SS, Haldorsen IS, Drewes AM, Frokjser JB. Secretin-stimulated MR1 characterization of pancreatic morphology and function in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2017 Mar-Apr;17(2):228-236.

162. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2016 May 7;387(10031):1957-1966.

163. Maldonado LY, Arsene D, Mato JM, Lu SC. Methionine adenosyltransferases in cancers: Mechanisms of dysregulation and implications for therapy. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018 Jan;243(2):107-117.

164. Malik AM. Biliary pancreatitis. Deadly threat to the elderly. Is it a real threat? *Int J Health Sci (Qassim).* 2015 Jan;9(1):35-39.

165. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(1):10-25.

166. Marin S, Pardo O, Baguena R, Font G, Yusa V. Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the region of Valencia, Spain: a total diet study. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2017 Feb;34(2):228-240.

167. Marinov V, Gaidarski R, Draganov K. Some aspects of the etiology and the pathogenesis of chronic pancreatitis. *Khirurgiia.* 2011;(1):12-21.

168. Martinez-Moneo E, Stigliano S, Hedstrom A, Kaczka A, Malvik M, Waldthaler A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2016 Nov-Dec;16(6):988-994.

169. Marushko YV, Dmytryshyn OA, Dmytryshyn BY, Bovkun OA, Iovitsa TV. The role of ursodeoxycholic acid in the treatment of hepatobiliary diseases in children. *Mod Pediatr* 2022(5):84-92.

170. Masamune A, Kume K, Shimosegawa T. Sex and age differences in alcoholic pancreatitis in Japan: a multicenter nationwide survey. *Pancreas*. 2013 May;42(4):578-583.

171. Mato JM, Martínez-Chantar ML, Lu SC. Methionine metabolism and liver disease. *Annu Rev Nutr*. 2018;28:273-293.

172. Melitas C, Meiselman M. Metabolic pancreatitis: pancreatic steatosis, hypertriglyceridemia, and associated chronic pancreatitis in 3 patients with metabolic syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2018 Jun 25;12(2):331-336.

173. Medstat.gov.ua. Медичні кадри та мережа закладів охорони здоров'я системи МОЗ України за 2017-2018 роки. 2019[online]. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVIII.html> [Accessed 27 Feb. 2020].

174. Medvedev R., Ploen D, Hildt E. HCV and Oxidative Stress: Implications for HCV Life Cycle and HCV-Associated Pathogenesis. *Oxid Med Cell. Longev*. 2016;2016;9012580.

175. Melhem A, Stern M, Shibolet O, Israeli E, Ackerman Z, Pappo O, Hemed N, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants: Results of a phase I clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 2015;39:737-742.

176. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:16.

177. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022;71:1006-1019.

178. Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J, Jamidar PA. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Dis Mon*. 2014;60(12):530-550.

179. Lee S, Kim S, Lee S, Park H. Chronic viral hepatitis accelerates lung function decline in smokers. *Clin Exp Med*. 2022. doi: 10.1007/s10238-022-00963-5.

180. Löhr JM. Exocrine Pancreatic Insufficiency. Bremen: UNI-MED; 2010. 91 p.

181. Nagaoka Y, Takanashi K, Minami S, Sasaki N, Nishihori Y, Takayanagi N, et al. Malabsorption syndrome due to chronic pancreatitis resulting in severe zinc deficiency. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2002 Jan 10;91(1):453-455.

182. Nandhakumar N, Green MR. Interpretations: How to use faecal elastase testing. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020 Aug;95(4):119-123.

183. Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, Nahon P, Moreno C, Boursier J, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:614-625.

184. [Nhmrc.gov.au.Clinical Practice Guidelines for the management of overweight and obesity | NHMRC](https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/clinical-practice-guidelines-management-overweight-and-obesity). 2020[online]. Available from: <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/clinical-practice-guidelines-management-overweight-and-obesity> [Accessed 27 Feb. 2020].

185. Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Review Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *Journal of Comorbidity*. 2011;1;28-44.

186. Nowihska P, Kasacka I. Changes in the pancreas caused by different types of hypertension. *Acta Biochim Pol*. 2017;64(4):591-595.

187. Odeyemi S, Dewar J. Repression of Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in HepG2 Cells by Polyphenolic Compounds from *Lauridia tetragona* (L.f.) R.H. Archer. *Molecules*. 2019 Jun 4;24(11):2118.

