

Державний вищий навчальний заклад
«Ужгородський національний університет»
Міністерство освіти і науки України

Державний вищий навчальний заклад
«Ужгородський національний університет»
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Опаленик Світлана Михайлівна

УДК: 616.37-002.2-08:616.13-004.6

ДИСЕРТАЦІЯ


Особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на атеросклероз та
обґрунтування методів їх 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


С.М. Опаленик

Науковий керівник: Сірчак Єлизавета Степанівна, доктор медичних наук,
професор

Ужгород – 2021

Анотація

Опаленик С. М. Особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на атеросклероз та обґрунтування методів їх лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії із галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», МОН України, Ужгород, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей перебігу хронічного панкреатиту у хворих на атеросклероз та розробці ефективних диференційованих методів їх лікування.

В основу дисертаційного дослідження покладено результати загальноклінічного та лабораторно-інструментального обстеження 180 хворих на хронічний панкреатит (ХП) без атеросклеротичних змін та з атеросклерозом, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні гастроентерології та ендокринологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака», а також на диспансерному обліку у сімейного лікаря, дільничного терапевта протягом 2016-2020 років. Всі досліджувані нами пацієнти отримували базове лікування хронічного панкреатиту та атеросклерозу відповідно до вимог уніфікованих клінічних протоколів. Залежно від призначеної комплексної терапії, всіх хворих на ХП без атеросклеротичних змін було поділено на 2 п/групи: 1.1 п/група хворих отримувала базове лікування ХП; 1.2 п/група – до складу комплексної терапії додатково отримувала нутрицевтик «АрмоЛППД» та препарат мелатоніну. Хворих на ХП та атеросклероз також було поділено на 2 п/групи залежно від медикаментозної терапії: хворі 2.1 п/групи отримували базове лікування ХП та атеросклерозу; хворі 2.2 п/групи – додатково також отримували нутрицевтик «АрмоЛППД» та препарат мелатоніну. Для порівняння результатів

дослідження була створена контрольна група практично здорових осіб, репрезентативна за віком та статтю (n=30).

Було встановлено, що основними проявами ХП у поєднанні з атеросклерозом були: больовий (93,0%), диспепсичний (зниження апетиту – 84,0%; нудота – 77,0%; метеоризм – 66,0%) синдроми та синдром зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) (стеаторея – 65,0%; проноси – 62,0%; поліфекалія – 49,0%). За результатами загальноклінічного дослідження крові, у хворих на ХП та атеросклероз спостерігалось підвищення (імовірно, компенсаторне) рівня еритроцитів (до $5,1 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{л}$) та гемоглобіну (до $153,7 \pm 2,2$ г/л), а також лейкоцитоз ($9,9 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$), як прояв запальних змін в організмі даних пацієнтів. При цьому, за результатами біохімічного аналізу крові було встановлено зростання рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) (до $68,56 \pm 8,55$ Од/л у хворих I групи та до $79,13 \pm 19,6$ Од/л у хворих II групи) як прояву токсичного ураження досліджуваних пацієнтів, підвищення рівня α -амілази у сироватці крові до $135,3 \pm 4,6$ Од/л у хворих I групи та до $164,9 \pm 3,7$ Од/л у хворих II групи відповідно.

За результатами антропометрії було встановлено дефіцит маси тіла за показником індексу маси тіла (ІМТ) ($18,49 \pm 0,95$ кг/м²) у хворих на ХП без атеросклерозу та надмірну масу тіла (ІМТ – $26,26 \pm 2,17$ кг/м²) у хворих, в яких ХП поєднувався з атеросклерозом. Дослідження компонентного складу тіла встановило дефіцит жирової та м'язової маси тіла у всіх хворих на ХП без атеросклерозу та надмірний вміст жиру при дефіциті м'язової маси («приховане» ожиріння) у хворих на ХП та атеросклероз. Також було встановлено кореляційну залежність між рівнем тригліцеридів (ТГ) та показником ІМТ ($r=0,62$; $p=0,013$), рівнем загального холестерину (ЗХС) та ІМТ ($r=0,63$; $p=0,01$), рівнем ТГ та окружністю талії (ОТ) ($r=0,66$; $p=0,021$), рівнем ЗХС та ОТ ($r=0,56$; $p=0,01$) у хворих II групи.

Наявність екзокринної недостатності у хворих на ХП було підтверджено за результатами копрограми (хворі I групи – у 91,25% було виявлено стеаторею, у 57,5% – креаторею, у 46,25% – амілорею; хворі II групи – у 91,0% виявлено

стеаторею, у 74,0% – креаторею, у 66,0% – амілорею) та за результатами ^{13}C -змішаного тригліцеридного дихального тесту (^{13}C -ЗТДТ) та ^{13}C -амілазного дихального тесту (^{13}C -АДТ). При цьому, у хворих на ХП та атеросклероз ці зміни були більш виражені за результатами ^{13}C -ЗТДТ (відмічалось зниження максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв. дослідження до $6,5 \pm 0,58\%$, а сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження до $17,9 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) проти $8,3 \pm 0,24\%$ та $21,96 \pm 0,8\%$ у I групі хворих ($p < 0,05$) відповідно). Встановлено вплив проатерогенних показників ліпідограми на формування ЗСН ПЗ згідно з проведеним мультифакторним регресійним аналізом ($p < 0,05$). Зокрема, із показників ліпідограми, ключовими у виникненні ЗСН ПЗ згідно з ^{13}C -ЗТДТ (максимальною концентрацією $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження) були ЗХС ($B = -2,84$; $p = 0,008$), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) ($B = -3,19$; $p = 0,002$), ТГ ($B = -0,80$; $p = 0,02$). При цьому, у виникненні ЗСН ПЗ згідно з ^{13}C -ЗТДТ (максимальною концентрацією $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження) також були ЛПНЩ ($B = -3,24$; $p < 0,01$), ЗХС ($B = -2,74$; $p < 0,01$), ТГ ($B = -0,69$; $p < 0,01$).

Також була встановлена від'ємна кореляційна залежність між показниками ^{13}C -ЗТДТ та рівнем греліну (^{13}C -ЗТДТ на 360 хв. дослідження та рівнем греліну в I групі: $r = -0,6747$ ($p = 0,0001$); у II групі: $r = -0,6908$ ($p = 0,0001$)), а також між показниками ^{13}C -АДТ в кінці дослідження та рівнем греліну (у I групі: $r = -0,3941$ ($p = 0,0001$); у II групі: $r = -0,3225$ ($p = 0,001$) відповідно). Таким чином, було підтверджено інгібуючий вплив греліну на зовнішньосекреторну функцію ПЗ при ХП. На рівень греліну в сироватці крові ключову роль відігравали: ІМТ ($B = 5,71$; $p < 0,01$); вміст жиру в організмі ($B = 1,02$; $p < 0,01$); рівень ТГ ($B = 26,49$; $p < 0,01$); ЗХС ($B = -16,43$; $p = 0,004$); ЛПНЩ ($B = 13,34$; $p = 0,01$), а також ступінь ЗСН ПЗ за результатами ^{13}C -ЗТДТ (зокрема, сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження ($B = -15,65$; $p < 0,01$) та максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження ($B = -9,99$; $p < 0,01$)) та ^{13}C -АДТ (максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження ($B = -8,72$; $p < 0,01$)).

У всіх хворих на ХП та атеросклероз було виявлено порушення за результатами ультразвукового дуплексного сканування судин шії у вигляді

зниження середніх швидкостей кровотоку (пікової систолічної швидкості та середньої за часом максимальної швидкості кровотоку), а також виражену дисфункцію ендотелію, що проявлялося зниженням показника ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) до $7,9 \pm 0,8\%$ у цих пацієнтів.

Аналіз рівня каллістатину у сироватці крові встановив його підвищення у хворих на ХП без атеросклерозу ($33,268 \pm 2,89$ нг/мл) та зниження у хворих на ХП та атеросклероз ($14,652 \pm 3,92$ нг/мл) в порівнянні з контрольною групою ($25,38 \pm 3,0$ нг/мл). А виявлений кореляційний зв'язок між рівнем каллістатину та рівнем ЗХС ($r = -0,65$ ($p = 0,0001$)); рівнем каллістатину та ЛПНЩ ($r = -0,63$ ($p = 0,0001$)); рівнем каллістатину та ТГ ($r = -0,47$ ($p = 0,0001$)); рівнем каллістатину та ліпопротеїдами дуже низької щільності (ЛПДНЩ) ($r = -0,47$ ($p = 0,0001$)); каллістатином та коефіцієнтом атерогенності (КА) ($r = -0,43$ ($p = 0,0001$)) у хворих на ХП та атеросклероз підтверджує його роль у патогенезі атеросклерозу. Також було встановлено вагомий роль у формуванні рівня каллістатину у сироватці крові хворих на ХП та атеросклероз показників ліпидограми (рівень ЗХС ($B = -22,34$; $p < 0,01$), ЛПНЩ ($B = -20,47$; $p < 0,01$), ТГ ($B = -4,44$; $p < 0,01$)) та показників ^{13}C -ЗТДТ (максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження ($B = 2,19$; $p = 0,0001$) та сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження ($B = 1,39$; $p < 0,01$)).

Підтвердженням впливу ХП та атеросклерозу на мікрофлору товстої кишки було встановлення у переважної більшості таких пацієнтів дисбіозу II та III ступеня (26,0% та 63,0% пацієнтів). А виявлена кореляційна залежність між ступенем дисбіозу та ступенем когнітивних розладів за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE) ($r = 0,734$; $p < 0,05$); між ступенем дисбіотичних порушень та ступенем когнітивних порушень за Монреальською когнітивною шкалою (MoCA) ($r = 0,539$; $p < 0,05$); між ступенем дисбіозу та рівнем тривоги за госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS) ($r = 0,655$; $p < 0,05$); між ступенем дисбіозу та рівнем депресії за шкалою HADS ($r = 0,571$; $p < 0,05$) підтверджує вплив дисбіозу на формування психоемоційних порушень та когнітивних розладів у хворих на ХП та атеросклероз.

Підтвердженням ефективності комплексної терапії хворих на ХП та атеросклероз була достовірна позитивна динаміка клінічних проявів та показників лабораторно-інструментальних методів дослідження. Зокрема, вдалося зменшити прояви больового синдрому у хворих 2.2 п/групи до 10,7% ($p < 0,01$); частоту проносів – до 3,57% ($p < 0,05$); поліфекалії – до 3,57% ($p < 0,05$); стеатореї – до 7,14% ($p < 0,05$).

Завдяки додатковому призначенню нутрицевтика «АрмоЛППД» та препарату мелатоніну до комплексного лікування хворих на ХП та атеросклероз, було досягнуто позитивної динаміки показників ліпідограми (рівень ТГ знизився до $2,0 \pm 0,14$ ммоль/л, ЗХ – до $5,03 \pm 0,71$ ммоль/л, ЛПНЩ – до $4,86 \pm 0,71$ ммоль/л, ЛПДНЩ – до $0,54 \pm 0,13$ ммоль/л, КА – до $4,34 \pm 0,98$, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) – підвищився до $1,24 \pm 0,12$ ммоль/л відповідно); показників ожиріння (зокрема, за рахунок зниження вмісту жирової маси до $29,39 \pm 4,79\%$ та ІМТ до $24,6 \pm 1,36$ кг/м²); показників ЗСН ПЗ (зменшення стеатореї до 17,86%, підвищення максимальної концентрації ¹³СО₂ між 150 і 210 хв. дослідження за результатами ¹³С-ЗТДТ до $8,1 \pm 0,39\%$, сумарної концентрації ¹³СО₂ в кінці 360 хв. дослідження до $22,33 \pm 0,52\%$, сумарної концентрації ¹³СО₂ в кінці дослідження (360 хв.) за результатами ¹³С-АДТ до $15,36 \pm 0,37\%$); показників ЕЗВД (до $9,8 \pm 0,5\%$) та ендотелійнезалежної вазодилатації (ЕНВД) (до $22,1 \pm 0,4\%$); показників дисбіотичних порушень (дисбіоз III ступеня зменшився на 60,72%, II ступеня – на 12,5%, підвищення показника дисбіозу I ступеня (за рахунок зменшення II та III ступеня дисбіозу) на 35,72% та відсутність дисбіотичних змін у 37,5% пацієнтів); показників психоемоційних та когнітивних розладів за результатами анкетування. Також відмічалось достовірне зниження рівня греліну (до $249,302 \pm 6,32$ нг/мл) та підвищення рівня каллістатину (до $26,493 \pm 2,48$ нг/мл) у всіх хворих на ХП та атеросклероз після проведеного лікування.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлена доцільність використання ¹³С-ЗТДТ та ¹³С-АДТ для визначення ступеня ЗСН ПЗ у хворих на ХП та атеросклероз. Доведена їх ефективність для прогнозування виникнення ЗСН ПЗ у хворих на атеросклероз на ранніх стадіях їх формування.

Вперше хворим на ХП та атеросклероз проведено визначення рівня сироваткового каллістатину, доведено його роль у формуванні даних захворювань та встановлено взаємозв'язок між зниженням рівня каллістатину у сироватці крові та зростанням проатерогенних ліпідів у сироватці крові, а також взаємозв'язок між рівнем каллістатину та показниками ЗСН ПЗ у даних пацієнтів.

Вперше хворим на ХП та атеросклероз визначена закономірність динаміки рівня греліну у сироватці крові залежно від ступеня вираженості ЗСН ПЗ у цих пацієнтів та встановлено взаємозв'язок між зростанням рівня греліну у сироватці крові та показниками ліпідограми у хворих на ХП та атеросклероз.

Обґрунтована ефективність використання препарату мелатоніну та нутрицевтика для лікування ХП в поєднанні з атеросклерозом, а також запропонований диференційований підхід до лікування хворих на ХП та атеросклероз залежно від ступеня ЗСН ПЗ, дисбіотичних та психоемоційних порушень.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлена інформативність проведення ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ для раннього виявлення формування ЗСН ПЗ у хворих на ХП та атеросклероз. Обґрунтована доцільність проведення біоімпедансного дослідження для вивчення компонентного складу тіла та виявлення «прихованого» ожиріння у таких пацієнтів. Встановлена інформативність динаміки рівня каллістатину у сироватці крові, як інгібітора калікреїн-кінінової системи, вазодилататора та маркера формування дисфункції ендотелія (ДЕ) у хворих на ХП та атеросклероз. Виявлена доцільність визначення рівня сироваткового греліну для встановлення його системного впливу на перебіг ХП та атеросклерозу. Встановлена інформативність проведення скринінгу психоемоційного стану у хворих на ХП та атеросклероз для своєчасної корекції з використанням препарату мелатоніну. Встановлена доцільність визначення показників ліпідограми у хворих на ХП для своєчасної їх корекції із використанням нутрицевтика, що містить монаколін, астаксантин, полікосанол, коензим Q10 та фолієву кислоту. Встановлена ефективність призначення індивідуально підібраних високих доз замісної ферментативної терапії для

корекції зовнішньосекреторної функції ПЗ на основі динаміки показників ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ. Доведена ефективність проведення комплексної терапії хворих на ХП та атеросклероз із додаванням до базового лікування мелатоніну та вказаного нутрицевтика.

Ключові слова: хронічний панкреатит, атеросклероз, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, ендотеліальна дисфункція, грелін, каллістатин, дисбіоз товстої кишки, психоемоційні порушення, диференційоване лікування.

Список публікацій здобувачки

1. Русин, В. І., Сірчак, Є. С., Опаленик, С. М., & Курчак, Н. Ю. (2017). Порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит різного генезу. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», 1 (55), 68-71.*

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/15052> (Особистий внесок – виконала обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих результатів, сформулювала висновки, виконала підготовку статті до друку).

2. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2017). Порушення ліпідного профілю у хворих на хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (1), 59-63.* doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i1.7218 (Особистий внесок – провела клінічне, лабораторне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).

3. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2017). Стратифікація модифікуючих факторів ризику атеросклерозу у хворих на хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 88-93.* doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i4.8357 (Особистий внесок – провела клінічне дослідження, статистичну обробку, оцінила та узагальнила результати, виконала підготовку статті до друку).

4. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2018). Динаміка показників ліпідного профілю у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз на фоні комплексної терапії із використанням урсодезоксихолевої кислоти. *Здобутки клінічної і*

експериментальної медицини, (1), 127-131. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8481 (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, статистичне обчислення та аналіз результатів, підготувала статтю до друку).

5. Sirchak, E. S., Opalenyk, S. M., & Kurchak, N. Y. Kallistatin level in patients with combination of chronic pancreatitis and atherosclerosis. *Wiadomości Lekarskie*, TOM LXXI, Nr2 cz I, 315-318. (Особистий внесок – здійснила відбір та клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, узагальнила кінцеві результати).

6. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2018). Клініко-епідеміологічні особливості перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з атеросклерозом. *Медичні перспективи*, 23(3-1), 188-192. [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3\(part1\).142373](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142373) (Особистий внесок – самостійно виконала інформаційний пошук та аналіз сучасних літературних джерел, узагальнила отриману інформацію та підготувала матеріал до друку).

7. Сірчак, Є. С., Русин, В. І., & Опаленик, С. М. (2018). Сучасні підходи до діагностики дисциркуляторної енцефалопатії у хворих на хронічний панкреатит. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина*, 58(2), 125-129. <https://doi.org/10.24144/2415-8127.2018.58.125-129> (Особистий внесок – виконала клініко-лабораторне дослідження, статистичну обробку результатів, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

8. Sirchak, Y. S., Opalenyk, S. M., & Kurchak, N. Y. (2019). Особливості біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 121-124. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10061> (Особистий внесок – виконала клініко-лабораторні дослідження, статистичний аналіз, сформулювала висновки та підготувала матеріал до друку).

9. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2019). Дослідження рівня греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. *Український журнал медицини, біології та спорту*, (4, № 5), 192-196. doi: 10.26693/jmbs04.05.192 (Особистий

внесок – провела клініко-лабораторні дослідження, статистичну обробку та узагальнення даних, підготовку матеріалу до друку).

10. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2019). Вплив мелатоніну на перебіг хронічного панкреатиту та атеросклерозу. *Сімейна медицина*. (5-6), 77-80. doi: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.5-6.2019.193888> (Особистий внесок – провела клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, узагальнила та проаналізувала отримані результати, підготувала статтю до друку).

11. Sirchak, Y. S., Opalenyk, S. M., Petrichko, O. I., & Bedey, N. V. (2019). Effect of kallistatin and ghrelin on the formation of endothelial dysfunction in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis. *Wiadomosci Lekarskie*, 72, 2085-2088. doi: 10.36740/WLek201911104 (Особистий внесок – провела клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, узагальнила та проаналізувала отримані результати, підготувала статтю до друку).

12. Sirchak, Y., & Opalenyk, S. (2020). Dynamics of Indicators of Psychoemotional Condition in Patients with Chronic Pancreatitis and Atherosclerosis on the Background of Intestinal Dysbiosis Correction. *Galician Medical Journal*, 27(1), 8-12. doi:10.21802/gmj.2020.1.11 (Особистий внесок – провела клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, узагальнила та проаналізувала отримані результати, підготувала статтю до друку).

13. Сірчак Є. С., Опаленик С. М., & Пічкарь Й. І. (2018) Діагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з атеросклерозом. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-й річниці створення кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». 26-27 квітня 2018. м. Івано-Франківськ, 56-57. (Особистий внесок – провела клінічне дослідження хворих, статистичний аналіз, сформулювала висновки).

14. Сірчак Є.С., Опаленик С.М., Ковач С.В., & Олексик О.Т. (2019) Дисбіотичні зміни у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. *Збірник*

наукових праць XII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 380-385. (Особистий внесок – провела аналіз та статистичну обробку даних, підготувала статтю до друку).

15. Сірчак Є. С., Опаленик С. М., & Ковач С. В. (2020) Динаміка показників ліпідограми у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз на фоні комплексної терапії із використанням полікосанолів та червоного ферментованого рису (МОНАКОЛІНУ К). *Збірник наукових праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 89-94. (Особистий внесок – провела клінічне обстеження та аналіз лабораторних показників, підготувала статтю до друку).*

ANNOTATION

Opalenyk S. M. Features of the chronic pancreatitis course in patients with atherosclerosis and justification of treatment methods. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Philosophy Doctor degree in the study field 22 Health Care in specialty 222 Medicine. – State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhhorod, 2021.

The dissertation is devoted to the study of the chronic pancreatitis course peculiarities in patients with atherosclerosis and the development of effective differentiated treatment methods.

The dissertation research is based on the results of general clinical and laboratory-instrumental examination of 180 patients with chronic pancreatitis (CP) without atherosclerotic changes and with atherosclerosis, who underwent treatment in the gastroenterology and endocrinology departments of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak, as well as in the dispensary register of the family doctor and district therapist during 2016-2020. All patients received basic treatment of chronic pancreatitis and atherosclerosis in accordance with the requirements of unified clinical protocols. Depending on the prescribed complex therapy all patients with CP without atherosclerotic changes were divided into 2 subgroups: patients of 1.1 subgroup who received basic treatment of chronic pancreatitis; 1.2 subgroup who received nutraceutical "ArmoLIPID" and melatonin. Patients with CP and atherosclerosis were also divided into 2 subgroups depending on the prescribed therapy: patients of 2.1 subgroup who received basic treatment of CP and atherosclerosis; patients of 2.2 subgroup who received nutraceutical "ArmoLIPID" and melatonin. The control group of almost healthy individuals, representative by age and sex (n = 30) was formed to compare the results of the study.

It was found that the main manifestations of CP with atherosclerosis in patients were: pain (93,0%) and dyspepsia (decreased appetite – 84,0%; nausea – 77,0%; flatulence – 66,0%) syndromes, exocrine pancreatic insufficiency syndrome (EPIS)

(steatorrhea – 65,0%; diarrhea – 62,0%; polyfecalia – 49,0%). According to the results of a general blood test, in patients with CP and atherosclerosis there was an increase (probably compensatory) in the level of erythrocytes (up to $5,1 \pm 0,5 \times 10^{12}/l$) and hemoglobin (up to $153,7 \pm 2,2$ g/l), as well as leukocytosis ($9,9 \pm 0,6 \times 10^9/l$) as inflammatory changes` manifestation in the body of these patients. At the same time, the results of biochemical blood test revealed an increase in the level of gamma-glutamyl transferase (GGT) (up to $68,56 \pm 8,55$ U/l in patients of group I and up to $79,13 \pm 19,6$ U/l in patients of group II) as a manifestation of toxic lesions of the studied patients, increased serum α -amylase levels up to $135,3 \pm 4,6$ U/l in patients of group I and up to $164,9 \pm 3,7$ U/l in patients of group II, respectively.

According to the results of anthropometry, a deficit of body weight in terms of body mass index (BMI) ($18,49 \pm 0,95$ kg/m²) were observed in patients with CP without atherosclerosis comparing with overweight (BMI – $26,26 \pm 2,17$ kg/m²) in patients with combination of CP atherosclerosis. During body`s component composition studies the deficit of fat and muscle mass in all patients with CP without atherosclerosis and excessive fat content in muscle mass deficiency ("hidden" obesity) in patients with CP and atherosclerosis were found. There was also a correlation between the level of triglycerides (TG) and BMI ($r=0,62$; $p=0,013$), the level of total cholesterol (TC) and BMI ($r=0,63$; $p=0,01$), the level of TG and waist circumference ($r=0,66$; $p=0,021$), and the level of TC and waist circumference ($r=0,56$; $p=0,01$) in patients of group II.

The presence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with CP was confirmed by the results of the coprogram (patients of group I – 91,25% were diagnosed with steatorrhea, 57,5% - creatorrhea, 46,25% - amylorea; patients of group II – 91,0% - detected steatorrhea, in 74,0% - creatorrhea, in 66,0% - amylorea) and according to the results of ¹³C- mixed triglyceride breath test (¹³C-MTBT) and ¹³C-amylase breath test (¹³C-ABT). At the same time, in patients with CP and atherosclerosis, these changes were more pronounced according to the results of ¹³C-MTBT (there was a decrease in the maximum concentration of ¹³CO₂ between 150 and 210 minutes of the study to $6,5 \pm 0,58\%$ and the total concentration of ¹³CO₂ at the end of 360 minutes to $17,9 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) against $8,3 \pm 0,24\%$ and $21,96 \pm 0,8\%$ in group I patients ($p < 0,05$), respectively).

The influence of proatherogenic indicators of the lipid profile on the EPIS formation according to the results of the multifactor regression analysis ($p < 0,05$) was established. In particular, among the lipid profile indicators, the main one in the EPIS occurrence according to ^{13}C -MTBT (maximum concentration of $^{13}\text{CO}_2$ for 360 minutes of the study) were TC level ($B = -2,84$ $p = 0,008$), LDL ($B = -3,19$; $p = 0,002$), TG ($B = -0,80$; $p = 0,02$). At the same time, in the EPIS occurrence according to ^{13}C -MTBT (maximum concentration of $^{13}\text{CO}_2$ between 150 and 210 minutes of the study) were also LDL ($B = -3,24$; $p < 0,01$), TC level ($B = -2,74$; $p < 0,01$), TG ($B = -0,69$; $p < 0,01$).

There was also a negative correlation between ^{13}C - MTBT and ghrelin levels at the end of the study and the level of ghrelin in group I: $r = -0,6747$ ($p = 0,0001$), in group II: $r = -0,6908$ ($p = 0,0001$), as well as between ^{13}C -ABT at the end of the study and ghrelin levels (in group I: $r = -0,3941$ ($p = 0,0001$); in group II: $r = -0,3225$ ($p = 0,001$), respectively). Thus, the inhibitory effect of ghrelin on the exocrine pancreatic function in CP was confirmed. The factors that influence on the serum ghrelin levels were: BMI ($B = 5,71$; $p < 0,01$); body fat content ($B = 1,02$; $p < 0,01$); TG levels ($B = 26,49$; $p < 0,01$); TC level ($B = -16,43$; $p = 0,004$); LDL ($B = 13,34$; $p = 0,01$), as well as the degree of EPIS according to the results of ^{13}C -MTBT (in particular, the total concentration of $^{13}\text{CO}_2$ between 150 and 210 minutes of the study ($B = -15,65$; $p < 0,01$) and the maximum concentration of $^{13}\text{CO}_2$ per 360 minutes of the study ($B = -9,99$; $p < 0,01$)) and ^{13}C -ABT (maximum concentration of $^{13}\text{CO}_2$ per 360 minutes of the study) ($B = -8,72$; $p < 0,01$)).

The decrease in mean blood flow velocity (peak systolic velocity and mean time-averaged maximum flow velocity), as well as severe endothelial dysfunction (ED), manifested by a decrease in endothelial vasodilation to $7,9 \pm 0,8\%$, was observed by carotid artery duplex scan in patients with CP and atherosclerosis. An increase in serum kallistatin levels was revealed in patients with CP without atherosclerosis ($33,268 \pm 2,89$ ng/ml) and a decrease in this parameter was found in patients with CP and atherosclerosis ($14,652 \pm 3,92$ ng/ml) compared with the control group ($25,38 \pm 3,0$ ng/ml). A correlation was found between the listed parameters that confirms their role in the pathogenesis of atherosclerosis: levels of kallistatin and the TC ($r = -0,65$ ($p = 0,0001$)); levels of kallistatin and LDL ($r = -0,63$ ($p = 0,0001$)); the levels of kallistatin

and TG ($r=-0,47$ ($p=0,0001$)); levels of kallistatin and very low density lipoproteins levels (VLDL) ($r=-0,47$ ($p=0,0001$)); the levels of kallistatin and atherogenic factor (AF) ($r=-0,43$ ($p=0,0001$)). The factors that influence on the serum kallistatin level of patients with CP and atherosclerosis of the lipid profile (TC ($B=-22,34$; $p<0,01$), LDL ($B=-20,47$; $p<0,01$), TG ($B=-4,44$; $p<0,01$)) and ^{13}C -MTBT (maximum concentration of $^{13}\text{CO}_2$ between 150 and 210 minutes of the study ($B=2,19$; $p=0,0001$) and total concentration of $^{13}\text{CO}_2$ for 360 minutes of study ($B=1,39$; $p<0,01$)).

Confirmation of the effect of CP and atherosclerosis on the microflora of the colon was established by the presence of II and III degrees dysbiosis in the vast majority of such patients (26,0% and 63,0% of patients, correspondingly). A correlation was found between the dysbiosis` and the cognitive disorders` degree on the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale ($r=0,734$; $p<0,05$); between the dysbiosis` degree and the cognitive impairment degree on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ($r=0,539$; $p<0,05$); between the dysbiosis degree and the anxiety level on The Hospital Anxiety and Depression (HADS) scale ($r=0,655$; $p<0,05$); between the dysbiosis degree and the level of depression on the HADS scale ($r=0,571$; $p<0,05$). Such correlation confirms the influence of dysbiosis on the formation of psycho-emotional disorders, and cognitive disorders in patients with CP and atherosclerosis.

Confirmation of the complex therapy effectiveness in patients with CP and atherosclerosis was a significant positive dynamic of clinical manifestations and indicators of laboratory and instrumental research methods. In particular, the reduce in following parameters such as pain manifestations in patients 2.2 subgroup to 10,7% ($p<0,01$); frequency of diarrhea – up to 3,57% ($p<0,05$); polyfecalia – up to 3,57% ($p<0,05$); steatorrhea – up to 7,14% ($p<0,05$) were succeeded. Due to the additional prescription of nutraceutical "ArmoLIPID" and melatonin as part of the complex treatment in patients with CP and atherosclerosis, a positive dynamics in such parameters as lipid profile (TG level decreased to $2,0\pm 0,14$ mmol/l, TC to $5,03\pm 0,71$ mmol/l, LDL – up to $4,86\pm 0,71$ mmol/l, VLDL – up to $0,54\pm 0,13$ mmol/l, AF – up to $4,34\pm 0,98$, HDL – increased to $1,24\pm 0,12$ mmol/l, respectively); obesity indicators (in particular by reducing the fat content to $29,39\pm 4,79\%$ and BMI to $24,6\pm 1,36$ kg/m²);

indicators of EPIS (reduction in steatorrhea to 17,86%, increase in the maximum concentration of $^{13}\text{CO}_2$ between 150 and 210 minutes according to the results of ^{13}C -MTBT up to $8,1\pm 0,39\%$, the total concentration of $^{13}\text{CO}_2$ at the end of the study (360 min.) according to the results of ^{13}C -ABT up to $15,36\pm 0,37\%$); endothelium-dependent vasodilation indicators (EDVI) (up to $9,8\pm 0,5\%$) and endothelium-independent vasodilation indicators (EIVI) (up to $22,1\pm 0,4\%$); dysbiotic disorders` indicators of III grade dysbiosis decreased by 60,72%, II grade dysbiosis – by 12,5%, increase in I grade dysbiosis (due to reduction in amount grade II and III dysbiosis) by 35,72% and absence of dysbiotic changes in 37,5% of patients); indicators of psycho-emotional and cognitive disorders according to the results of the questionnaire were observed. A significant decrease in ghrelin levels (up to $249,302\pm 6,32$ ng/ml) and an increase in kallistatin levels (up to $26,493\pm 2,48$ ng/ml) were found in all patients with CP and atherosclerosis after treatment.

The scientific novelty of the obtained results. The expediency of using both the ^{13}C -MTBT and ^{13}C -ABT to determine the degree of EPIS in patients with CP and atherosclerosis has been established. Their effectiveness has been proven to predict the occurrence of heart failure in patients with atherosclerosis in the early stages of their formation.

For the first time, the serum kallistatin level was determined in patients with CP and atherosclerosis, its role in the formation of these diseases was proved, and the relationship between the decrease in serum kallistatin and the growth of proatherogenic lipids in serum, as well as the relationship between kallistatin and EPIS in these patients.

For the first time, the regularity of serum ghrelin levels` dynamics depending on the severity of EPIS in these patients was determined and the relationship between the increase in serum ghrelin levels and lipid profile in patients with CP and atherosclerosis was established.

The effectiveness of the of ursodeoxycholic acid, melatonin, nutraceuticals, and probiotics use for the complex treatment of the patient with CP and atherosclerosis is substantiated, as well as a differentiated approach to the treatment of patients with CP

and atherosclerosis depending on the degree of EPIS, dysbiotic and psycho-emotional disorders.

The practical significance of the obtained results. The informativeness of both ^{13}C -MTBT and ^{13}C -ABT for early detection of the EPIS formation in patients with CP and atherosclerosis has been established. The expediency bioimpedance study conducting to study the body's component composition and detect "hidden" obesity in such patients is substantiated. The informativeness of serum kallistatin levels dynamics as an inhibitor of the kallikrein-kinin system, vasodilator, and marker of ED formation in patients with CP and atherosclerosis has been established. The expediency of determining the serum ghrelin level to establish its systemic effect on the course of CP and atherosclerosis was revealed. The informativeness of psycho-emotional screening in patients with CP and atherosclerosis for timely correction using melatonin has been established. The expediency of determining the lipid profile parameters in patients with CP for their timely correction using nutraceuticals containing monacolin, astaxanthin, policosanol, and coenzyme Q10. The effectiveness of the prescription of individually selected high doses of enzyme replacement therapy for the correction of the exocrine pancreatic function based on the dynamics of both ^{13}C -MTBT and ^{13}C -ABT. The effectiveness of complex therapy in patients with CP and atherosclerosis with the addition melatonin and used nutraceutic has been proven.

Key words: chronic pancreatitis, atherosclerosis, exocrine pancreatic insufficiency, endothelial dysfunction, ghrelin, kallistatin, colon dysbiosis, psycho-emotional disorders, differentiated treatment.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	21
Вступ	22
Розділ 1.Огляд літератури	
1.1 Актуальність дослідження проблеми атеросклерозу в клініці внутрішніх хвороб.....	30
1.2 Проблема хронічного панкреатиту у хворих на атеросклероз.....	32
1.2.1 Актуальність дослідження хронічного панкреатиту.....	32
1.2.2 Основні клініко-етіологічні фактори ризику розвитку хронічного панкреатиту.....	33
1.2.3 Зовнішньосекреторна недостатність у хворих на хронічний панкреатит.....	36
1.3 Метаболічні порушення при хронічному панкреатиті та атеросклерозі	40
1.3.1 Основні шляхи формування хронічного панкреатиту при атеросклерозі.....	42
1.3.2 Дослідження рівня греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	43
1.4 Дисфункція ендотелію та дослідження рівня каллістатину при хронічному панкреатиті та атеросклерозі.....	46
1.5 Дисбіоз кишечника у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	50
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	54
2.2 Загальноклінічні методи дослідження.....	58
2.3 Інструментальні методи дослідження.....	60
2.3.1 Ультразвукова діагностика гепатобіліарної зони у хворих на хронічний панкреатит.....	60
2.3.2 Ультразвукове дуплексне сканування судин шийі.....	60

2.3.3 Антропометрія та біоімпедансне дослідження хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	60
2.4 Дослідження рівня греліну та каллістатину у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з атеросклерозом.....	63
2.5 Дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит.....	63
2.5.1 Мікроскопічне дослідження калу.....	63
2.5.2 Проведення ¹³ C-амілазного дихального тесту у хворих на хронічний панкреатит	64
2.5.3 Проведення ¹³ C-змішаного тригліцеридного дихального тесту.....	64
2.5.4 Визначення рівня фекальної еластази-1	65
2.6 Дослідження складу мікрофлори товстої кишки у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	65
2.7 Визначення дисфункції ендотелію у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	66
2.8 Методи анкетування та скринінгу хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	67
2.9 Характеристика методів лікування обстежених хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	68
2.10 Статистичні методи дослідження.....	71

Розділ 3. Етіопатогенетичні та клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з атеросклерозом

3.1 Результати загальноклінічного та лабораторного-інструментального обстеження хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	73
3.1.1 Зміна антропометричних показників та показників біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	78
3.1.2 Особливості порушень ліпідного профілю у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	81
3.1.3 Ультразвукові зміни підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	84

3.2 Дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з атеросклерозом.....	86
Розділ 4. Особливості порушення функцій підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз	
4.1 Зміни концентрації сироваткового греліну та його діагностичної цінності у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	97
4.2 Дослідження ступеня ендотеліальної дисфункції та її ролі у формуванні хронічного панкреатиту та атеросклерозу.....	102
4.3 Оцінка зміни рівня каллістатину у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз та його роль у формуванні даних захворювань.....	106
4.4 Дослідження порушень кількісного та якісного складу мікрофлор товстої кишки та їх впливу на перебіг хронічного панкреатиту в поєднанні з атеросклерозом.....	115
4.5 Дослідження психоемоційних та когнітивних порушень у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	118
Розділ 5. Порівняльна характеристика методів диференційованого лікування хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.....	125
Аналіз і узагальнення результатів дослідження.....	158
Висновки.....	170
Практичні рекомендації.....	172
Список літератури.....	173
Додатки.....	194

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

БЛ – базове лікування

ГГТ – гамма-глутамілтрансфераза

ДЕ – дисфункція ендотелію

ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація

ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилатація

ЗСН – зовнішньосекреторна недостатність

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

ІФА – імуноферментний аналіз

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ОТ – окружність талії

ОЧП – органи черевної порожнини

ПА – плечова артерія

ПЗ – підшлункова залоза

ТГ – тригліцериди

УДХК – урсодезоксихолієва кислота

УЗД – ультразвукова діагностика

ХП – хронічний панкреатит

ХС – холестерин

¹³С-АДТ – ¹³С-амілазний дихальний тест

¹³С-ЗТДТ – ¹³С-змішаний тригліцеридний дихальний тест

ФЕ-1 – фекальна еластаза-1

КС – каллістатин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Хронічний панкреатит (ХП) – це хронічне прогресуюче запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ), яке характеризується порушенням її екскреторної та інкреторної функцій. Протягом останніх років було проведено чимало досліджень, які покращили наше розуміння про це складне захворювання. Однак механізми діагностики ХП (особливо на ранній стадії формування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ) досі залишаються спекулятивними [1].