188. Onizuka S, Ito M, Sekine I, Tsunoda T, Eto T. Spontaneous pancreatitis in spontaneously hypertensive rats. *Pancreas*. 1994 Jan;9(1):54-61.

189. Paracha UZ, Fatima K, Alqahtani M, Chaudhary A, Abuzenadah A. Oxidative stress and hepatitis C virus. *Virology*. 2013;10:1.

190. Fooladi AAI, Hosseini HM, Nourani MR, Khani S, Alavian SM. Probiotic as a novel treatment strategy against liver disease. *Hepat Mon*. 2013;13:e7521.

191. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021;74:1109-1116.
192. Pascale RM, Peitta G, Simile MM, Feo F. Alterations of Methionine Metabolism as Potential Targets for the Prevention and Therapy of Hepatocellular Carcinoma. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jun 21;55(6):296.
193. Park SM, Lee HS, Kim SY, Ahn JH, Kim JH, Koo JS, et al. Clinical characteristics of chronic pancreatitis according to the history of pancreatitis. *Korean J Gastroenterol*. 2009 Apr;53(4):239-245.
194. Park WG. Clinical chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016 Sep;32(5):415-421.
195. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med*. 2019;65:37-55.
196. Patil NY, Rus I, Downing E, Mandala A, Friedman JE, Joshi AD. Cinnabarinic Acid Provides Hepatoprotection Against Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2022;383(1):32-43.
197. Perla FM, Prelati M, Lavorato M, Visicchio D, Anania C. The role of lipid and lipoprotein metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Children*. 2017;4:46.
198. Pezzilli R. Pain in chronic pancreatitis: from the bench to the bedside. *JOP*. 2012;13:245-246.
199. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Res*. 2018 May 17;7:pii: F1000 Faculty Rev-607.
200. Polyak SJ, Ferenci P, Pawlotsky JM. Hepatoprotective and antiviral functions of silymarin components in hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2013;57:1262-1271.
201. Pose E, Ginès P. Transient elastography for alcoholic liver disease: a step forward. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:589-591.

202. Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, Frokjaer JB, Drewes AM. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7282-7291.

203. Pujahari AK. Chronic Pancreatitis: A Review. *Indian J Surg*. 2015 Dec;77(Suppl3):1348-1358.

204. Rajesh G, Girish BN, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Diet, nutrient deficiency and chronic pancreatitis. *Trop Gastroenterol*. 2013 Apr-Jun;34(2):68-73.

205. Rajesh G, Kumar H, Menon S, Balakrishnan V. Pancreatitis in the setting of the metabolic syndrome. *Indian J Gastroenterol*. 2012 Apr;31(2):79-82.

206. Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, Rajkumar JS, Bapaye A, Kini D, et al. A 51- week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2013 Mar-Apr;13(2): 133-139.

207. Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul;62(7):1745-1750.

208. Razzaq Z, Malik A. Viral load is associated with abnormal serum levels of micronutrients and glutathione and glutathione-dependent enzymes in genotype 3 HCV patients. *BBA Clin*. 2014;2:72-78.

209. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol*. 2018 Dec;11(6):441-448.

210. Robles L, Vaziri ND, Ichii H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of pancreatitis: effect of antioxidant therapy. *Pancreat Disord Ther*. 2013 Apr 1;3(1):112.

211. Rodrigues-Pinto E, Caldeira A, Soares JB, Antunes T, Carvalho JR, Costa-Maia J, et al. Clube Portugues do Pancreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Etiology, Natural History, and Diagnosis (Part 1) *GE Port J Gastroenterol*. 2019;26(5):346-355.

212. Roe B, Kensicki E, Mohney R, Hall WW. Metabolomic Profile of Hepatitis C Virus-Infected Hepatocytes. PLoS ONE. 2011;6:1-8.
213. Rodrigues-Pinto E, Caldeira A, Soares JB, Antunes T, Carvalho JR, Costa-Maia J, et al. Clube Portugues do Pancreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Etiology, Natural History, and Diagnosis (Part 1) GE Port J Gastroenterol. 2019;26(5):346-355..
214. Rose P, Fraine E, Hunt LP, Acheson DW, Braganza JM. Dietary antioxidants and chronic pancreatitis. Hum Nutr Clin Nutr. 1986 Mar; 40(2):151-164.
215. Rotstein OD. Circulating cytokines in predicting development of severe acute pancreatitis. Crit Care. 2014 Oct 20;18(5):575.
216. Ruggieri A, Anticoli S, Nencioni L, Sgarbanti R, Garaci E. Interplay between Hepatitis C Virus and Redox Cell Signaling. Int J Mol Sci. 2013;14:4705-4721.
217. Rupasinghe SN, Siriwardena AK. Long-term outcome of patients with chronic pancreatitis treated with micronutrient antioxidant therapy. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2017 Apr;16(2):209-214.
218. Sabirin F, Lim SM, Neoh CF, Ramasamy K. Hepatoprotection of Probiotics Against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in vivo: A Systematic Review. Front Nutr. 2022;9:844374.
219. Sahibzada MUK, Zahoor M, Sadiq A, ur Rehman F, Al-Mohaimed AM, Shahid M, et al. Bioavailability and hepatoprotection enhancement of berberine and its nanoparticles prepared by liquid antisolvent method. Saudi J Biol Sci 2021;28(1):327-332.
220. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses. EBioMedicine. 2015 Nov 14;2(12): 1996-2002.
221. Sandhiutami NMD, Dewi RS, Khairani S, Putri RNA. Enhancement of curcumin level and hepatoprotective effect in rats through antioxidant activity following modification into nanosized particles. Vet World. 2022;15(9):2323-2332.

222. Sanyal C, Stolee P, Juzwishin D and Huserea D. Economic evaluations of eHealth technologies: A systematic review. *PLOS ONE*. 2018;13(6):0198112.
223. Sharma SK, Arogya SM, Bhaskarmurthy DH, Agarwal A, Velusami CC. Hepatoprotective activity of the *Phyllanthus* species on tert-butyl hydroperoxide (t-BH)-induced cytotoxicity in HepG2 cells. *Pharmacogn Mag*. 2011 Jul;7(27):229-233.
224. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):195-203.
225. Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2017 Feb;42(2):101-119.
226. Schrader H, Menge BA, Zeidler C, Ritter PR, Tannapfel A, Uhl W, et al. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. *Diabetologia*. 2010 Jun;53(6):1062-1069.
227. Shah MH, Roshan R, Desai R, Kadam SS. Neonatal hyperlipidemia with pancreatitis: Novel gene mutation of lipoprotein lipase. *J Postgrad Med*. 2018 Oct-Dec;64(4):247-249.
228. Schrader H, Menge BA, Schneider S, Belyaev O, Tannapfel A, Uhl W, et al. Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;136(2):513-522.
229. Sehgal R, Bedi O, Trehanpati N. Role of Microbiota in Pathogenesis and Management of Viral Hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:341.
230. Sikkens EC, Cahen DL, Van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatology*. 2012 Jan-Feb;12(1):71-3.
231. Silva Rde B, Ramalho FS, Ramalho LZ. The effect of anti-hypertensive drugs on the obstructive pancreatitis in rats. *Acta Cir Bras*. 2010 Oct;25(5):396-400.
232. Simonson W. Update on statin drugs for lipid disorders. *GeriatrNurs*. 2018 May-Jun;39(3):350-351.

233. Singhvi A, Yadav D. Myths and realities about alcohol and smoking in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):355-361.
234. Sri Manjari K, Nallari P, Vidyasagar A, Jyothy A, Venkateshwari A. Plasma TGF- β 1, MMP-1 and MMP-3 levels in chronic pancreatitis. *Indian J Clin Biochem*. 2012 Apr;27(2):152-156.
235. Srirama R, Deepak HB, Senthilkumar U, Ravikanth G, Gurumurthy BR, Shivanna MB, et al. Hepatoprotective activity of Indian *Phyllanthus*. *Pharm Biol*. 2012 Aug;50(8):948-953.
236. [Static.diabetesaustralia.com.au](http://static.diabetesaustralia.com.au/s/fileassets/diabetes-australia/659c89a3-dcc2-4a2e-86e5-cc1d09956c60.pdf). (2020). [online] Available from: <http://static.diabetesaustralia.com.au/s/fileassets/diabetes-australia/659c89a3-dcc2-4a2e-86e5-cc1d09956c60.pdf> [Accessed 27 Feb. 2020].
237. Tandon RK, Garg PK. Oxidative stress in chronic pancreatitis: pathophysiological relevance and management. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Nov 15;15(10):2757-2766.
238. Turner R. Chronic pancreatitis: Negotiating the complexities of diagnosis and management. *Aust Fam Physician*. 2015 Oct;44(10):718-722.
239. Umetsu T, Inoue J, Kogure T, Kakazu E, Ninomiya M, Iwata T, et al. Inhibitory effect of silibinin on hepatitis B virus entry. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;494:20-25.
240. Van Gossum A, Closset P, Noel E, Cremer M, Neve J. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 1996;41:1225-1231.
241. Vaquero Raya EC. Chronic pancreatitis: beyond alcohol. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;35(8):577-584.
242. Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Ferrigno A, Berardo C. Changes in Glutathione Content in Liver Diseases: An Update. *Antioxidants*. 2021;10:364.
243. Viun T, Pasiashvili L. Pathogenetic links of the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease and their role in the formation of complications. *Georgian Med News*. 2018 Oct;(283):81-84.