Відповідно до «Єдиних європейських гастроентерологічних вказівок» для діагностики та терапії хронічного панкреатиту, частота ХП в європейських країнах коливається від 5 до 10 на 100 000 жителів [2]. За даними І.Л. Петрунко зі співавт., ХП посідає третє місце (8,4%) серед всіх хвороб органів травлення, які призводять до первинної інвалідності [3]. У амбулаторній практиці, за даними огляду Capurs та ін., поширеність ХП становить від 33 до 44 осіб на 100000 населення [4]. Протягом останніх років в Україні фіксується зростання розповсюдженості захворювань ПЗ. За даними Бабінця А. В. та Шевченко Ю. М. фіксується зростання показників госпіталізації хворих на панкреатити взагалі, та пізньої госпіталізації зокрема [5].

Такі високі показники поширеності ХП та діагностики на пізній стадії захворювання підтверджують актуальність даного дослідження та принциповість пошуку нових діагностичних та терапевтичних підходів.

Атеросклероз – це патологічний процес, який розвивається протягом усього життя та прогресує з різною швидкістю, залежно від генетичних та негенетичних факторів [6, 7].

Високий ризик розвитку атеросклерозу тісно пов'язаний із сукупністю метаболічних та запальних особливостей фенотипу, що характеризується збільшенням ектопічного жиру в організмі [8, 9]. Саме ектопічна жирова клітковина є головним фактором розвитку атеросклерозу та його гострих ускладнень: відкладання жиру в печінці (НАЖХП) (А2) причинно сприяє атерогенній дисліпідемії і тісно пов'язане із субклінічним атеросклерозом [10], а

жирові включення в ПЗ (НЖХПЗ) (АЗ) пов'язані з дисфункцією її бета-клітин [11], що сприяє окислювальному стресу/хронічному запаленню, дисфункції ендотелію та симпатичній гіперактивності [12]. Жирові включення у тканині ПЗ супроводжуються порушенням її функції та, як наслідок, утворенням кінцевих продуктів глікації (AGEs). AGEs, взаємодіючи з рецепторами, активують прозапальні сигнальні шляхи, що сприяють окислювальному стресу, хронічному запаленню судин та дисфункції ендотелію (ДЕ) [6, 12].

Запальні процеси в ендотеліальному шарі артеріальної стінки відіграють фундаментальну роль у ініціації, прогресуванні та формуванні клінічних ускладнень атеросклерозу [13], а ЕД, в свою чергу, призводить до зниження біодоступності захисної судинорозширювальної молекули оксиду азоту [14]. Хоча атеросклероз значною мірою є хворобою, яка зумовлена ліпопротеїнами, існує безліч факторів, які змінюють цю причинність. Зокрема, в умовах надмірного накопичення ектопічного жиру, метаболічний стрес сприяє створенню середовища, сприятливого для розвитку атеросклерозу високого ризику та його клінічних ускладнень [15]. На жаль, у вітчизняній медичній практиці не існує точних високоінформативних маркерів визначення ДЕ, які б дали можливість виявити ці порушення уже на стадії формування патологічного процесу.

На сьогодні існує велика кількість досліджень, присвячених вивченню етіології, патогенезу та лікування ХП та атеросклерозу. Проте, негативна світова статистика та недостатнє вивчення спільних етіопатогенетичних механізмів цих захворювань, свідчать про важливість та актуальність даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідних держбюджетних тем: ДБ-851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики» (№ державної реєстрації – 0115U001103); 1А-2018 «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (№ державної реєстрації – 0118U004365), які виконувалися на кафедрах пропедевтики внутрішніх хвороб і хірургічних хвороб медичного

факультету ДВНЗ „Ужгородський національний університет” у 2015–2017 рр. та 2018-2020 рр.

Мета і завдання дослідження

Мета роботи – підвищити ефективність лікування хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз шляхом розробки диференційованих методів їх лікування на основі вивчення особливостей патогенезу та клінічного перебігу.

Завдання дослідження

1. Вивчити особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту та ступінь зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на атеросклероз.
2. Дослідити компонентний склад тіла у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.
3. Дослідити зміни рівня греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз залежно від особливостей порушення показників ліпідограми.
4. Виявити особливості динаміки показника каллістатину у сироватці крові хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз залежно від ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та ендотеліальної дисфункції.
5. Оцінити психоемоційний стан та ступінь когнітивних розладів у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз залежно від вираженості дисбіотичних змін у даних пацієнтів.
6. Розробити комплексну диференційовану терапію хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз з урахуванням дисліпідемічних порушень, ступеня недостатності зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, дисбіотичних змін, порушень психоемоційного стану та ендотеліальної дисфункції.

Об'єкт дослідження – ураження підшлункової залози у хворих на атеросклероз.

Предмет дослідження – лабораторно-інструментальні показники дисліпідемії, зниження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, дисфункція ендотелію, дисбіотичні зміни та психоемоційні порушення у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні (показники загального та біохімічного аналізу крові, визначення рівня греліну та каллістатину в сироватці крові, визначення активності α -амілази у сечі/крові, копрограма, кал на дисбактеріоз); інструментальні методи дослідження (ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), ультразвукове дуплексне сканування судин шиї, ^{13}C -змішаний тригліцеридний (^{13}C -ЗТДТ) та ^{13}C -амілазний (^{13}C -АДТ) дихальні тести, біоімпедансометрія), статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлена доцільність використання ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ для визначення ступеня зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ у хворих на ХП та атеросклероз. Доведена їхня ефективність для прогнозування виникнення ЗСН ПЗ у хворих на атеросклероз на ранніх стадіях їх формування.

Вперше хворим на ХП та атеросклероз визначена закономірність динаміки рівня греліну у сироватці крові залежно від ступеня вираженості ЗСН ПЗ у цих пацієнтів.

Вперше хворим на ХП та атеросклероз проведено визначення рівня сироваткового каллістатину та доведено його роль у формуванні даних захворювань.

Вперше встановлено взаємозв'язок між зниженням рівня каллістатину у сироватці крові та зростанням проатерогенних ліпідів у сироватці крові, а також взаємозв'язок між рівнем каллістатину та показниками ЗСН ПЗ у даних пацієнтів.

Вперше встановлений взаємозв'язок між зростанням рівня греліна у сироватці крові та показників ліпідограми у хворих на ХП та атеросклероз.

Обґрунтована ефективність використання препарату мелатоніна та нутрицевтика для лікування ХП в поєднанні з атеросклерозом.

Запропонований диференційований підхід лікування хворих на ХП та атеросклероз залежно від ступеня ЗСН ПЗ, дисбіотичних та психоемоційних порушень.

Практичне значення одержаних результатів

Встановлена інформативність проведення ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ для раннього виявлення формування ЗСН ПЗ у хворих на ХП та атеросклероз.

Обґрунтована доцільність проведення біоімпедансного дослідження для вивчення компонентного складу тіла та виявлення «прихованого» ожиріння у таких пацієнтів.

Встановлена інформативність динаміки рівня каллістатину у сироватці крові, як інгібітора калікреїн-кінінової системи, вазодилататора та маркера формування ДЕ у хворих на ХП та атеросклероз.

Виявлена доцільність визначення рівня сироваткового греліну для встановлення його системного впливу на перебіг ХП та атеросклерозу.

Встановлена інформативність проведення скринінгу психоемоційного стану у хворих на ХП та атеросклероз для своєчасної корекції з використанням препарату мелатоніну.

Встановлена доцільність визначення показників ліпідограми у хворих на ХП для своєчасної їх корекції із використанням нутрицевтика, що містить монаколін, астаксантин, полікосанол, коензим Q10 та фолієву кислоту.

Встановлена ефективність назначення індивідуально підібраних високих доз замісної ферментативної терапії для корекції зовнішньосекреторної функції ПЗ на основі динаміки показників ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ.

Доведена ефективність проведення комплексної терапії хворих на ХП та атеросклероз із додаванням до БЛ мелатоніну та нутрицевтика, що містить монаколін, астаксантин, полікосанол, коензим Q10 та фолієву кислоту.

Впровадження результатів дослідження в практику

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в педагогічний процес кафедри факультетської терапії (акт впровадження від 04 вересня 2020 року) та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб (акт впровадження від 05 вересня 2020

року) медичного факультету Держаного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» та клінічну практику відділу науково-організаційної та методичної роботи ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (акт впровадження від 30 вересня 2020 року), терапевтичного відділення КНП «Іршавська районна лікарня» Іршавської районної ради (акт впровадження від 04 вересня 2020 року), кардіологічного відділення КНП «Іршавська районна лікарня» Іршавської районної ради (акт впровадження від 03 вересня 2020 року), гастроентерологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» Закарпатської обласної ради (акт впровадження від 04 вересня 2020 року), ендокринологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» Закарпатської обласної ради (акт впровадження від 05 вересня 2020 року), терапевтичного відділення КНП «Хустська центральна районна лікарня ім. Віцинського О. П.» Хустської районної ради (акт впровадження від 05 жовтня 2020 року), відділення виїзної діагностики КП «РОКЛДЦ ім. В. Поліщука» Рівненської обласної ради (акт впровадження від 15 вересня 2020 року), неврологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради (акт впровадження від 21 вересня 2020 року), кардіологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради (акт впровадження від 18 вересня 2020 року).

Особистий внесок здобувачки

Дисертаційне дослідження є науковою роботою здобувача. Автором проведений літературний пошук, відбір пацієнтів для проведення дослідження та їх розподіл на групи (п/групи), обробка первинної документації, забір біологічного матеріалу, проведення лабораторних досліджень, їх аналіз. Усі наведені в дисертації результати досліджень здобувачка отримала особисто. Також нею було розроблено та обґрунтовано схеми призначеного лікування хворих на ХП та атеросклероз, проведено статистичну обробку отриманих результатів, формулювання висновків, практичних рекомендацій, оформлення дисертації згідно вимог. У наукових роботах, які опубліковані у співавторстві, не використано ідеї співавторів.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційного дослідження були обговорені та апробовані на 73-ій підсумковій конференції професорсько-викладацького складу медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет», 26 лютого 2019 року, м. Ужгород (Дослідження дисбіотичних змін у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз); 74-ій підсумковій конференції професорсько-викладацького складу медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет», 25 лютого 2020 року, м. Ужгород (Комплексний підхід для діагностики психоемоційних порушень у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз); Міжнародній міждисциплінарній науко-практичній конференції «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», 26-27 квітня 2018 року, м. Івано-Франківськ (Діагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з атеросклерозом); Міжнародній науково-практичній міждисциплінарній конференції «Загальні механізми та закономірності розвитку хвороби та її корекції в аспекті хірургічної, педіатричної та терапевтичної патологій», 18-19 жовтня 2018 року, м. Ужгород (Сучасні підходи до діагностики дисциркуляторної енцефалопатії у хворих на хронічний панкреатит); XII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 12-13 квітня 2019 року, санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області (Дисбіотичні зміни у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз); XIII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 3-4 квітня 2020 року, санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області (Динаміка показників ліпідограми у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз на фоні комплексної терапії із використанням полікосанолів та червоного ферментованого рису (МОНАКОЛІНУ К)); засіданні кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб (м. Ужгород, 2020).

Публікації

Результати дисертації опубліковані у 15 наукових роботах: з них 2 статті в іноземних виданнях, що включені до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, 10 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, а також 2 статті та 1 тези у журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації

Робота побудована згідно з вимогами Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Дисертація написана українською мовою, викладена на 213 сторінках машинописного тексту, обсяг основного тексту становить 172 сторінок. Робота містить 27 рисунків та 55 таблиць, складається зі вступу, огляду літератури, опису використаних в ході дослідження матеріалів та методів, трьох розділів опису результатів проведених власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел (всього 204 наукових джерел, з них 32 кирилицею та 172 латиною), 20 сторінок додатків (список публікацій за темою дисертації, апробація результатів дисертаційного дослідження, акти впровадження в лікувальну практику та освітній процес).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Актуальність дослідження проблеми атеросклерозу в клініці внутрішніх хвороб

Серед причин передчасної смерті та втрати працездатності серцево-судинні захворювання (ССЗ), в основі яких лежить атеросклероз, залишаються ведучою причиною в усьому світі [16]. В ході міжнародних епідеміологічних досліджень та крупних клінічних досліджень були встановлені та доведені асоціації між ССЗ, пов'язаними з атеросклерозом, та метаболічними порушеннями. Однак механізми, що зумовлюють такі взаємозв'язки, залишаються досі не з'ясованими [17]. До його основних клінічних проявів можна віднести ішемічну хворобу серця (ІХС), ішемічний інсульт та захворювання периферичних артерій. У країнах з високим рівнем економічного розвитку різко знизилася частота захворюваності та смертності від ІХС та ішемічного інсульту починаючи з середини 20 століття. Наприклад, у Великобританії ймовірність смерті від судинних захворювань серед чоловіків середнього віку (35–69 років) зменшилася з 22% у 1950 р. до 6% у 2010р. Більшість країн із низьким та середнім рівнем економічного розвитку також повідомляють про зниження смертності від інсульту протягом останніх кількох десятиліть, але показники смертності від ІХС дуже варіабельні: деякі країни повідомляють про їх зниження, а інші – про зростання (особливо в Східній Європі та Азії) [18].

ІХС та інсульт – це перша та третя причини, що викликають смерть у світі. Нинішній рівень поширеності складає 1655 випадків на 100 000 населення, а очікуваний рівень до 2030 року, згідно з дослідженнями, перевищить 1845 випадків на 100 000 населення. Інші, менш поширені ускладнення атеросклерозу, включають атеросклероз аорти та периферичних судин [19].

Атеросклероз є однією з основних проблем охорони здоров'я всіх високорозвинених країн світу та характеризується постійною тенденцією до зростання. Поряд з атеросклерозом росте і поширеність патогенетично зв'язаних з ним захворювань. Згідно зі статистичними даними в світі до 2020 року смертність

від атеросклерозу та його ускладнень може сягнути 60% [20, 21]. Прогнозні дані свідчать про тенденцію до зростання поширеності ІХС в Україні. Так, загальноукраїнські показники поширеності прогнозовано зростуть з 22034,1 на 100 000 населення у 2014 р. до 34680,5 на 100 000 населення у 2025 р. (+63,5%). При цьому, загальна захворюваність на ІХС в Україні зросла за останнє десятиріччя майже у 2 рази [22].

Атеросклероз – хронічна прогресуюча хвороба артерій еластичного або еластично-м'язового типу, яка характеризується змінами внутрішньої оболонки судин – інтими, вогнищевим накопиченням в ній ліпідів, мукополісахаридів, компонентів крові, проліферацією клітинних елементів, розвитком фіброзу і кальцифікації. За визначенням ВООЗ, атеросклероз – варіабельна комбінація локальних змін внутрішньої оболонки (інтими) артерій еластичного й м'язово-еластичного типу, яка характеризується вогнищевим відкладенням ліпідів, складних вуглеводів, компонентів крові з їх подальшою кальцифікацією, розростанням фіброзної тканини та супутніми змінами середньої оболонки судин (медії) [23].

Перші статті про ліпопротеїн (Lp) були опубліковані в 1963 році Каре Бергом з Норвегії, який описував його у плазмі людини як спадкову ознаку. Протягом наступних понад 20 років науковий інтерес до Lp був скромним. Тоді в 1987 році Річард Лоун, Анджело Скану та його колеги клонували та секвенували ген Lp, білок з гомологією плазміногену, що пояснює різницю між Lp та ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ). Ці спостереження викликали величезний науковий інтерес, що призвело до експоненціального зростання кількості опублікованих статей. Новий інтерес до Lp у прийшов у 2009 році від Ріа Камstrup, який навів генетичні докази Менделівської рандомізації про те, що високий рівень Lp причинно асоціюється з серцево-судинними захворюваннями; та від Роберта Кларка, який довів, що з 2100 імовірних генів серцево-судинних захворювань генетична варіація гена Lp була найсильнішим генетичним фактором ризику серцево-судинної системи. Після публікації цих досліджень, високі концентрації Lp вважалися прямою причиною серцево-судинних захворювань, як

і високі концентрації холестерину ЛПНЩ. Ці нові та важливі висновки призвели до того, що Європейське товариство з атеросклерозу опублікувало консенсус-конспект у 2010 році, в якому рекомендувало проводити скринінг на підвищений рівень Lp у пацієнтів з проміжним, високим або дуже високим серцево-судинним ризиком та запропонувало бажану концентрацію в плазмі менше 50 мг/дл [24].