244. Vujasinovic M, Hedstrom A, Maisonneuve P, Valente R, Von Hom H, Lohr JM, et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 7;25(5):600-607.
245. Wagoner J, Negash A, Kane OJ, Martinez LE, Nahmias Y, Bourne N, et al. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle. *Hepatology*. 2010;51:1912-1921.
246. Watanabe T, Kudo M, Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol*. 2017 Mar;10(2):283-298.
247. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J. Hepatol*. 2014;61:S58–S68.
248. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*. 2017;132:1557-1573.
249. Whitcomb DC. Primer on precision medicine for complex chronic disorders. *Clin Trans Gastroenterol*. 2019;10(7):e00067.
250. Whitcomb DC, Yadav D, Adam S, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA et al. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatology*. 2018;8(4-5):520-531.
251. Wu YF, Fu SL, Kao CH, Yang CW, Lin CH, Hsu MT, Tsai TF. Chemopreventive effect of silymarin on liver pathology in HBV X protein transgenic mice. *Cancer Res*. 2018;68:2033-2042.
252. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2021; 106;(12):2192.
253. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Bishop MD, Baillie J, Sherman S. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2009;169:1035-1045.
254. Yang D, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 Sep;33(5):396-403.

255. Yang XO, Li JN, Qian JM. The role of fecal elastase-1 in pancreatic diseases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2006 Apr;45(4):285-288.

256. Yu JH, Kim H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 14;20(46):17324-17329.

257. Yuan L, Gu X, Yin Z, Kang W. Antioxidant activities in vitro and hepatoprotective effects of *Nelumbo nucifera* leaves in vivo. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2014 Apr 3;11(3):85-91.

258. Zafrir B, Saliba W, Jubran A, Hijazi R, Shapira C. Severe hypertriglyceridemia – related pancreatitis: characteristics and predictors of recurrence. *Pancreas*. 2019 Feb;48(2):182-186.

259. Zator Z, Whitcomb DC. Insights into the genetic risk factors for the development of pancreatic disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(3):323-336.

260. Zhao Y, Liu X, Liang C, Pei T, Guo M, Wang J, et al. α -Lipoic Acid Alleviated Fluoride-Induced Hepatocyte Injury via Inhibiting Ferroptosis. *J Agric Food Chem*. 2022;70(50):15962-15971.

261. Zhong Y, Zou R, Cao J, Peng M. Glutathione S-transferase M1 and glutathione S-transferase T1 genotype in chronic pancreatitis: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2015 Feb;43(1):9-16.

262. Zhu X, Jia X, Cheng F, Tian H, Zhou Y. c-Jun acts downstream of PI3K/AKT signaling to mediate the effect of leptin on methionine adenosyltransferase 2B in hepatic stellate cells in vitro and in vivo. *J Pathol*. 2020 Dec;252(4):423-432.

263. Zeng Y, Chen S, Fu Y, Wu W, Chen T, Chen J, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with hepatitis B virus–induced chronic liver disease covering chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat*. 2020;27:143-155.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць здобувача за темою дисертації:

1. Бабінець ЛС, Шайген ОР, Хомин ГО. Якість життя хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із вірусним гепатитом С. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 2018;1:38-43. DOI: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8608
2. Бабінець ЛС, Шайген ОР, Хомин ГО. Клініко-патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту в поєднанні з вірусним гепатитом С в амбулаторній практиці. Гастроентерологія, 2018;52(2):88-92. DOI: 10.22141/2308-2097.52.2.2018.132614
3. Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HO, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. Wiadomosci lekarskie. 2019;72(4):595-599. *SCOPUS*
4. Бабінець ЛС, Криськів ОІ, Шайген ОР, Хомин ГО. Ефективність біорегуляційного підходу у комплексній корекції ендогенної інтоксикації при хронічних ураженнях панкреатогепатобіліарної системи. Гастроентерологія, 2020;2(54):84-87. DOI: 10.22141/2308-2097.54.2.2020.206225
5. Хомин ГО, Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Аналіз ефективності додаткового включення гепатотрофного засобу до комплексної відновної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С. Фітотерапія. Часопис. 2022;3:55-62. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-55
6. Babinets LS, Khomyn HO, Halabitska IM. The Complex Rehabilitation Effectiveness of Patients with Chronic Pancreatitis and Chronic Viral Hepatitis C. Acta Balneologica. 2022;24(170):324-326. DOI: 10.36740/abal202204108 (Web of Sciences)
7. Хомин ГО, Бабінець ЛС. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. Вісник клубу панкреатологів. 2023;2:4-8. DOI: 10.33149/vkr.2023.02.02

8. Хомин ГО, Бабінець ЛС. Дієвість диференційованої гепатотрофної терапії у комплексному веденні пацієнтів із коморбідністю хронічного панкреатиту і хронічного вірусного гепатиту С. Сімейна Медицина. Європейські практики. 2022;4:52-58. DOI: 10.30841/2786-720X.4.2022.274662

9. Бабінець ЛС, Хомин ГО, Галабіцька ІМ. Характеристики стану підшлункової залози й печінки при хронічному панкреатиті на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С залежно від результатів тестування за міжнародною анкетною CAGE. Гастроентерологія. 2023;57(1):29-34. DOI: 10.22141/2308-2097.57.1.2023.524

10. Khomyn HO, Babinets LS, Halabitska IM. The structural and functional state of the pancreas and liver in chronic pancreatitis in combination with chronic viral hepatitis C depending on the index of the survey according to the international CAGE questionnaire. Wiadomosci lekarski. 2023;76(3):487-495. DOI: 10.36740/WLek202303104 **SCOPUS**

11. Хомин ГО, Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Оцінка морфологічних змін гастродуоденальної зони пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С. Гастроентерологія. 2023;57(2):70-77. DOI: 10.22141/2308-2097.57.2.2023.534

12. Хомин ГО, Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Аналіз морфології слизової оболонки гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С під впливом комбінованої гепатопротекції. Сімейна Медицина. Європейські практики. 2023;2:50-56. DOI: 10.30841/2786-720X.2.2023.281216

13. Бабінець ЛС, Шайген ОР, Хомин ГО. Особливості коморбідного перебігу хронічного панкреатиту та вірусного гепатиту С у загальноклінічній практиці. Здоров'я України. 2018;1(47):56.

14. Шайген ОР, Бабінець ЛС, Хомин ГО. Оцінка впливу вірусного гепатиту С у фазі ремісії на якість життя пацієнтів із хронічним панкреатитом. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції Сучасні аспекти

діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2020 жовт. 8-9; Тернопіль. Тернопіль; 2020. С. 63-64.

15. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ, Хомин ГО. Складне питання клінічної панкреатології – діагностика раку підшлункової залози: актуальність проблеми, реалії та перспективи. *Здоров'я України*. 2020;6(67):30-31.

16. Хомин ГО. Особливості клініки хронічного панкреатиту та якості життя пацієнтів при коморбідності з вірусним гепатитом С. В: *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю XII Український гастроентерологічний тиждень*; 2020 листоп. 26-27; Дніпро. Дніпро; 2020. С. 117.

17. Шайген О, Бабінець Л, Хомин Г. Динаміка показників ендогенної інтоксикації при комплексній біорегуляційній терапії хронічних уражень панкреатогепатобіліарної системи. In: *Abstracts of the 12th International scientific and practical conference Impact of modernity on science and practice*; 2020 April 13-14; Edmonton. Edmonton; 2022. P. 645-648.

18. Хомин ГО, Бабінець ЛС. Обґрунтування застосування гепатотропного засобу у комплексному лікуванні хронічного панкреатиту на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С. В: *Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини*; 2022 черв. 9; Тернопіль. Тернопіль; 2022. С. 37-38.