1.2 Проблема хронічного панкреатиту у хворих на атеросклероз

1.2.1 Актуальність дослідження хронічного панкреатиту

Захворювання підшлункової залози займають левову частку в структурі гастроентерологічної патології та становлять близько 8–10% в структурі усіх захворювань шлунково-кишкового тракту [25, 26]. Велика медична, соціальна та економічна проблема ХП пов'язана з високою частотою захворюваності, особливо серед працездатного населення (зазвичай ХП розвивається у віці 35-50 років), та ростом показника інвалідності у даних пацієнтів (до 15%) [27]. Відомо, що захворюваність на ХП має щорічну негативну тенденцію до зростання [28]. За останні 30 років у цілому світі спостерігають зростання рівня захворюваності на ХП більше ніж у 2 рази, поширення захворювань ПЗ серед дорослого населення за останні 10 років збільшилося у 3 рази, а серед підлітків – більше, ніж у 4 рази [29]. Поширеність захворювання в Європі складає 25,0-26,4 випадків на 100 000 населення і є дані, які дозволяють припустити, що рівень захворюваності зростає [30, 31, 32, 33]. В Україні розповсюдженість захворювань ПЗ підвищилася на 10,3%, а захворюваність зросла на 5,9% [34].

Захворюваність на ХП коливається від 1,6 до 23,0 випадків на 100 000 населення [35]. Відповідно до систематичного огляду Хіао та ін., загальна захворюваність на ХП складає 10 випадків (95% довірчий інтервал (ДІ) 8–12) на 100 000 населення на рік. Помітно, що захворюваність є статистично значно вищою серед чоловіків, ніж серед жінок та складає 12 випадків (95% ДІ 8–17) порівняно зі 6 випадками (95% ДІ 4–8) на 100 000 населення на рік відповідно [36].

Як і гострий панкреатит, ХП переважно вражає пацієнтів середнього та похилого віку [37]. Згідно статистичних даних від округу Ольмстед, Міннесота (США), поширеність на ХП у 2006 р. становила 42 випадки на 100 000 осіб. При цьому, поширеність була найвищою у віковій групі 45–74 років та у чоловіків порівняно із жінками (52 проти 34 на 100 000 осіб) [38]. Хіао та ін. встановили, що смертність від ХП складає 0,09 (95% ДІ 0,02–0,47) на 100 000 загального населення на рік [36]. При цьому, у більшості пацієнтів на ХП причина смерті безпосередньо не пов'язана з панкреатитом. Найчастіше це онкологічні та серцево-судинні захворювання, а ХП, як потенційна причина смерті, розглядається у <25% смертей [39].

ХП та рак ПЗ часто існують як континуумні захворювання. ХП, який може бути наслідком повторних епізодів гострого панкреатиту (рецидивуючий гострий панкреатит), є найсильнішим виявленим фактором ризику раку ПЗ і збільшує ризик його виникнення щонайменше у 13,3 рази [40].

1.2.2 Основні клініко-етіологічні фактори ризику розвитку хронічного панкреатиту

ХП характеризується пригніченням функції ПЗ, при цьому ферменти ПЗ травмують власну тканину та призводять до її дисфункції. Епідеміологія даного захворювання часто змінюється з часом. Причин таких змін багато: приріст населення та міграція, споживання алкоголю та куріння тютюну, ожиріння та метаболічні порушення, а також збільшення використання та покращення якості методів візуалізації ПЗ [41, 42].

ХП характеризується патологічним фіброзно-запальним процесом в тканині ПЗ, що може призвести до больового синдрому, дисфункції органів та порушення якості життя [43]. Класифікація ХП за системою TIGAR-O включає всі основні аспекти етіології, включаючи генетичну та автоімунну, але вона не описує клінічні стадії та важкість захворювання. Класифікація M-ANNHEIM є найповнішою, вона включає детальні діагностичні критерії, належним чином враховує багатфакторні ризики та показник ступеня важкості для оцінювання

клінічної стадії захворювання [44]. Згідно з класифікацією M-ANNHEIM, у більшості пацієнтів ХП розвивається в результаті комплексного впливу декількох факторів [45]. Відповідно до даної класифікації виділяють: множинні фактори ризику; ХП, який виникає внаслідок споживання алкоголю (надмірне > 80 г/добу, високі дози - від 20 до 80 г/добу, помірне < 20 г/добу); споживання нікотину (з визначенням пачка-років); харчові фактори (вживання великої кількості жиру та дефіцит білка, гіперліпідемія); спадкові фактори (спадковий панкреатит, сімейний панкреатит, ідіопатичний панкреатит з раннім проявом, ідіопатичний панкреатит з пізнім проявом, тропічний панкреатит з можливою мутацією генів PRSS1, CFTR и SPINK1); ефферентні фактори (Pancreas divisum, кільцевидна підшлункова залоза, пухлини ПЗ, посттравматичні рубцеві стенози панкреатичних проток, дисфункція сфінктера Одді); імунологічні фактори (автоімунний панкреатит) та рідкісні порушення обміну речовин (гіперкальціємія, гіперпаратиреоз, хронічна ниркова недостатність, медикаментозний панкреатит, токсичний панкреатит) [46].

Несприятливий вплив на ПЗ здійснює надмірне вживання алкоголю, збільшуючи ризик розвитку панкреатиту у 8-17 разів [43, 47, 48]. Відомо, що на сьогодні найбільш частим етіологічним фактором розвитку ХП є саме зловживання алкогольними напоями [49]. У понад 50% випадків ХП розвивається внаслідок надмірного вживання алкоголю [50]. Алкоголь збільшує ризик виникнення ХП у дозозалежний спосіб, а тривала експозиція збільшує шанси на прогресування даної патології. Проте, молекулярний патогенез панкреатиту, спричинений алкогольною залежністю, залишається незрозумілим [33, 52, 53].

Вважається, що алкоголь збільшує концентрацію білка в панкреатичному соці, що викликає внутрішньопротокове утворення кальцієвих каменів, ураження дуктального епітелію, запалення та фіброз [46]. 90% алкоголю метаболізується окислювальним шляхом за допомогою фермента – ацетальдегіддегідрогенази (АДГ) з утворенням ацетальдегіду, тоді як 10% метаболізується через неокислювальний шлях, кінцевий продукт якого (етилловий ефір жирної кислоти) є досить токсичний для тканини ПЗ [54]. Численні дослідження показали, що у мишей з дефіцитом АДГ прийом алкоголю спричинює важке ураження ПЗ; крім

того, мутації карбоксилового ефіру ліпази у людей також збільшують ризик виникнення алкогольного хронічного панкреатиту (АХП) [55, 56]. Вважається, що хронічне вживання алкоголю сенсibiliзує ацинарні клітини ПЗ та викликає стрес ендоплазматичного ретикулуму у тканині ПЗ [57, 58]. Нещодавно виявлено генетичні варіанти в локусах генів CLDN2, які впливають на ризик виникнення АХП [59]. Частота гомозиготності у досліджуваних генетичних варіантах була вища у чоловіків, ніж у жінок (0·26 vs 0·07), надаючи ймовірне пояснення варіації захворюваності на АХП залежно від статі [33]. Ці результати є прикладом складної взаємодії між різними факторами ризику при формуванні ХП.

Крім того, серед інших факторів ризику, що часто асоціюється з вживанням алкоголю, є куріння. Ці токсичні звички, соціальні та психологічні чинники, які часто пов'язані з ними, відіграють відповідну роль у формуванні неправильної харчової поведінки та ХП відповідно [60].

Природний перебіг ХП дуже мінливий і не існує валідизованих інструментів для прогнозування прогресування захворювання у окремих пацієнтів. Не існує специфічної терапії для лікування або профілактики даного захворювання. Нещодавно запропоновані механізми визначення та концептуальної основи розвитку хвороби на основі міжнародного консенсусу дають можливість проводити поступальні та інтервенційні дослідження для отримання емпіричних даних щодо дослідження даної проблеми [61].

До прототипічних ознак ХП належать періодичні епізоди болю в животі, які часто переростають у сильний рефрактерний біль, призводять до значного погіршення якості життя та втрати працездатності [62, 63]. Біль при ХП носить складний характер, може виникати як наслідок окремих факторів чи їх комбінації (структурних, судинних та нейропатичних) [64, 65]. Біль у животі змінюється залежно від важкості перебігу, частоти загострень ХП та може бути постійним чи періодичним. Вживання їжі сприяє посиленню болю у животі, що супроводжується відмовою пацієнтів від їжі та призводить до схуднення. Порушення перетравлення їжі та її засвоєння проявляється у вигляді хронічної діареї, стеатореї, втрати ваги та втоми [66].

Проте, симптоми ХП часто носять неспецифічний характер та протягом тривалого часу можуть бути розцінені як прояви інших захворювань. У пацієнтів із хронічним болем у животі не завжди спостерігається порушення травлення, і близько 20% пацієнтів із порушенням травлення не скаржаться на біль у животі [66]. Разом з тим, неправильне та несвоєчасне лікування таких пацієнтів може призводити до розвитку цукрового діабету (ЦД), метаплазії ПЗ та летального наслідку [67].

Постійна тенденція до зростання кількості хворих на ХП, важкий, інколи атиповий, перебіг захворювання, невтішні показники летальності підтверджують необхідність вивчення усіх аспектів діагностики даної патології [68].

1.2.3 Зовнішньосекреторна недостатність у хворих на хронічний панкреатит.

ХП – це поліетіологічне захворювання ПЗ у людей з генетичними, екологічними та іншими факторами ризику, яке призводить до розвитку екзокринної та/або ендокринної недостатності [33, 43]. ХП викликає прогресивну заміну функціональної екзокринної та ендокринної тканини фіброзом і проявляється клінічно порушенням обміну речовин, стеатореєю, втратою ваги, болем у животі та цукровим діабетом [69].

ПЗ є важливим органом шлунково-кишкової системи і складається з близько 5% ендокринної тканини та 95% екзокринної тканини. Екзокринна функція ПЗ дуже складна і регулюється декількома механізмами. Історично, нейронні та гуморальні механізми (секретин та гастрин) були двома наріжними каменями регуляції екзокринної функції. Однак, у другій половині ХХ ст. відкриття інших регуляторних пептидів, в основному отриманих із шлунково-кишкового тракту (наприклад, холецистокініну, греліну, гастрин-вивільняючого пептиду, пептиду YY, нейропептиду Y та вазоактивно-кишкового пептиду), змінили подальше розуміння складного характеру регуляції функції ПЗ за допомогою нейронної, автокринної, паракринової та / або ендокринної сигналізації [70]. ПЗ виробляє ферменти для гідролізу складних поживних речовин, подальшого травлення та їх всмоктування слизовою оболонкою кишечника, тоді як ендокринна частина ПЗ

виділяє гормони, необхідні для підтримки гомеостазу глюкози. Екзокринна дисфункція ПЗ, згідно досліджень, розвивається у близько 80% пацієнтів на ХП. При цьому, у хворих на ХП алкогольного генезу функція ПЗ знижується у 85% хворих, незалежно від важкості перебігу захворювання [71]. Імовірність розвитку ЗСН ПЗ зростає зі збільшенням тривалості захворювання, що відображає прогресуюче руйнування паренхіми ПЗ внаслідок запальних та фіброзних змін [72]. Вважається, що у приблизно 35–50% пацієнтів з ХП протягом 10–15 років від початку захворювання розвивається ЗСН ПЗ [73]. Нещодавні дослідження показали, що ступінь ЗСН ПЗ суттєво пов'язана зі збільшенням смертності пацієнтів із ХП [74]. Ризик ЗСН ПЗ варіюється залежно від основної етіології ХП, серед населення з найвищим ризиком – люди з хронічним вживанням алкоголю [75]. При цьому, куріння незалежно впливає на розвиток ХП, і ймовірність ЗСН ПЗ зростає, коли вплив тютюну поєднується з алкоголем [76, 77].

Тривале запалення при ХП призводить до руйнування здорової панкреатичної паренхіми та розвитку фіброзу тканини, що спричиняє незворотну втрату екзокринної функції, яка проявляється порушенням вироблення та секреції травних ферментів у відповідь на прийом їжі, призводить до неправильного засвоєння поживних речовин, жиророзчинних вітамінів, що супроводжується, в кінцевому рахунку, розвитком харчових дефіцитів [78,79]. Через високі резервні можливості ПЗ «помірна» екзокринна недостатність може бути компенсована та не супроводжується явною стеатореєю. Однак ризик дефіциту нутрієнтів (зокрема, жиророзчинних вітамінів) у таких пацієнтів та відповідні клінічні наслідки зберігаються [31, 32].

ЗСН ПЗ у хворих на ХП при порушенні ліпідного обміну та стеатозі ПЗ виникає через запуск 3 механізмів: ліпотоксичність в ацинарних клітинах, негативний паракринний ефект, опосередкований адипоцитами, та безпосереднє руйнування ацинарних клітин [80, 81]. Як правило, клінічні прояви ЗСН ПЗ часто неспецифічні, що призводить до їх несвоєчасного розпізнавання та діагностики [75]. Їх вплив у пацієнтів на ХП часто обмежується врахуванням шлунково-кишкових симптомів (наприклад, стеаторея та втрата ваги). Таке обмежене

врахування симптомів може потенційно призвести до недостатнього лікування таких пацієнтів [48]. ЗСН ПЗ характеризується діареєю, здуттям живота, надмірним метеоризмом, болем, дискомфортом в животі та зниженням ваги, які є загальними для багатьох інших шлунково-кишкових станів [82, 83]. Класичні симптоми стеатореї, втрата ваги є пізніми проявами та розвиваються, коли секреція панкреатичної ліпази становить менше 10% від норми [84]. До ускладнень ЗСН ПЗ належать серцево-судинні захворювання, порушення імунітету, психологічні розлади, порушення зору та м'язова слабкість [83, 85].

Постійне покращення методів візуалізації органів черевної порожнини (ОЧП) дають можливість виявити більш детально зміни структури ПЗ. І хоча такі зміни як фіброз, є суміжними з гістологічними, ці дані є неспецифічними та характерні для інших морфологічних порушень у тканині ПЗ [86, 87]. В даний час діагностика ХП можлива за критеріями візуалізації за умови виявлених морфологічних змін у тканині ПЗ, проте це виключає діагностику раннього ХП. Неможливість використання морфології, як єдиного діагностичного критерію ХП, також підтверджує те, що нерідко результати візуалізації не корелюють із больовими відчуттями, активністю захворювання та ускладненнями, які виникають при ХП [47]. Це особливо важливо, оскільки терапевтичний підхід до пацієнтів із ХП, як правило, зосереджуються на корекції запального процесу, болю, дисфункціональних порушень, а не фіброзу. Важливим є пошук альтернативного підходу щодо покращення чутливості та специфічності діагностики ранніх порушень при ХП із врахуванням факторів ризику, біомаркерів запалення, болю та функціонального стану ПЗ в клінічному контексті [43, 88].

Існує декілька діагностичних тестів для виявлення ЗСН ПЗ, проте баланс між їх діагностичною точністю та доцільністю на ранніх стадіях захворювання досі не досягнуто [84]. Прямі методи дослідження функції ПЗ із дослідженням панкреатичних ферментів безпосередньо в просвіті дванадцятипалої кишки чи протоці ПЗ вважаються найбільш чутливими для виявлення ЗСН ПЗ. Проте, відсутність стандартизації, висока вартість, інвазивність та технічна складність

виконання обмежують їх широке використання [32, 89]. Неінвазивне пряме дослідження ЗСН ПЗ за допомогою магнітно-резонансної холангіопанкреатографії зі стимуляцією секретином має 100% чутливість та специфічність, проте складність виконання не дає можливість рекомендувати цей метод як єдиний діагностичний тест на виявлення ЗСН ПЗ. Проте він може надати додаткову інформацію щодо зовнішньосекреторної функції ПЗ, оцінюючи її структуру [84]. Кількісна оцінка фекального жиру протягом 72 годин вважається одним із найбільш точних методів діагностики мальабсорбції жиру та ЗСН ПЗ відповідно. Стілець збирається протягом 72 годин, тоді як пацієнт споживає 100 г жиру на день. Стеаторея визначається при виявленні > 7 г жиру на 100 г стільця на день, або при розрахованому коефіцієнті корисної ефективності засвоєння жиру $< 90\%$. Однак, тест не є специфічним для ЗСН ПЗ, не виключає помилкові результати, трудомісткий та неприємний як для пацієнта, так і для працівників лабораторії [90].

Золотим стандартом виявлення ЗСН ПЗ є широко доступний неінвазивний метод дослідження рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1) в калі [31]. Еластаза-1 – це фермент, що виробляється клітинами ПЗ. Через його мінімальну руйнацію при проходженні через кишечник, фекальні рівні еластази-1 добре корелюють з ферментами ПЗ. За результатами недавнього метааналізу Vanga et al., було встановлено, що дослідження рівня ФЕ-1 має об'єднану чутливість 0,96 та специфічність 0,88 для виявлення пацієнтів із ЗСН ПЗ порівняно з кількісною оцінкою фекального жиру [91]. Проте, існує багато недоліків цього тесту. Вони включають високі помилкові позитивні показники, що залежать від обраного рівня відсічення, консистенції стільця на момент відбору проб (може бути помилково низьким у водянистому стільці через розведення), низької калової еластази-1 в старечому віці чи при інших патологіях (таких як хронічна хвороба нирок або ЦД) та неможливість контролю ефективності терапії [75].

Високоінформативними та неінвазивними є дихальні тести (ДТ), які дають можливість визначати функцію ПЗ за окремими групами ферментів, контролювати ефективність замісної ферментної терапії, віддиференціювати

діарею панкреатичного та кишкового генезу вже на ранніх стадіях захворювання [84, 92].

¹³C-змішаний тригліцеридний дихальний тест (¹³C-ЗТДТ) - це неінвазивний метод дослідження активності ліпази ПЗ у дванадцятипалій кишці, який має високу чутливість (0,89), специфічність (0,81) та дає можливість оцінити ступінь ЗСН ПЗ у хворих на ХП [92, 93]. Обмежене використання ¹³C-ЗТДТ у клінічній практиці в Україні, його висока діагностична цінність підтверджує актуальність використання даного методу дослідження для виявлення ЗСН ПЗ у хворих на ХП та атеросклероз.