19. Хомин ГО, Бабінець ЛС. Ефективність комплексного лікування із включенням метадоксину при веденні пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С. В: *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів*; 2022 жовт. 12-13; Тернопіль. Тернопіль; 2022. С. 37-38.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- науково-практична конференція з міжнародною участю «XII Український гастроентерологічний тиждень» (м. Дніпро, 26-27 листопада 2020 р.) *(публікація)*;
- The 12th International scientific and practical conference «Impact of modernity on science and practice» (Edmonton, 13-14 April 2020) *(публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 8-9 жовтня 2020 р.) *(публікація)*.
- науковий симпозіум з міжнародною участю «Проблемні питання функціональних розладів органів травлення та коморбідності у загальнолікарській практиці, особливості фармацевтичної опіки» (м. Тернопіль, 16-17 грудня 2021 р.) *(доповідь)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні аспекти вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики-сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 17-18 лютого 2022 р.) *(доповідь)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 23-24 червня 2022 р.) *(доповідь)*;
- підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.) *(публікація, доповідь)*;

- Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 12-13 жовтня 2022 р.) *(публікація, доповідь)*;
- XIX науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики-сімейного лікаря», у рамках якої відбулась науково-практична конференція «Основні сучасні концепції діагностики та лікування захворювань і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози» (м. Тернопіль, 23-24 лютого 2023 р.) *(доповідь)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 22-23 червня 2023 р.) *(доповідь)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

з надання первинної медичної допомоги

КНП «ЦПМСД» м. Тернополя

Н.І. Боднар

_____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із використанням комбінації гепатопротекторів метадоксину та гепаразину.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
3. **Джерело інформації:** ГО. Хомин, ЛС. Бабінець. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. Вісник клубу панкреатологів; 2023;2;4-8; doi: 10.33149/vkr.2023.02.01
4. **Впроваджено:** терапевтичне відділення №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 25.

Позитивні результати (25): підвищення загальної популяції Т-лімфоцитів на 57,7%, NK-клітин - на 39,4%; Т-хелперів - на 36,3%; Т-супресорів - на 45,3%; зменшення кількості В-лімфоцитів - 35,6%; імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) на 45,7%.

7. **Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
8. **Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
9. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним панкреатитом із супутнім хронічним вірусним гепатитом С.
10. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

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



Н.І. Боднар

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

з надання первинної медичної допомоги

КНП «ЦПМСД» м. Тернополя

Н.І. Боднар

«» 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із включенням курсу гепатотрофного засобу гепаризину.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
3. **Джерело інформації:** Хомин Г, Бабінець Л, Галабіцька І. (2022). Аналіз ефективності додаткового включення гепатотрофного засобу до комплексної відновної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С. Фітотерапія. Часопис, 3, 55–62, doi: 10.33617/2522-9680-2022-3-55
4. **Впроваджено:** терапевтичне відділення №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 35.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** уміст фекальної α -еластази підвищувався на 54,4% проти 39,9%, уміст глюкози знижувався на 15,6% проти 10,0%, бальний показник копрограми знижувався на 40,2% проти 25,1%, бальний УЗ-показник структури ПЗ знижувався на 74,4% проти 33,6% ($p < 0,05$).
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

з надання первинної медичної допомоги

КНП «ЦПМСД» м. Тернополя



Н.І. Боднар

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Одеського національного
медичного університету,
академик НАМН України
Валерій Запорожан

«18» 04 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із використанням комбінації гепатопротекторів метадоксину та гепаразину.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
1. **Джерело інформації:** ГО. Хомин, ЛС. Бабінець. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. Вісник клубу панкреатологів; 2023;2;4-8; doi: 10.33149/vkr.2023.02.01
2. **Впроваджено:** Тернопільський національний медичний університет, кафедра терапії та сімейної медицини медичного факультету.
3. **Терміни впровадження:** жовтень 2022 року по лютий 2023 року
4. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету.
5. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно впливу гепатотрофних засобів на перебіг хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С.

Відповідальний за впровадження:Завідувачка кафедри сімейної медицини
та поліклінічної терапії
д.мед.н., професорка

В.І. Величко

ДОДАТОК В.4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП «Лікарня
 святого Мартина»
 Мукачівської міської ради
 Закарпатської області



Євген МЕШКО
 (П.І.Б.)
 06 20 23 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із використанням комбінації гепатопротекторів метадоксину та гепаразину.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
3. **Джерело інформації:** ГО. Хомин, ЛС. Бабінець. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. Вісник клубу панкреатологів; 2023;2;4-8; doi: 10.33149/vkr.2023.02.01
4. **Впроваджено:** Хірургічне відділення № 1 КНП «Лікарня святого Мартина» Мукачівської міської ради Закарпатської області.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 14.
7. **Позитивні результати (25):** підвищення загальної популяції Т-лімфоцитів на 57,7%, NK-клітини - на 39,4%; Т-хелперів - на 36,3%; Т-супресорів - на 45,3%; зменшення кількості В-лімфоцитів - 35,6%; імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) на 45,7%.
8. **Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
9. **Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним панкреатитом із супутнім хронічним вірусним гепатитом С.
11. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження


 (підпис)

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

(П.І.Б.)

ДОДАТОК В.5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП «Лікарня
 святого Мартина»
 Мукачівської міської ради
 Закарпатської області
 Євген МЕШКО
 (П.І.Б.)

20 23 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із включенням курсу гепатотрофного засобу гепаризину.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
3. **Джерело інформації:** Хомин Г, Бабінець Л, Галабіцька І. (2022). Аналіз ефективності додаткового включення гепатотрофного засобу до комплексної відновної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С. Фітотерапія. Часопис, 3, 55–62, doi: 10.33617/2522-9680-2022-3-55
4. **Впроваджено:** Хірургічне відділення № 1 КНП «Лікарня святого Мартина» Мукачівської міської ради Закарпатської області.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 16.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** уміст фекальної α -еластази підвищувався на 54,4% проти 39,9%, уміст глюкози знижувався на 15,6% проти 10,0%, бальний показник копрограми знижувався на 40,2% проти 25,1%, бальний УЗ-показник структури ПЗ знижувався на 74,4% проти 33,6% ($p < 0,05$).
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

(підпис)

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

(П.І.Б.)

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої
 медичної допомоги»
 Грушко І.І.
 «6» 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із використанням комбінації гепатопротекторів метадоксину та гепаразину.
- Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
- Джерело інформації:** ГО. Хомин, ЛС. Бабінець. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. Вісник клубу панкреатологів; 2023;2;4-8; doi: 10.33149/vkr.2023.02.01
- Впроваджено:** гастроентерологічне відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» за адресою м. Чернівці, вул. Фастівська, 2.
- Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
- Загальна кількість спостережень:** 25.

Позитивні результати (25): підвищення загальної популяції Т-лімфоцитів на 55%, NK-клітин - на 40%; Т-хелперів - на 38%; Т-супресорів - на 45%; зменшення кількості В-лімфоцитів - 35%; імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) на 43%.

- Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
- Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
- Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним панкреатитом із супутнім хронічним вірусним гепатитом С.
- Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор
 ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»



ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої
 медичної допомоги»
 Грушко І.І.
 «10» 06 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із включенням курсу гепатотрофного засобу генаризину.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С.; аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
3. **Джерело інформації:** Хомин Г, Бабінець Л, Галабіцька І. (2022). Аналіз ефективності додаткового включення гепатотрофного засобу до комплексної відновної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С. Фітотерапія. Часопис, 3, 55–62, doi: 10.33617/2522-9680-2022-3-55
4. **Впроваджено:** гастроентерологічне відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» за адресою м. Чернівці, вул. Фастівська, 2.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 25.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** уміст фекальної α -еластази підвищувався на 55% проти 40%, уміст глюкози знижувався на 15% проти 10%, бальний показник копрограми знижувався на 40% проти 25%, бальний УЗ-показник структури ПЗ знижувався на 75% проти 33%.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор
 ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»



І.І. Ілащук

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "ЦПМСД №3"

Колоденко О.В.

« 17 » жовтня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із використанням комбінації гепатопротекторів метадоксину та гепаразину.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
3. **Джерело інформації:** ГО. Хомин, ЛС. Бабінець. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. Вісник клубу панкреатологів; 2023;2;4-8; doi: 10.33149/vkr.2023.02.01
4. **Впроваджено:** терапевтичне відділення №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 25.