1.3 Метаболічні порушення при хронічному панкреатиті та атеросклерозі

Атеросклероз – це хронічне запальне захворювання, що виникає внаслідок пошкодження ендотелію з подальшим нашаруванням ліпідів та утворенням атеросклеротичної бляшки в артеріях. Факторами ризику атеросклерозу є гіперхолестеринемія, гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння та малорухливий спосіб життя [94]. В подальшому в процес залучаються інші патологічні процеси, які сприяють ініціації та прогресуванню атеросклерозу: міграція ліпідів до внутрішнього шару артеріальної стінки – ендотелію, адгезія циркулюючих моноцитів та лімфоцитів до ендотеліальних клітин, міграція моноцитів у субендотеліальний простір, їх перетворення в макрофаги та конвертація в пінисті клітини. Частилки ЛПНЩ зазнають модифікацій, головним чином, шляхом окислення, перетворюючись на сильні хіміоатрактанти. Ці процеси, які передбачають адгезію клітин, міграцію, диференціювання, подальшу проліферацію та взаємодію з позаклітинним матриксом, контролюються та регулюються каскадом цитокінів та регуляторамі росту пептидів і в кінцевому підсумку призводять до накопичення холестерину та утворення жирових смуг [95]. Клітини гладкої мускулатури судин також мігрують до ендотелію і розмножуються, з додатковим накопиченням макрофагів, модифікованих ЛПНЩ та запальних клітин, разом утворюючи атеросклеротичну бляшку [96].

Атеросклероз – це системне дегенеративне захворювання, яке характеризується ураженням всіх артеріальних басейнів організму. Саме атеросклероз є однією з найчастіших причин порушення прохідності вісцеральних гілок черевного відділу аорти та супроводжується хронічним порушенням вісцерального кровообігу. Це, в свою чергу, супроводжується ішемією органів черевної порожнини, в тому числі ПЗ [21, 97].

Дисліпопротеїнемії будь-якого генезу можуть призводити до розвитку ХП. Найчастіше ХП розвивається в пацієнтів із гіперхіломікронемією та гіпертригліцеридемією (1,4,5-й типи гіперліпопротеїнемії за Фридериксенном). Встановлено, що важка гіпертригліцеридемія вище 10 ммоль/л збільшує ризик розвитку ХП [98]. ЛПНЩ є переважними носіями ХС в сироватці крові (близько 67%) і доставляють його до тканин, які їх потребують (наднирники, статеві залози та інші тканини). Усі ці тканини мають рецептори до ЛПНЩ на своїх плазматичних мембранах, які розпізнають apoB-100. Частинка ЛПНЩ транспортується рецепторно-опосередкованим ендцитозом, як класично описано Гольдштейном та Брауном [99, 100, 101, 102]. ЛПНЩ з щільністю від 1,019 до 1,063 г/мл містять 20% білка і 50% холестерину та демонструють бета-рухливість при електрофорезі.

Холестерин або вбудовується в клітинну мембрану, або переестерифіковується та зберігається у вигляді ліпідних включень [103]. Оскільки більша частина холестерину в сироватці крові транспортується через ЛПНЩ, вимірювання рівня ЛПНЩ у сироватці крові є важливим для прогнозування ризику виникнення ССЗ атеросклеротичного генезу [104, 105, 106]. Окислені ЛПНЩ можуть зв'язуватися зі стероїдним активатором рецепторів РНК (SRA), кластером диференціації 36 (CD36) та Toll-подібними рецепторами (TLR-4) і викликати кілька запальних механізмів у стінці судин. Відповідно до рекомендацій Національної навчальної програми з питань холестерину, дослідження рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ у сироватці крові важливе для прогнозування ризику виникнення ССЗ [103, 107, 108].

1.3.1 Основні шляхи формування хронічного панкреатиту при атеросклерозі.

Зростання поширеності ожиріння в усьому світі призвело до різкого збільшення кількості пацієнтів, які страждають на метаболічний синдром. Ендокринологічно активна надмірна жирова тканина у людей з ожирінням призводить до запального стану, що породжує ускладнення в органах-мішенях, в тому числі в ПЗ та судинах. Подібно до печінки, надмірне накопичення ліпідів у ПЗ відоме як стеатоз або ліпоматоз ПЗ [109]. З патологічної точки зору необхідно чітко розмежовувати два явища, які викликають стеатоз ПЗ. З одного боку розвивається жирова інфільтрація ПЗ, а з іншого – відбувається жирова заміна ацинарних клітин із їх загибеллю [110]. Вважається, що накопичення жиру в тканині ПЗ є негативним прогностичним фактором перебігу ХП [111]. При цьому, зв'язку між жировою інфільтрацією ПЗ та функцією бета-клітин не встановлено [112]. Дослідження накопичення жиру в ПЗ показали, що ймовірність виникнення стеатозу зростає з віком та тривалістю перебігу ХП [113].

Гіпертригліцеридемія призводить до підвищення рівня вільних жирних кислот та вивільнення медіаторів запалення через вивільнення ліпази ПЗ та посилення ліполізу внаслідок гіперхіломікронемії [114]. Гіпертригліцеридемія зазвичай асоціюється і являє собою цінний маркер метаболічного синдрому. Гіпертригліцеридемія є загальноприйнятою причиною гострого панкреатиту, проте її роль у патогенезі ХП ще необхідно дослідити. Стеатоз ПЗ в умовах метаболічного синдрому – це швидко прогресуючий патофізіологічний процес, клінічний спектр якого ще належить визначити [115].

Недавнє дослідження Pedersen et al. [116] продемонстрували, що панкреатит може виникнути при нижчому рівні ТГ, ніж очікувалося. У цьому дослідженні було обстежено 116,550 осіб та встановлено, що панкреатит може виникати при рівні ТГ до 177 мг/дл [116]. У патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів має значення обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот, що утворюються внаслідок інтенсивного гідролізу ТГ під впливом надлишкового

виділення ліпази [117]. Гістологічні дослідження показали, що при масивному стеатозі ПЗ, клітини острівців ПЗ залишаються стійкими до жирової інфільтрації. Дані спостереження дають можливість припустити, що екзокринна недостатність ПЗ, може бути першим клінічним проявом маніфестації даного захворювання [110, 118].

Серед факторів, які сприяють розвитку та клінічній маніфестації ХП, значне місце відводиться імунологічним розладам, порушенням клітинного метаболізму системи травлення, які можуть призводити до формування неконтрольованої диференціації і проліферації, в основі яких лежать хронічні запальні процеси, що супроводжуються завжди активацією вільнорадикальних процесів і перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [119]. Численні дослідження довели, що процеси вільнорадикального окислення одночасно проявляються певною послідовністю метаболічних змін на рівні ПОЛ, окисної модифікації білків, нуклеїнових кислот з характерними порушеннями біоенергетичних процесів на рівні аеробного і анаеробного механізмів генерації макроергічних субстратів у вигляді АТФ [119, 120].

1.3.2 Дослідження рівня греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Грелін був відкритий в 1999 році Масаясу Кодзима та Кенджі Кангавою як ендогенний ліганд гормону росту у шлунку щурів, а через рік Марк Хейман та Маттіас Цьоп описали грелін як орексигенний гормон, здатний регулювати ланцюги нейронів, які модулюють споживання їжі та витрати енергії, зв'язуючись зі специфічними рецепторами в мозку [121,122].

З моменту відкриття греліну безліч доклінічних та клінічних досліджень встановили, що грелін має цілу низку метаболічних впливів на фізіологічні процеси в організмі, а саме: регуляція ситості та споживання їжі, модуляція енерговитрат шляхом регуляції термогенезу бурого жиру, рівня ліпідів та ожиріння в цілому, секреторну функцію ПЗ, метаболізм глюкози, запалення, вплив на ДЕ та багато інших [123].

Грелін – це пептид, який складається з 28 амінокислот та утворюється шляхом відщеплення від білка-попередника препрогреліну (який складається з 117 амінокислот). Його секреція здійснюється переважно P/D1-клітинами слизової оболонки фундального відділу дна шлунка [122]. Однак, від 35% до 45% рівня греліну все ще виявляються у пацієнтів, які перенесли тотальну гастректомію. Використовуючи імуногістохімію та гібридизацію *in situ* (на людських зразках ПЗ), визначили п'ятий підтип клітин ПЗ, які здатні експресувати грелін, що представляють собою окрему популяцію острівців. Примітно, що в людських фетальних і неонатальних зразках ПЗ до 10% ендокринних клітин експресують грелін. Цей відсоток знижується до ~ 1% у дорослих [124].

Грелін циркулює в організмі людини у двох основних формах: ацильованій (~5% від загального греліну) та дезацильованій (становить 95% загального греліну), які мають потенційні відмінності у метаболічному впливі. На додаток до своєї здатності стимулювати секрецію гормону росту, грелін також може стимулювати збільшене споживання калорій, набір маси тіла та ожиріння за рахунок активації гіпоталамічного орексигенного нейропептиду Y [125].

Як повідомляється в численних дослідженнях, екзогенний грелін підсилює апетит і збільшує прийом їжі. Метаболічні процеси, контрольовані греліном, множинні та складні, а його вплив на склад тіла та посередницький метаболізм відомий уже багато років. Грелін відіграє головну роль у регуляції метаболізму ліпідів, а зміни його концентрації викликають значні зміни в розподілі та мобілізації жиру. Грелін асоціюється зі станами, пов'язаними з гіперліпідемією, збільшенням маси тіла, ненормальним складом тіла та накопиченням жиру. Грелін сприяє гіпертрофії цитозольних ліпідних крапель в жирових тканинах та печінці. Однак його роль в регуляції ліпідного обміну в кишечнику залишається невивченою [126]. Відзначається позитивна кореляція між рівнями ацильованого греліну як з індексом маси тіла, так і з окружністю талії. У зв'язку з цим, враховуючи, що вісцеральна жирова тканина є джерелом греліну, абдомінальне ожиріння може сприяти збільшенню рівня ацильованого греліну.

Таким чином, в сукупності ацильований і дезацильовий грелін стимулюють гіпертрофію жирової тканини різними механізмами: шляхом зменшення загальної ліполітичної здатності; за рахунок збільшення поглинання вільних жирних кислот до адипоцитів через опосередкований ліпопротеїновою ліпазою гідроліз циркулюючих ліпопротеїнів; та шляхом сприяння експресії жирів [125].

Крім добре встановлених орексигенних і ліпогенних ефектів, грелін має протизапальний та антиоксидантний впливи при різних патологічних станах, в тому числі – при атеросклерозі та запальних процесах панкреатобіліарної зони [122]. Рівень плазмового греліну збільшується на 31% через 12 годин голодування та зменшується на 22% відразу після його припинення. [121].

Грелін, як багатофункціональний пептидний гормон, бере участь у формуванні харчової поведінки, енергетичного балансу, регуляції вуглеводного та ліпідного обмінів, а також модуляції функції шлунково-кишкового тракту [127]. Згідно з останніми дослідженнями грелін має потужні протизапальні властивості шляхом інгібування прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин, та зв'язування моноклеарних клітин в ендотелію людини. Існує пряма кореляція між рівнем ендогенного греліну та маркерами запалення. Високий рівень ендогенного греліну пов'язаний з високим рівнем IL-1 β та порушенням функції гладкої мускулатури судинної стінки [128]. У ПЗ щурів грелін відіграє протизапальну роль, інгібуючи вироблення протизапальних цитокінів [129].

Холецистокінін є головним стимулятором секреції ПЗ. Деякі дослідження свідчать про те, що грелін модулює холецистокінін стимулюючу активність на екзокринні клітини. Важливо, що грелін інгібує секрецію білка, стимульованого холецистокініном, в анестезованих щурах, а також в диспергованих ацинарних клітинах щурів, що свідчить про додаткову роль греліну в регуляції екзокринної панкреатичної активності [122].

1.4 Дисфункція ендотелію та дослідження рівня каллістатину при хронічному панкреатиті та атеросклерозі.

Судинний ендотелій, як суцільна клітинна оболонка серцево-судинної системи, є важливим місцем критичних регуляторних механізмів для підтримки гомеостазу, нормальної роботи різних тканин та органів. При захворюванні його дисфункція в стінках великих артерій є важливим фактором розвитку місцевих та системних проявів атеросклерозу [130]. Ендотелій – це один шар клітин, який вирівнює просвіт судин та відіграє важливу фізіологічну роль у судинному гомеостазі. Більше того, ендотеліальні клітини опосередковують ряд інших функцій, включаючи модуляцію судинного тону, підтримку плинності крові, регулювання запалення, імунної відповіді та неоваскуляризацію. Порушення ендотелію – це складний патофізіологічний процес, який включає як посилену активацію ендотеліальних клітин, так і виникнення ендотеліальної дисфункції. Ендотеліальна активація визначається як прозапальний та прокоагулянтний стан ендотеліальних клітин, що характеризується експресією клітинних клітинно-адгезійних молекул [131, 132].

Ендотелій являє собою багаторівневу клітинну структуру, яка пронизує всі органи та системи організму. Значний вплив на ендотелій має стан ліпідного обміну. Ендотеліальні клітини містять рецептори для ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), будучи природним резервуаром для зв'язування їх надлишку. Постійно взаємодіючи з клітинами периферичної крові, ендотелій здійснює контроль міграції клітин в глибину судинної стінки. Так як кровотік залежить від ширини просвіту судинного русла, принципове значення має баланс протромботичних і антитромботичних факторів, що продукуються ендотелієм [133].

Окислювальний стрес є основною причиною виникнення ендотеліальної дисфункції, яка сприяє ініціації атеросклерозу та є вирішальною у його патогенезі [134]. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) індукується цитокінами та виникає у схильних до ураження ділянках артеріальної судинної системи. Кілька досліджень показали, що окислювальний стрес відіграє ключову роль в опосередкуванні

вироблення та секреції цитокінів. В ендотеліальних клітинах основним фактором, що підтримує гомеостаз судин, є оксид азоту (NO). Зниження біодоступності NO внаслідок зменшення вироблення NO та / або збільшення руйнування NO аніоном супероксиду означає ознаку початку ендотеліальної дисфункції [135]. Хронічний запальний процес призводить до ураження стінки кровоносних судин, чим спричинює зменшення синтезу або секреції вазоактивних речовин ендотелієм. Тривале запалення може призвести до дисфункції ендотелію і стати фактором, який сприяє розвитку гіпертонії та серцевих захворювань [136, 137].

Вважається, що окислювальний стрес та підвищення експресії запальних цитокінів відіграють ключову роль для розвитку хронічного панкреатиту через залучення NF- κ B та $\text{IL-1}\beta$ [138]. Окислювальний стрес є ключовим індуктором старіння ендотелію, причому запальний цитокін TNF- α є основним фактором, що сприяє виробленню активних форм кисню (ROS). Показано, що регуляція антиоксидантних білків, таких як ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS), сиртуїн 1 (SIRT1), каталаза і супероксиддисмутаза (MnSOD), захищає від оксидативного стресу. eNOS підтримує окисно-відновний стан ендотеліальних клітин і сприяє вазорелаксації через продукування NO [139]. Каллістатин вперше був ідентифікований в людській плазмі як тканинний каллікреїн-зв'язуючий білок та унікальний інгібітор серинової протеїнази (serpin). Згодом було виявлено, що каллістатин має широкий спектр біологічних активностей, незалежно від його взаємодії з тканинним калікреїном [140].

Каллістатин – це ендогенний протеїн, який має плеїотропний ефект, включаючи вазодилатацію, гальмування запалення, оксидативного стресу, апоптозу та фіброзу [141]. Каллістатин регулює біологічні функції через структурні елементи [142]. Ген каллістатину (Serpin A4) розташований на хромосомі 14q31-32.1 в межах септинового гетерогенного кластера [136]. Каллістатин був відкритий у плазмі людини як тканинний каллікреїн-зв'язуючий білок, який особливо пригнічує активність тканинного калікреїну. Через його 2 функціональні області – активний сайт та сайт, який зв'язує гепарин, каллістатин регулює різні сигнальні шляхи та широкий спектр біологічних функцій. Завдяки

цим 2 окремим структурним елементам, каллістатин регулює експресію з декількох генів та контролює активацію кількох сигнальних шляхів. Активний сайт калістатину є ключовим для інгібування тканинного калікреїну, тканинних калікреїн/кінін-опосередкованих процесів та стимуляції експресії ендотеліального оксиду азоту (NO) [142, 143]. Каллістатин, через його ділянку що зв'язує гепарин, взаємодіє з гепариновими сульфатними протеогліканами, тим самим антагонізуючи такі біологічні ефекти як: VEGF-опосередкований ангіогенез та судинну проникність; TNF- α -індукований ядерний фактор; (NF)- κ B активацію, запалення, окислювальний стрес і апоптоз; HMGB1-індуковане запалення; TGF- β -індукований фіброз та інші [144, 145].

Доведено захисну роль каллістатину при пошкодженні судинної стінки та його терапевтичний потенціал при судинних та запальних захворюваннях [142]. Каллістатин є потужним судинорозширювальним засобом, не залежним від тканинної системи калікреїн-кініну. Внутрішньовенне болюсне введення очищеного каллістатина викликає швидке та тимчасове зниження артеріального тиску як у нормотензивних, так і у «гіпертонічних» щурів. Активний сайт каллістатина є істотним для ефекту зниження артеріального тиску, оскільки каллістатин та гепарин-зв'язуючий сайт каллістатина, індукує вазодилатацію. Крім того, введення інгібітора NOS блокує каллістатин-індуковану вазодилатуючу активність, що вказує на NO-опосередковану дію [142]. Дійсно, каллістатин, через свій активний центр, активує сигналізацію Akt-eNOS, і, таким чином, утворення NO в ендотеліальних клітинах [146]. Крім того, вазодилатація, викликана каллістатином, опосередковується H_2O_2 через його здатність тимчасово індукувати утворення H_2O_2 в культивованих ендотеліальних і судинних гладком'язових клітинах. Таким чином, каллістатин через свій активний сайт індукує вазодилатацію, шляхом генерації H_2O_2 і NO, та активацію PKG1 α в кровоносних судинах [140].

Активація калікреїн-кінінової системи, ймовірно, сприяє запальним розладам в тканині підшлункової залози. Підшлункова залоза характеризується високою експресією калікреїну, який може бути передчасно активованим у

хворих на гострий панкреатит. Отже, кініни, виділені калікреїном, можуть опосередковувати судинні зміни, такі як вазодилатація та підвищена проникність судинної стінки [137, 147].

Дослідження Griesbacher et al. 1993; Weidenbach et al. 1995; Ericson and Sjoback 1996; Hoffmann et al. 1996 на щурах показали, що система калікреїн-кініну бере участь у виникненні больового синдрому, гіпотонії, набряку та шоку, пов'язаних з гострим панкреатитом. Ще одне недавнє дослідження на моделі щурів показало, що рівень калікреїну збільшується при алкогольному та ішемічному гострому панкреатиті у 2,8 та 3 рази відповідно. Каллістатин проявляє захисну інгібуючу активність, регулюючи активність калікреїну в тканинах [147, 148].

Нещодавно було виявлено, що каллістатин інгібує запалення ендотелію, збільшуючи експресію ендотеліальної NO-синтази та утворенням NO у ендотеліальних клітинах [148]. Таким чином, каллістатин пригнічує запалення двома унікальними та незалежними механізмами: підвищенням рівню ендотеліальної NO синтетази та зниженням TNF- α -індукованих сигнальних шляхів. Ці результати надають каллістатину унікальну позицію в розробці нових стратегій для лікування широкого спектра захворювань, викликаних запаленням судин та ендотеліальною дисфункцією, в тому числі і хронічного панкреатиту [149, 146].

Запуск запалення судинної стінки супроводжується міграцією моноцитів в інтиму та їх диференціацією на дві антагоністичні підгрупи [150]. Класично активовані (M1) макрофаги сприяють запуску та посилюють запальну реакцію при утворенні активних форм кисню та прозапальних цитокінів, таких як TNF- α і MCP-1. Макрофаги M1 характеризуються високим рівнем експресії індукованої синтази оксиду азоту (iNOS). На відміну від цього, активовані (M2) макрофаги сприяють репарації тканин і загоєнню ран та відіграють важливу роль в утворенні цитокінів та, відповідно, мають протизапальний вплив [151, 152]. Останні дослідження показали, що різні типи поляризованих макрофагів мають різний вплив на атеросклеротичні бляшки. M1 макрофаги, головним чином, сприяють

утворенню бляшок та викликають їх нестабільність. Натомість, макрофаги M2 сприяють зниженню запальних процесів в атеросклеротичних бляшках [151, 153]. Деякі дослідження показали, що Krüppel-подібний фактор 4 (KLF4) може регулювати поляризацію макрофагів. KLF4 індукує поляризацію макрофагів M2 та інгібує поляризацію макрофагів M1 [154]. Shen et al. показали, що KLF4 зв'язується з каллістатином і що каллістатин-індукована експресія eNOS опосередковується KLF4. Таким чином, каллістатин може зменшувати формування атеросклеротичних бляшок шляхом інгібування запалення через поляризацію макрофагів M1/M2 [155]. У зв'язку з важливою роллю окислювального стресу на всіх фазах розвитку атеросклерозу, розкриття ролі каллістатину при атеросклерозі не лише проллє світло на функцію каллістатину, але й допоможе більш детально зрозуміти патогенез атеросклерозу [141, 143].

1.5 Дисбіоз кишечника у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз

Шлунково-кишковий тракт людини містить понад 10¹⁴ мікроорганізмів, що складає щонайменше 1000 різних видів мікробів, включаючи бактерії, гриби, дріжджі, віруси та археї [156]. Ансамбль цих популяцій складають так звану мікробіоту кишечника. Натомість, сукупність всіх послідовностей геномів мікробіоти кишок складається з більш ніж 5 000 000 генів [156, 157, 158, 159].

Мікробіота кишечника має вагу близько 900–1200 грамів, бере участь у багатьох фізіологічних функціях та є центральною ланкою розвитку та модуляції вродженої чи набутої імунної системи слизової оболонки. Також мікробіота відіграє важливу роль у захисті від патогенних мікробів, підтримуючи цілісність кишечника та регулюючи бар'єрну функцію кишкового епітелію [160, 161, 162]. Дійсно, мікробіота кишечника постійно бере участь у травленні, всмоктуванні поживних речовин, синтезі певних вітамінів, активізації метаболізму та енергетичному обміні за рахунок утворення коротколанцюгових жирних кислот [163, 164]. В нормі всі мікроорганізми в кишечнику знаходяться у коменсальному чи симбіотичному стані, що сприяє підтримці постійного гомеостазу [165]. У

такому стані взаємодія між мікробіотою кишечника, клітинами епітелію кишечника та імунною системою створюють середовище, яке контролює зростання патогенної флори [160] та обмежує колонізацію кишкового тракту сторонніми збудниками [166]. Порушення такої взаємодії носить назву дисбактеріоз [167]. Дисбіоз пов'язаний з патогенезом деяких шлунково-кишкових захворювань (запальні захворювання кишечника, синдром роздратованого кишечника) [168], а також з такими захворюваннями як ожиріння, метаболічний синдром та захворювання ПЗ [168].

Враховуючи, що ПЗ не має власної мікрофлори, мікробіота кишечника може бути залучена до патогенезу розладів ПЗ [169]. Згідно з дослідженнями інших авторів, ХП супроводжується розвитком синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР). Вважається, що СНБР виникає у пацієнтів на ХП внаслідок зниження синтезу антимікробних пептидів, екзокринної недостатності ПЗ, порушення моторики, утворення хімусу в просвіті тонкого кишечника та зменшення алкалізації внаслідок зниженої секреції бікарбонатів тканиною ПЗ. В свою чергу, СНБР підтримує імунні і метаболічні порушення та сприяє посиленню ЗСН ПЗ [170, 171].

Нещодавні дослідження показали, що екзокринна функція ПЗ є одним із найважливіших факторів, які беруть участь у формуванні мікробіома кишечника людини [172, 173]. Попередні дослідження свідчать про те, що деякі бактерії можуть бути залучені до патогенезу захворювань ПЗ. Мікроорганізми можуть інфікувати ПЗ через шлункові інфекції або ретроградне перенесення з тонкого кишечника [174, 175].

Дисбактеріоз кишечника, який спостерігається у хворих що зловживають алкоголем, пов'язаний зі збільшенням кишкової проникності, що полегшує транслокацію компонентів мікробіоти кишечника. Більше того, дослідження методом флуоресценції *in situ* у зразках біопсійного матеріалу із проток ПЗ у пацієнтів з ХП виявило наявність бактеріальної біоплівки, у тому числі мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* [171].

Попередні дослідження показали, що у 36% пацієнтів із ХП спостерігається бактеріальний ріст у тонкому кишечнику, що може бути пов'язане із дисбалансом мікробіоти товстої кишки [169, 176]. У пацієнтів з ХП спостерігається відносно більша кількість ентерококів [177]. Продукція желатинази, яка здатна змінювати епітеліальний бар'єр та сприяє запаленню кишківника, супроводжується порушенням проникності кишечника та сприяє транслокації *E. faecalis*. Це, в свою чергу, полегшує бактеріальну транслокацію, колонізацію жовчі та ПЗ відповідно [178]. Згідно з іншими дослідженнями повідомляється також про зменшення кількості *Faecalibacterium prausnitzii* та лактобактерій у пацієнтів із ХП [179].

Лактобактерії виділяють молочну кислоту, яка знижує кишковий рН та ріст коменсальної мікробіоти. Нижчий рівень лактобактерій у хворих на ХП може виникати як наслідок відносного зростання кількості патогенних бактерій, таких як *Pseudomonas*, *Klebsiella* та *Serratia* [171].

Щоразу збільшується кількість досліджень, які демонструють вплив мікробіоти товстої кишки на патогенез та прогресування таких захворювань, як атеросклероз, серцева недостатність та гіпертонія [180, 181]. Дисбіоз кишечника призводить до порушення життєво важливих фізіологічних процесів, включаючи запалення, обмін ліпідів, бактеріальну транслокацію, гомеостаз глюкози, що може сприяти розвитку та прогресуванню хвороби [182].

Мікробіом кишечника має дуже різноманітну роль і може мати дистальний вплив на організм. Існує складна взаємодія між мікробіомом кишечника та здоров'ям господаря через виробництво та вивільнення важливих метаболітів, таких як коротколанцюгові жирні кислоти, триметиламін-N-оксид, жовчні кислоти [180]. Нещодавнє дослідження 218 осіб з атеросклерозом виявило, що мікробіом кишечника у таких пацієнтів змінюється за рахунок збільшення відносної кількості *Enterobacteriaceae* (включаючи *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* та *Klebsiella spp.*) та *Streptococcus spp.* Функціонально це впливає на метаболізм і транспорт молекул, таких як триметиламін-N-оксид [183].

Паралельно з жировою тканиною, кишечником, печінкою секретується 4-ангіопоединподібний антагоніст ЛПЛ (FIAF), що попереджує накопичення

тригліцеридів у вигляді жиру. Мікрофлора має здатність пригнічувати експресію 4-агніопоестинподібного антагоніста ЛПЛ у відповідь на переїдання, збільшуючи активність ЛПЛ і відкладення жиру в адипоцитах. У пацієнтів з метаболічним синдромом і супутнім дисбіозом кишечника ендотоксемія викликає депресію ретикулоендотеліальної системи, пригнічення антиоксидантної системи захисту, підвищення модифікованих ліпопротеїдів крові. Синтез жовчних кислот зменшується, а метаболізм в печінці перемикається на синтез холестерину [184, 185].

Таким чином, формується замкнене коло: порушення мікрофлори кишечника призводить до накопичення ендотоксинів – розвивається порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот – порушується функціональна здатність печінки, підшлункової залози – виникає дисліпідемічний синдром – розвивається жирова дистрофія печінки, фіброз печінки – дисліпідемія прогресує і підтримує прогресування кишкового дисбіозу на тлі хронічного панкреатиту [184, 186]. Зрештою, негативні фактори ризику ССЗ, в свою чергу, спричиняють подальший мікробний дисбактеріоз, включаючи накопичення токсичних метаболітів та патогенної мікрофлори [187, 188].

Отже, аналізуючи результати наукових досліджень, встановлено чимало зв'язків у патогенетичних механізмах розвитку як ХП, так і атеросклерозу. Детально вивчено етіологічні чинники, клінічні прояви, розроблена діагностична та терапевтична стратегія ведення таких пацієнтів. Проте, шалені темпи росту цих захворювань, їх «помолодшання», ріст показників втрати тимчасової та, навіть, постійної працездатності серед осіб працездатного віку, наштовхують нас на необхідність пошуку нових спільних патогенетичних механізмів розвитку ХП та атеросклерозу, розробку додаткових діагностичних маркерів цих захворювань вже на ранніх стадіях їх розвитку та розробки нових методів комплексного лікування таких пацієнтів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

В основу дисертаційного дослідження покладено результати обстеження та лікування 180 пацієнтів на ХП та ХП в поєднанні з атеросклерозом, які перебували на стаціонарному лікуванні в відділеннях ендокринології та гастроентерології КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака», м. Ужгород, та на диспансерному обліку у сімейного лікаря/дільничного терапевта за місцем проживання, протягом 2016-2020 років.

ХП діагностували використовуючи марсельсько-римські критерії (1989 року) з доповненнями Я.С. Циммермана (1995 року), наказ МОЗ України № 638 від 10. 09. 2014 р. [189] та уточнення МКХ 10. У всіх пацієнтів на ХП було враховано етіологічні чинники (на основі даних анамнезу, анкетування встановлено здебільшого ХП алкогольного генезу (82,22%)), ступінь важкості, клінічний варіант та період перебігу, функціональний стан тканини ПЗ та наявність ускладнень.

Критеріями виключення були: хворі на ХП біліарної етіології, хворі на рак ПЗ, ЦД 1 та 2 типів, наявність інфекційних, автоімунних, неврологічних та психічних розладів, ниркової/печінкової недостатності, хворі з артеріальною гіпертензією III стадії, стенокардією, гострим інфарктом міокарду або гострим інфарктом міокарду в анамнезі, кардіосклерозом постінфарктним, гострими порушеннями мозкового кровообігу, порушеннями серцевого ритму та провідності, вадами серця, онкологією, з наявністю будь-яких хронічних захворювань в стадії декомпенсації, вагітні та годуючі жінки, хворі, які перенесли оперативне втручання на ПЗ та будь-яке оперативне втручання протягом останнього місяця, а також хворі, які відмовилися від участі у дослідженні.

Обстежені в межах дисертаційного дослідження хворі були віком від 25 до 85 років. Середній вік склав $55,64 \pm 10,95$ років. Чоловіків було 77 (42,78%), жінок – 103 (57,22%) відповідно. Контрольну групу склало 30 практично здорових осіб (ПЗО) без ознак ураження травної та серцево-судинної системи за результатами

анамнестичних даних, огляду, даних об'єктивного обстеження, результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження та аналізу амбулаторних карток, віком від 27 до 75 років, середній вік яких складав $47,4 \pm 6,3$ років. Чоловіків було 15 (50,0%), жінок – 15 (50,0%).

Залежно від наявності атеросклеротичних порушень, всіх хворих було поділено на 2 групи. В 1 групу увійшло 80 хворих на ХП без атеросклеротичних змін віком від 25 до 80 років, середній вік – $51,23 \pm 9,86$ років. Критерії включення до 1 групи: хворі із загостренням ХП за результатами опитування та об'єктивного обстеження, результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження, наявність ХП в анамнезі та відсутність будь-яких ознак ураження серцево-судинної системи. 2 групу складало 100 хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом віком від 26 до 85 років, середній вік – $59,18 \pm 11,39$ років (рис. 2.1). Для 2 групи необхідною умовою, окрім загострення ХП, була наявність дисліпідемії (зокрема, підвищення рівня ТГ (понад 1,7 ммоль/л) або специфічна терапія дисліпідемії; зниження ЛПВЩ (менше 1,03 ммоль/л у чоловіків і нижче 1,29 ммоль/л у жінок) або специфічне лікування; підвищення показника КА вище 3) та порушень за результатами дуплексного сканування судин шиї. Також було встановлено наявність куріння, як одного з основних факторів ризику атеросклерозу та ХП, у 61,25% пацієнтів 1 групи та 77,0% пацієнтів 2 групи відповідно.

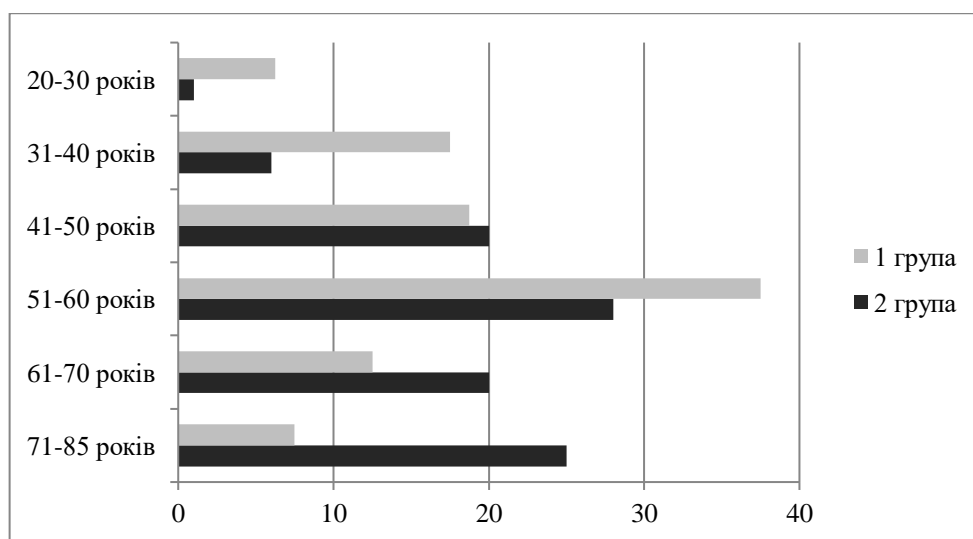


Рис. 2.1 Розподіл досліджуваних пацієнтів за віком (%)

Як видно з наведеного вище рисунку, структура пацієнтів за віком була однорідною в досліджуваних групах. В обох групах було більше осіб старше 40 років. В першій групі цей показник знаходився на рівні 76,25%, в другій – 93,0%. Таке превалювання можна пояснити тривалим перебігом досліджуваних захворювань та їх поєднанням з віком. Також обидві досліджувані групи були однорідні за тривалістю перебігу ХП. В 1 групі цей показник знаходився на рівні $13,27 \pm 6,51$ років, у 2 групі – $12,82 \pm 6,04$ років відповідно.

Розподіл пацієнтів за статтю був однорідним в обох досліджуваних групах. Зокрема, в 1 групі чоловіків було 39 (48,75%), жінок – 41 (51,25%); в 2 групі відмічалось незначне домінування жіночої статі, кількість чоловіків склала 44 (44,0%), жінок – 56 (56,0%) відповідно.

На рис. 2.2 представлено результати розподілу досліджуваних пацієнтів та контрольної групи за статтю.