Позитивні результати (25): підвищення загальної популяції Т-лімфоцитів на 57,7%, NK-клітин - на 39,4%; Т-хелперів - на 36,3%; Т-супресорів - на 45,3%; зменшення кількості В-лімфоцитів - 35,6%; імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) на 45,7%.

7. **Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.

8. **Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.

9. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним панкреатитом із супутнім хронічним вірусним гепатитом С.

10. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

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



Кодрян М.В.

ДОДАТОК В.9



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із використанням комбінації гепатопротекторів метадоксину та гепаразину.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
3. **Джерело інформації:** ГО. Хомин, ЛС. Бабінець. Імуотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. Вісник клубу панкреатологів; 2023;2;4-8; doi: 10.33149/vkr.2023.02.01
4. **Впроваджено:** Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ».
5. **Терміни впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, аспірантів, здобувачів кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, аспірантів, стосовно впливу гепатотрофних засобів на перебіг хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С.

Відповідальний за впровадження:

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

Валентина КОВАЛЬ

ДОДАТОК В.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "Тернопільська комунальна
міська лікарня №2"

Левчук Р.Д.

«10» 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із включенням курсу гепатотрофного засобу гепаризину.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
3. **Джерело інформації:** Хомин Г, Бабінець Л, Галабіцька І. (2022). Аналіз ефективності додаткового включення гепатотрофного засобу до комплексної відновної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С. Фітотерапія. Часопис, 3, 55–62, doi: 10.33617/2522-9680-2022-3-55
4. **Впроваджено:** терапевтичне відділення №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 35.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** уміст фекальної α -еластази підвищувався на 54,4% проти 39,9%, уміст глюкози знижувався на 15,6% проти 10,0%, бальний показник копрограми знижувався на 40,2% проти 25,1%, бальний УЗ-показник структури ПЗ знижувався на 74,4% проти 33,6% ($p < 0,05$).
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка терапевтичного відділення №2
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»

Л.І. Складанюк

ДОДАТОК В.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "Тернопільська комунальна
міська лікарня №2"

Левчук Р.Д.

« 14 » 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із використанням комбінації гепатопротекторів метадоксину та гепаразину.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
3. **Джерело інформації:** ГО. Хомин, ЛС. Бабінець. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. Вісник клубу панкреатологів; 2023;2;4-8; doi: 10.33149/vkr.2023.02.01
4. **Впроваджено:** терапевтичне відділення №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 25.

Позитивні результати (25): підвищення загальної популяції Т-лімфоцитів на 57,7%, NK-клітин - на 39,4%; Т-хелперів - на 36,3%; Т-супресорів - на 45,3%; зменшення кількості В-лімфоцитів - 35,6%; імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) на 45,7%.

7. **Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
8. **Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
9. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним панкреатитом із супутнім хронічним вірусним гепатитом С.

10. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка терапевтичного відділення №2
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»

Л.І. Складанюк

ДОДАТОК В.12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету

доцент І.В.Геруш

« 11 » *Березня* 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із використанням комбінації гепатопротекторів метадоксину та гепаразину.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
1. **Джерело інформації:** ГО. Хомин, ЛС. Бабінець. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. Вісник клубу панкреатологів; 2023;2;4-8; doi: 10.33149/vkr.2023.02.01
2. **Впроваджено:** Буковинський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб.
3. **Терміни впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року
4. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб.
5. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно впливу гепатотрофних засобів на перебіг хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С.

Відповідальний за впровадження:

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

Т.О. Ілашук

ДОДАТОК В.13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
професор А.Г. Нгульгай



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом і супутнім хронічним вірусним гепатитом С із використанням комбінації гепатопротекторів метадоксину та гепаразину.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., аспірант кафедри терапії та сімейної медицини Хомин Г.О.
1. **Джерело інформації:** ГО. Хомин, ЛС. Бабінець. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. Вісник клубу панкреатологів; 2023;2;4-8; doi: 10.33149/vkr.2023.02.01
2. **Впроваджено:** Тернопільський національний медичний університет, кафедра терапії та сімейної медицини медичного факультету.
3. **Терміни впровадження:** вересень 2022 року по лютий 2023 року
4. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету.
5. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно впливу гепатотрофних засобів на перебіг хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С.

Відповідальний за впровадження:

доцент кафедри терапії та сімейної медицини
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
кандидат медичних наук

І.О. Боровик