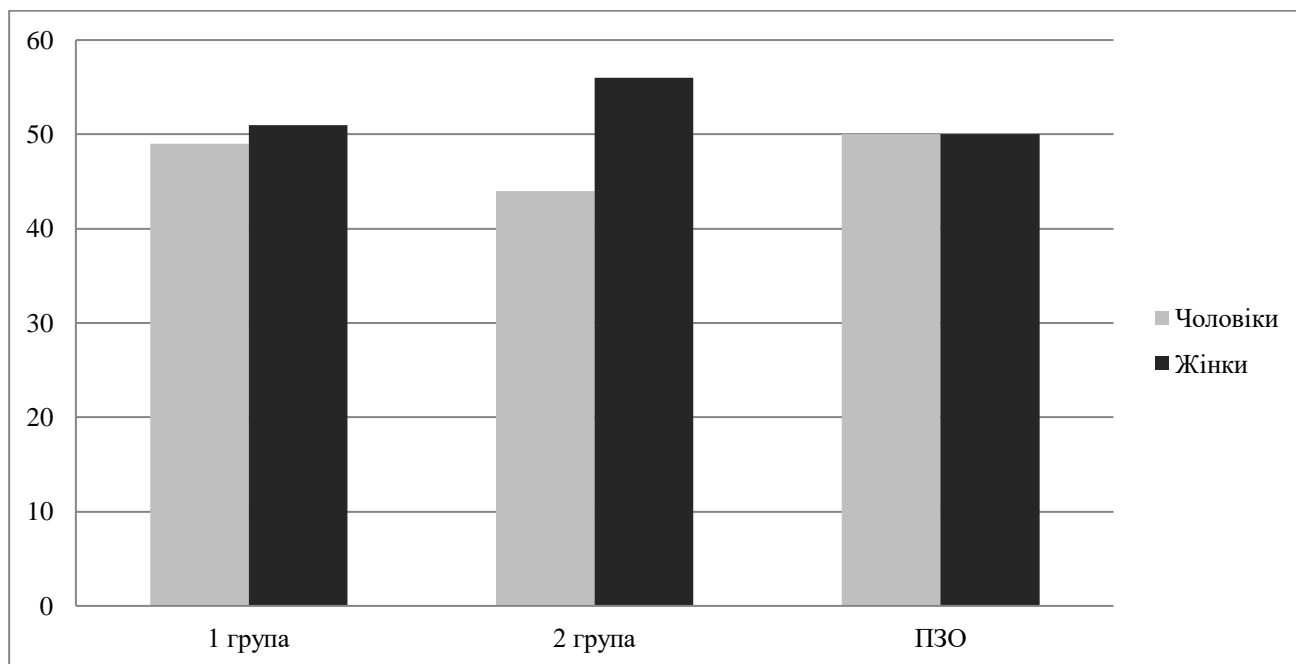


Рис. 2.2 Розподіл досліджуваних хворих за статтю (%)

42,22% обстежених нами пацієнтів були жителями міста; 57,78% – жителі сільської місцевості. При цьому, серед пацієнтів 1 групи 23,75% пацієнтів були жителями міста, а 76,25% – жителями села. У другій групі ці показники знаходилися на рівні 57,0% та 43,0% відповідно (табл. 2.1, 2.2).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих сільської місцевості за районами області

Район	ХП без атеросклеротичних змін (n=61)		ХП з атеросклеротичними змінами (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Берегівський	2	3,28	0	0
Великобerezнянський	2	3,28	2	4,44
Виноградівський	4	6,56	0	0
Воловецький	0	0	0	0
Міжгірський	8	13,11	7	15,56
Мукачівський	4	6,56	2	4,44
Перечинський	2	3,28	0	0
Рахівський	5	8,19	3	6,67
Свалявський	5	8,19	8	17,78
Тячівський	7	11,48	6	13,33
Хустський	7	11,48	0	0
Іршавський	6	9,84	7	15,56
Ужгородський	9	14,75	10	22,22

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за містами області

Місто	ХП без атеросклеротичних змін (n=19)		ХП з атеросклеротичними змінами (n=55)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ужгород	6	31,59	51	92,72
Мукачево	3	15,79	1	1,82
Перечин	1	5,26	0	0
Виноградів	1	5,26	0	0
Міжгір'я	2	10,53	0	0
Рахів	2	10,53	0	0
Свалява	1	5,26	1	1,82
Тячів	1	5,26	1	1,82
Хуст	1	5,26	0	0
Іршава	1	5,26	1	1,82
Воловець	0	0	0	0
В. Березний	0	0	0	0
Берегово	0	0	0	0

Як видно з наведених вище даних, серед досліджуваних нами хворих на ХП переважали жителі сільської місцевості. Такі статистичні дані можна пояснити особливостями харчування (вживання великої кількості жирної, смаженої та гострої їжі), а також більш поширеними шкідливими звичками, зокрема зловживання алкоголем та курінням. Серед міського населення переважали жителі міста Ужгород, що нами пояснювалося частішим зверненням таких пацієнтів в лікувально-діагностичні заклади для отримання лікарської допомоги.

Аналізуючи поширеність ХП по групах, нами відмічалось превалювання жителів села серед хворих на ХП без атеросклеротичних змін та переважання жителів міста серед пацієнтів з ХП та атеросклерозом. На нашу думку, такі особливості розподілу хворих можливо пов'язані з вживанням жителями міста більшої кількості фаст-фуду, напівфабрикатів, рослинного жиру, поширенням зловживання алкогольними напоями, курінням та високим психоемоційним навантаженням в умовах урбанізації.

Дослідження проводилися за згодою пацієнтів та їх повною інформованістю, а методика їх проведення відповідала основним положенням GCP (1996 р.), Гельсінській Декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) та наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Всі пацієнти надали добровільну поінформовану згоду на проведення вказаних у дослідженні діагностичних та лікувальних заходів, а матеріали дисертаційної роботи щодо обстеження, проведення лабораторних та інструментальних досліджень, відповідають вимогам норм біоетики, про що свідчить проведення біоетичної експертизи комісією ДВНЗ «УжНУ» (протокол № 7/1 від 30 вересня 2020 року).

2.2 Загальноклінічні методи дослідження

Нами було проведено оцінку скарг, анамнезу та об'єктивне обстеження хворих. Всі загальноклінічні дослідження проводилися за методиками,

рекомендованими МОЗ України, за допомогою сертифікованого лабораторного обладнання.

Всім досліджуваним нами пацієнтам було проведено загальний аналіз крові (ЗАК) з визначенням рівня гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів та підрахунком лейкоцитарної формули. ЗАК проводили використовуючи автоматичний гематологічний аналізатор PCE-210 згідно методики виконання.

Показники біохімічного аналізу крові в об'ємі: загальний білірубін, вміст кон'югованого та некон'югованого білірубіну, холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), загального білка, сечовини, креатиніну, сечової кислоти, глюкози натще, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) та гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора типу GBGChemWell 2910 та напівавтоматичного біохімічного аналізатора ВА-88, а також за загальноприйнятою ручною методикою.

Визначення рівня загального та прямого білірубіну у сироватці крові проводили за методом Ендрашика. Для визначення концентрації непрямого білірубіна з величини показника загального білірубіна віднімали величину показника прямого білірубіна. Рівень ЗХС у сироватці крові визначали ферментативним методом, згідно методики виконання. Рівень ТГ у сироватці крові визначали ензиматичним колориметричним методом. Визначення ЛПВЩ у сироватці крові проводили прямим методом «Холестерин-HDL Ф».

Коефіцієнт атерогенності (КА) вираховували за формулою А.М. Клімова: $КА = (\text{загальний ЗХС} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ}$; рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЗХС ЛПДНЩ) – за формулою $\text{ЗХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,2 * 0,45$, ммоль/л; рівень ЗХС ліпопротеїдів низької щільності (ЗХС ЛПНЩ) – за формулою $\text{ЗС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ЗХС ЛПДНЩ} + \text{ЗХС ЛПВЩ})$, ммоль/л. Інтерпретацію результатів проводили, порівнюючи з референтними значеннями, рекомендованими МОЗ України [190].

Рівень глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидантним методом згідно методики виконання. Для визначення активності АЛТ у сироватці крові проводили аналіз за методом Райтмана-Френкеля згідно з наведеною методикою. Активність АСТ у сироватці крові визначали методом Райтмана-Френкеля. Визначення активності ГГТ у сироватці крові проводили згідно методики виконання. Дослідження рівня електролітів сироватки крові проводили на п'ятиканальному аналізаторі рН та електролітів типу PL 1000В. Визначення рівня α -амілази (діастази) у крові/сечі проводили, використовуючи метод Каравея.

2.3 Інструментальні методи дослідження

2.3.1 Ультразвукова діагностика гепатобіліарної зони у хворих на хронічний панкреатит

УЗД органів гепатобіліарної зони проводили натще, на апараті Philips HDI – 1500, використовуючи датчик для сканування частотою 3,5 мГц. Визначали розміри, контури, структуру та ехогенність печінки, жовчного міхура, підшлункової залози. Під час візуалізації ПЗ оцінювали розмір голівки, тіла та хвоста ПЗ, діаметр Вірсунгової протоки, наявність кальцинатів.

2.3.2 Ультразвукове дуплексне сканування судин шиї

Дуплексне сканування судин шиї проводили на апараті Philips HDI-1500. При цьому використовували датчик для сканування частотою 3,5 мГц та пакет прикладних програм для цього приладу. Кількісну характеристику спектру доплерівського зсуву частот визначали вираховуючи пікову систолічну швидкість (ПСШ) та максимальну швидкість кровотоку (ТАМХ) на загальних, внутрішніх та зовнішніх сонних артеріях, спинномозкових артеріях, вертебральних, основних та очних артеріях. Також всіх пацієнтам проводилося визначення товщини шару "інтима-медіа" (ТІМ) загальної сонної артерії у В-режимі. ПСШ - максимальний показник швидкості руху потоку крові у фазі систоли, зміни якого спостерігаються при стенозах. Даний параметр має встановлені референтні значення, що дає можливість відрізнити нормальний та патологічний кровоплин, а також визначити орієнтовну ступінь стенозу судини.

2.3.3 Антропометрія та біоімпедансне дослідження хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз

Всім досліджуваним нами пацієнтам було проведено визначення антропометричних показників (зріст, вага, окружність талії (ОТ)) та розраховано показник індексу маси тіла (ІМТ). Оцінювали результати за рекомендаціями ВООЗ: нормою вважали окружність талії для чоловіків до 94 см, а для жінок – до 80 см. При цьому, зростання цих показників оцінювали як наявність підвищеного ризику появи серйозних хвороб, а досягнення рівня 102 см та більше у чоловіків та більше 88 см у жінок – як надзвичайно високий ризик. ІМТ розраховували за формулою Кетле: маса тіла (у кілограмах) поділена на квадрат росту (у метрах квадратних) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Показники ІМТ у дорослих

Показник ІМТ (кг/м ²)	Характеристика показників
<15	Гострий дефіцит маси тіла
15-20	Дефіцит маси тіла
20-25	Нормальна маса тіла
25-30	Надмірна маса тіла
>30	Ожиріння
30-35	• Ожиріння, I ступінь
35-40	• Ожиріння, II ступінь
>40	• Ожиріння, III ступінь

Біоімпедансне дослідження складу тіла проводили, використовуючи аналізатор Momert 7 (модель 5863). При цьому проводили аналіз біоелектричного опору (АБО), використовуючи п'ять параметрів (вагу, біологічний опір тканин, зріст, вік та стать). За допомогою АБО визначали вміст жирової, м'язової, кісткової маси та рідини, ІМТ, рівень основного обміну в організмі. За норму вважали показники, наведені у таблицях 2.4, 2.5, 2.6 окремо для чоловіків та жінок. Референтні значення для вмісту кісткової маси вважали 10% та більше.

Таблиця 2.4

Референтні значення вмісту води в тканинах організму за результатами біоімпедансометрії (%)

Вік	Жінки			Чоловіки		
	При недостатній масі	При норм. масі	При надмірній масі	При недостатній масі	При норм. масі	При надмірній масі
10-15	<57	57-67	>67	<58	58-72	>72
15-30	<47	47-57	>57	<53	53-67	>67
31-60	<42	43-52	>52	<47	47-61	>62
61-80	<37	37-47	>47	<42	42-56	>58

Таблиця 2.5

Референтні значення м'язової маси за результатами біоімпедансометрії (кг)

Жінки				Чоловіки			
Вік	Недостатньо	Норма	Більше норми	Вік	Недостатньо	Норма	Більше норми
10-14	<36	36-43	>43	10-14	<44	44-57	>57
15-19	<35	35-41	>41	15-19	<43	43-56	>56
20-29	<34	34-39	>39	20-29	<42	42-54	>54
30-39	<33	33-38	>38	30-39	<41	41-52	>52
40-49	<31	31-36	>36	40-49	<40	40-50	>50
50-59	<29	29-34	>34	50-59	<39	39-48	>48
60-69	<28	28-33	>33	60-69	<38	38-47	>47
70-99	<27	27-32	>32	70-99	<37	37-46	>46

Таблиця 2.6

Референтні значення вмісту жирової тканини в організмі за результатами біоімпедансометрії (%)

Вік	Жінки				Чоловіки			
	Недостатньо	Норма	Більше норми	Ожиріння	Недостатньо	Норма	Більше норми	Ожиріння
=/<39	<21	21-23	33-39	> 39	<8	8-19	19-25	>25
40-59	<23	23-35	35-40	> 40	<11	11-22	22-28	>28
=/>60	<24	24-36	36-42	> 42	<13	13-25	25-30	>30

2.4 Дослідження рівня греліну та каллістатину у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з атеросклерозом

Рівень сироваткового греліну досліджували методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-системи фірми «БиоХимМак», RayBio® Human/Mouse/Rat Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit.

Рівень каллістатину в сироватці крові досліджували за допомогою ІФА, використовуючи тест-системи фірми «БиоХимМак», RayBio® Human Serpin A4 ELISA Kit.

2.5 Дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит

Для виявлення ЗСН ПЗ у хворих на ХП та атеросклероз всім обстеженим нами пацієнтам було проведено мікроскопічне дослідження калу (копрограму), ¹³С-амілазний та ¹³С-змішаний тригліцеридний дихальні тести, а також визначення рівня фекальної еластази-1.

2.5.1 Мікроскопічне дослідження калу

Для проведення дослідження проводили забір калу у чисту суху ємність в кількості 10-15 грамів, щільно закривали та доставляли до лабораторії протягом 2 годин із моменту забору біоматеріалу. При мікроскопічному дослідженні калу проводили аналіз нативних та фарбованих препаратів (готували 4 препарати):

1. Суспензія калу (нативний препарат) – дає можливість виявити нейтральний жир, м'язові волокна, рослинну клітковину, мила, кишковий епітелій, слиз, найпростіші, яйця гельмінтів, лейкоцити, еритроцити;
2. Кал із додаванням розчину люголя подвійної міцності (для виявлення крохмалю, йодофільної флори та диференціації цист найпростіших);
3. Густа водна емульсія калу із додаванням розчину судану III або розчину Састгоффа (для виявлення жиру та продуктів його розщеплення);
4. Кал з додаванням гліцерину (для просвітлення та виявлення яєць гельмінтів) [191, 192].

2.5.2 Проведення ^{13}C -амілазного дихального тесту у хворих на хронічний панкреатит

Для проведення ^{13}C -амілазного дихального тесту використовували інфрачервоний аналізатор IRIS виробництва фірми IZINTA (Угорщина) згідно методики виконання. Попередньо, для виключення хибнонегативних результатів дихального тесту, було відмінено замісну ферментотерапію за добу до проведення дослідження, а останній прийом їжі був не раніше ніж за 12 годин до дослідження.

Проводили забір дихальних проб у спеціальні мішки із маркуванням, об'ємом 0,5 літрів. Першу пробу забирали натще, до проведення пробного сніданку. В якості пробного сніданку використовували 200 грамів кукурудзяних пластівців та 200 мл молока. Після сніданку, протягом 4 годин, з інтервалом кожні 30 хвилин, проводили забір дихальних проб у спеціальні мішки із відповідним маркуванням. Оцінку результатів дихального тесту проводили за сумарною концентрацією $^{13}\text{CO}_2$ у видихуваному повітрі. Результат 10% і більше розцінювався нами як відсутність амілазної недостатності. Якщо результат тесту складав <10% – це свідчило про амілазну недостатність, тобто про ЗСН ПЗ [193, 194].

2.5.3 Проведення ^{13}C -змішаного тригліцеридного дихального тесту

Для більш детальної діагностики ЗСН ПЗ та індивідуального підбору замісної терапії ферментами хворих на ХП, нами було проведено ^{13}C -ЗТДТ у досліджуваних пацієнтів.

Для цього проводили забір 13 дихальних проб у спеціальні мішки з маркуванням. Першу дихальну пробу забирали натще, до сніданку. В якості пробного сніданку хворі вживали 100 грамів білого хліба з вершковим маслом (0,25 г/кг ваги тіла), в яке попередньо додавали мічені нерадіоактивним ізотопом вуглецю – ^{13}C жирні кислоти в кількості 4 мг/кг ваги тіла. Після цього проводили забір ще 12 дихальних проб через кожні 30 хвилин. Оцінку результатів дихального тесту проводили аналізуючи максимальну концентрацію $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хвилинами дослідження і сумарну концентрацію $^{13}\text{CO}_2$ після 360

хвилини дослідження. Дихальні проби аналізували за допомогою інфрачервоного спектроскопа IRIS (фірма IZINTA, Угорщина) [195].

При відсутності ЗСН ПЗ максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хвилинами дослідження знаходилася на рівні 8% та більше, а сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хвилині дослідження – на рівні 30-35%. При екзокринній недостатності ПЗ спостерігалось зниження активності даних показників: максимальної концентрації між 150 та 210 хвилинами дослідження – менше 8% $^{13}\text{CO}_2$, а сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в кінці 360 хвилини – менше 23% відповідно [193].

2.5.4 Визначення рівня фекальної еластази-1

Рівень фекальної еластази-1 досліджували за допомогою ІФА, використовуючи тест-системи фірми ScheBo® Biotech AG (Німеччина). Інтерпретацію результатів проводили за наступною градацією: рівень фекальної еластази-1 у калі більше 200 мкг/г калу – збережена зовнішньосекреторна функція ПЗ; 150-200 мкг/г калу – легка ЗСН ПЗ; 100-150 мкг/г калу – помірна ЗСН ПЗ; менше 100 мкг/г калу – важка ЗСН ПЗ [196].

2.6 Дослідження складу мікрофлори товстої кишки у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз

Для дослідження видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки проводили забір фекалій у сухий стерильний посуд в кількості 5-6 грамів та доставляли до бактеріологічної лабораторії не пізніше 2 годин після відбору без використання консервантів.

Посів бактеріологічного матеріалу проводили на стандартний набір елективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} - 10^{-9}). Для виявлення гемолітичних форм кишкової та кокової мікрофлори використовували 5% кров'яний агар, для біфідобактерій – середовище Блаурокка; з метою встановлення і виділення *Candida* та інших патогенних грибів –

використовували середовище Сабуро; для виділення ентеробактерій – середовище Ендо.

Дисбіотичні порушення оцінювали за допомогою уніфікованої робочої класифікації дисбактеріозу кишечника Куваєвої-Ладодо (1991 року), згідно з якою виділяють чотири фази дисбіотичних розладів:

1. Латентна (характеризується зниженням на 1-2 порядки концентрації біфідо- та лактобактерій, а також появою до 20% лактозонегативних варіантів *E. coli*);

2. Пускова (характеризується зниженням рівня біфідобактерій нижче 10^7 /г, збільшенням концентрації кишкових паличок, появою окремих видів умовно-патогенної флори: *S. Aureus* – близько 10^3 /г, *Candida albicans* – близько 10^4 /г, *P. vulgaris* або *P. mirabilis* – близько 10^5 /г);

3. Фаза агресії аеробної мікрофлори (характеризується подальшим зниженням концентрації біфідо- та лактобактерій, активним приростом агресивної аеробної флори, підвищенням концентрації умовно-патогенної флори до 10^7 /г та вираженою кишковою дисфункцією);

4. Фаза асоціативного дисбіозу (характеризується різким розмноженням умовно-патогенних мікроорганізмів, часто ентеропатогенних варіантів, різким зниженням функцій кишкової флори).

2.7 Визначення дисфункції ендотелію у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз

Для оцінки ендотеліальної дисфункції визначали ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) на плечовій артерії (ПА) згідно з методикою, запропонованою D.Celermajer [197]. Ультразвукове дуплексне сканування ПА виконували у двовимірному режимі сканування з одночасним записом електрокардіограми (ЕКГ) на апараті HDI-1500 (США), використовуючи імпульсно-хвильовий доплерівський датчик 2,5, 5 та 10 мГц „Zonarae” (США). Визначали діаметр ПА в В-режимі, під час фази діастолі. Зміну швидкості кровотоку аналізували до і під час проби з реактивною гіперемією в доплер-

режимі. Для оцінки ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) створювали реакцію реактивної гіперемії за допомогою манжети, яку накладали дистальніше від місця проведення дослідження. В якості нормальної реакції організму на фоні реактивної гіперемії сприймали збільшення діаметра ПА (через 60-90 секунд) на 10% і більше порівняно з її діаметром в стані спокою. При меншому ступеню дилатації або вазоконстрикції результати оцінювалися нами як патологічна реакція.

Ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) оцінювали після прийому 0,5мг нітрогліцерину сублінгвально в стані спокою, викликаючи дилатацію периферичних судин. Через 2 та 5 хв. після прийому нітрогліцерину повторювали дослідження. Вираховували різницю між діаметром ПА на фоні реактивної гіперемії та початковим діаметром для оцінки реакції на посилення кровотоку та різницю діаметру ПА через 2 хвилини після прийому нітрогліцерину та початковим діаметром ПА. В якості норми розцінювали розширення діаметра ПА на фоні реактивної гіперемії на 10% та більше. Наявність ДЕ встановлювали при достовірно меншому розширенні ПА на реактивну гіперемію, ніж на прийом нітрогліцерину.

2.8 Методи анкетування та скринінгу хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз

Для скринінгу та оцінки важкості когнітивних порушень використовували шкалу Mini-Mental State Examination (MMSE) та Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA - Montreal Cognitive Assessment). Результат тесту MMSE оцінювали шляхом сумації отриманих балів по кожному з 9 пунктів. Максимальна кількість – 30 балів, що відповідає найвищим когнітивним здібностям. Чим менший результат тесту, тим більш виражений когнітивний дефіцит (30-28 балів – норма, порушення когнітивних функцій відсутнє; 27-24 балів – легкий когнітивний розлад; 23-20 балів – деменція легкого ступеня вираженості; 19-11 балів – деменція помірного ступеня вираженості; 10-0 балів – важка деменція). При аналізі результатів MoCA оцінювали зорово-

конструктивні/виконавчі навички, увагу та концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, абстрактне мислення, мову, рахування та орієнтацію у просторі. Оцінку у 26-30 балів розцінювали як нормальний когнітивний статус.

Для виявлення порушень, пов'язаних із вживанням алкоголю, використовували тест AUDIT в якості скринінг-тесту на алкоголізм. Результати тесту оцінювалися нами наступним чином: 1-7 балів – безпечне вживання алкоголю (ризик алкоголізму мінімальний); 8-15 балів – небезпечне споживання алкоголю (сталий тип споживання); 16-19 балів – шкідливе споживання алкоголю, що завдає шкоди фізичному та психічному здоров'ю; 20 балів та вище – синдром алкогольної залежності.

Для скринінгу психосоціальних порушень застосовували анкетування за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital anxiety and depression scale - HADS) та за допомогою методики «Скринінг емоційного стану» (SEC) [198]. Сумарна кількість 6-9 балів за шкалою HADS розцінювалися нами як субклінічні прояви тривоги/депресії; 10 балів та вище – як клінічно значимі прояви тривоги/депресії. За шкалою SEC оцінювали емоційний стан досліджуваних з метою виявлення критичних (субклінічних та патологічних) відхилень: гіпоманіакальних (М), соматоформних (С), депресивних (Д), тривожних (Т) станів та схильності до зловживання психоактивними речовинами (А). Блоки М, С, Т складаються з 12 тверджень; Д, А – з 11; та 2 пункти, які дають можливість з'ясувати, чи спостерігались відмічені емоційні/поведінкові прояви в один і той самий період часу та кількісно оцінити глибину проблем, зумовлених виявленим афективним станом. Загальна кількість тверджень – 60.

2.9 Характеристика методів лікування обстежених хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз

Лікування хворих на ХП проводили, керуючись локальними протоколами, зокрема уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на ХП, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 638, від

10.09.2014 року [189]. Лікування атеросклерозу проводили керуючись уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ Міністерства охорони здоров'я України №152 від 02.03.2016 року) [190].

Всі обстежені нами хворі отримували базове лікування ХП, яке підбирали індивідуально, враховуючи ступінь важкості захворювання. До його складу входило:

1. Модифікація способу життя (зокрема, відмова від шкідливих звичок), збалансоване в кількісному та якісному співвідношенні дієтичне харчування з обмеженням вживання жирної, смаженої та гострої їжі.

2. Фармакотерапія:

- індивідуально підібрана за тривалістю лікування, високим дозуванням (від максимальної до підтримувальної) та кратністю прийому (50 000 ОД, 3 рази на добу, під час основного прийому їжі) схема замісної терапії ферментами ПЗ (панкреатин).

- застосування інгібіторів протонної помпи (зокрема, використовували омепразол в дозуванні 20 мг, 2 рази на добу, всередину, за 30 хвилин до вживання їжі, протягом 2 тижнів);

- селективні спазмолітики (мебеверин в дозуванні 200 мг, 2 рази на добу, всередину, за 30 хвилин до вживання їжі);

- ненаркотичні анальгетики (при потребі – виражена больова форма ХП);

- полівітамінний комплекс, до складу якого входять: тіаміну нітрату (вітамін В1) 50 мг; рибофлавіну натрію фосфат, в перерахунку на рибофлавін (вітамін В2) 25 мг; піридоксину гідрохлориду (вітамін В6) 10 мг; ціанокобаламіну (вітамін В12) 5 мкг; нікотинаміду (вітамін В3) 100 мг; кальцію пантотенату (вітамін В5) 25 мг; фолієвої кислоти (вітамін В9) 0,5 мг; аскорбінової кислоти (вітамін С) 175 мг.

- препарат урсодезоксихолієвої кислоти в дозуванні 10 мг/кг маси тіла/добу, всередину.

Хворі на ХП та атеросклероз в якості базового лікування атеросклерозу додатково отримували розувастатин в дозуванні 10 мг, 1 раз на добу, ацетилсаліцилову кислоту у малих дозах (100 мг/добу) та індивідуально підібрану антигіпертензивну терапію.

Для корекції дисбіотичних порушень кишківника додатково всім хворим призначали антибактеріальну терапію (ципрофлоксацин по 500 мг 2 рази на добу, після вживання їжі, протягом 5 діб в комплексі з флуконазолом 150 мг на 2 та 4 дні лікування) та пробіотик «Неофлорум» по 2 капсули на добу, під час вживання їжі протягом 1 місяця.

Хворих було поділено на підгрупи, залежно від типу комплексної терапії. Хворих 1 групи (ХП без атеросклеротичних порушень) було поділено на 2 підгрупи:

1.1 підгрупа отримувала базове лікування ХП.

1.2 підгрупа додатково отримувала препарат «АрмоЛППД», фірми Роттафарм (Італія) по 1 таблетці 1 раз на добу під час вживання їжі. 1 таблетка містить: 10 мг полікосанолів; 200 мг ферментованого *Monascus purpureus* рису (червоного ферментованого рису), що еквівалентно 3 мг монаколіна; 0,2 мг фолієвої кислоти; 2,0 мг коензиму Q10 (CoQ10) і 0,5 мг астаксантину. А також препарат мелатоніну («Віта-мелатонін», Київський вітамінний завод) по 3 мг (1 таблетка) на добу за 30 хвилин до сну.

2 група хворих (ХП в поєднанні з атеросклерозом) залежно від додаткової терапії на фоні базисного лікування також була поділена на дві підгрупи:

2.1 підгрупа отримувала базове лікування ХП та атеросклерозу.

2.2 підгрупа окрім базового лікування додатково також отримувала препарат «АрмоЛППД» по 1 таблетці 1 раз на добу під час вживання їжі та препарат мелатоніну 3 мг (1 таблетка) на добу за 30 хвилин до сну. Тривалість терапії обох досліджуваних груп становила 1 місяць. Дизайн дослідження та етапність проведеного лікування зображено на рис. 2.3.



Рисунок 2.3 Етапність та дизайн дисертаційного дослідження

2.10 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми STATISTICA for Windows 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) та Microsoft Excel 2000.

В процесі статистичної обробки даних визначали дескриптивні показники, тип розподілу даних, вірогідність отриманих результатів та інші методи статистичного аналізу.

Проводили визначення відповідності даних нормальному розподілу, використовували критерій Колмогорова-Смірнова, порівняння середньої арифметичної, аналіз гістограм, моди та медіани. Для показників, що відповідали нормальному розподілу, визначали максимальне та мінімальне значення, середню арифметичну вибірки (M), середню похибку ($M \pm m$), величину стандартного відхилення (s), а вірогідність відмінностей між отриманими даними оцінювали з використанням коефіцієнта Стюдента (t). Для непараметричних величин використовували тест Мана-Уїтні та коефіцієнт Пірсона. Для підтвердження чи спростування «нульової гіпотези» використовували величину ймовірності похибки (p). За вірогідну приймали різницю при $p < 0,05$. Коефіцієнт кореляції (r) визначали за допомогою кореляційного аналізу за методом Пірсона. Також було проведено мультифакторний регресійний аналіз.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ В ПОЄДНАННІ З АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

3.1 Результати загальноклінічного та лабораторно-інструментального обстеження хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз

Згідно з результатами об'єктивних методів обстеження досліджуваних хворих на ХП, провідними клінічними проявами були: тупий, ниючий, оперізуючий біль у верхніх відділах живота (переважно в епігастральній ділянці та лівому підребер'ї) з іррадіацією в спину, рідше – ліве плече, лопатку, який виникав через 30-40 хвилин після вживання їжі; диспепсія, яка характеризувалася зниженням апетиту, нудотою, блюванням та метеоризмом; а також синдром ЗСН ПЗ (поліфекалія, стеаторея, проноси з неприємним запахом). При цьому, у хворих II групи (ХП в поєднанні з атеросклерозом) вказані порушення були більш виражені та спостерігалися частіше порівняно з хворими I групи (ХП без атеросклеротичних змін). Як видно з наведених даних таблиці 3.1, серед хворих I групи біль відзначали 85,0% пацієнтів. Частіше локалізація болю у даних пацієнтів була в лівому підребер'ї (54,4%) та епігастральній ділянці (17,6%), носила ниючий характер (60,3%) та була періодичною (54,4%) за тривалістю. При цьому, серед пацієнтів II групи больовий синдром відзначали 93,0% досліджуваних. Зокрема, частіше біль у даних пацієнтів локалізувався в лівому підребер'ї (55,9%) та мав змішану локалізацію (20,4%), був постійним (65,6%) та ниючим (68,8%) за характером. Варто відмітити, що більшість досліджуваних хворих пов'язували виникнення больового синдрому з надмірним вживанням алкоголю, неправильним харчуванням та використовували симптоматичні засоби для його зменшення.

Ознаки диспепсичного синдрому у вигляді зниження апетиту виявляли у 66,25% пацієнтів I групи та 84,0% пацієнтів II групи; нудоту у 70,0% I та 77,0% II групи; блювання – у 50,0% та 59,0%; метеоризм – у 48,8% та 66,0% відповідно. Синдром ЗСН ПЗ також частіше проявлявся у хворих II групи у вигляді стеатореї

(65,0%) проти 56,3% у хворих I групи; проносів (62,0%) проти 41,2% та поліфекалії (49,0%) проти 33,75% пацієнтів I групи, відповідно.

Таблиця 3.1

Частота та характер прояву клінічних симптомів у обстежених хворих на ХП залежно від супутнього атеросклерозу

Клінічний синдром	Обстежені хворі на ХП	
	I група (n=80) ХП без атеросклерозу	II група (n=100) ХП з атеросклерозом
Больовий синдром	68 (85,0%)	93 (93,0%)
За локалізацією		
- в лівому під ребер'ї	37 (54,4%)	52 (55,9%)
- в епігастральній ділянці	12 (17,6%)	12 (12,9 %)
- без чіткої локалізації	8 (11,8%)	10 (10,8%)
- змішана	11 (16,2%)	19 (20,4%)
За тривалістю		
- постійний	31 (45,6%)	61 (65,6%*)
- періодичний	37 (54,4%*)	32 (34,4%)
За характером		
- спастичний	27 (39,7%)	29 (31,2%)
- ниючий	41 (60,3%)	64 (68,8%)
Диспепсичний синдром	68 (85,0%)	91 (91,0%)
- зниження апетиту	53 (66,25%)	84 (84,0%*)
- нудота	56 (70,0%)	77 (77,0%)
- блювота	40 (50,0%)	59 (59,0%)
- метеоризм	39 (48,8%)	66 (66,0%*)
Синдром ЗСН ПЗ	52 (65,0%)	68 (68,0%)
- проноси	33 (41,3%)	62 (62,0%*)
- поліфекалія	27 (33,75%)	49 (49,0%*)
- стеаторея	45 (56,3%)	65 (65,0%)

Примітка: різниця між показниками у хворих I та II груп достовірна: * – $p < 0,05$.

Також у всіх досліджуваних нами пацієнтів відзначалися ознаки астеновегетативного синдрому у вигляді швидкої втомлюваності, загальної слабкості, порушень сну та головного болю (рис. 3.1).

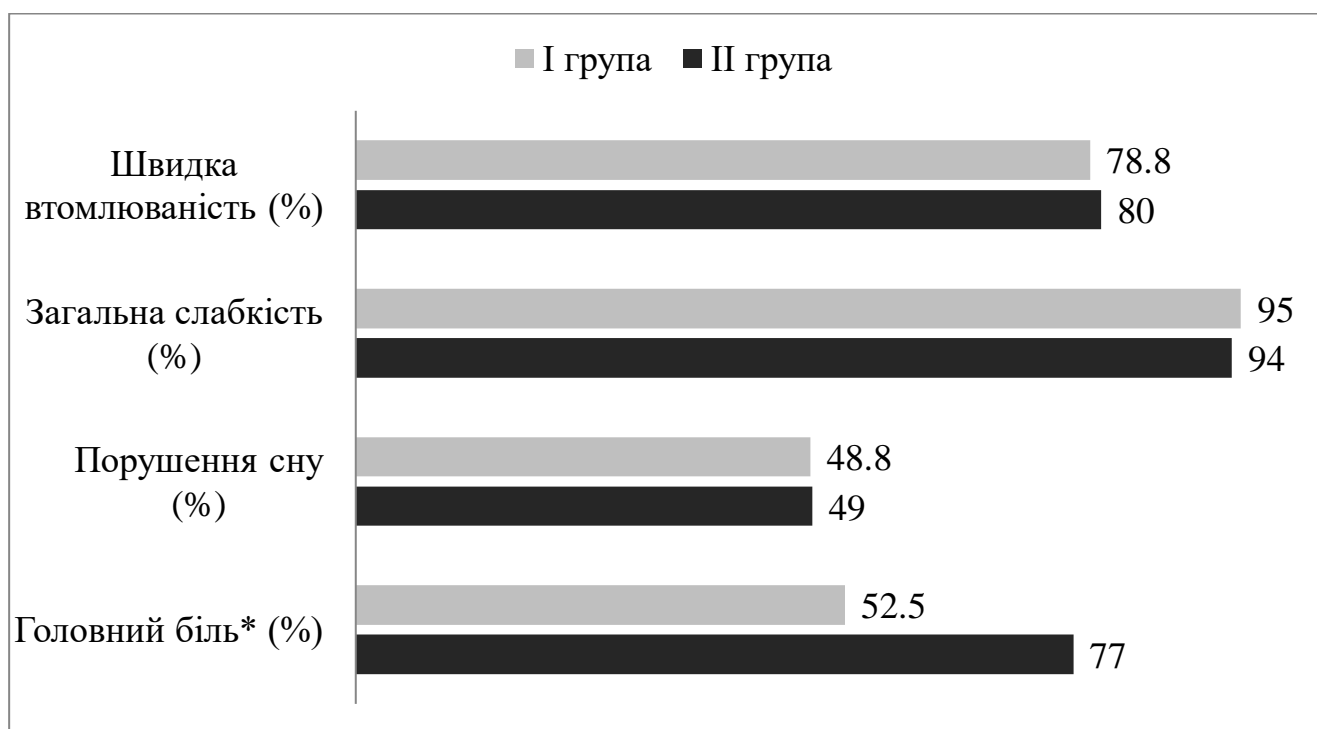


Рисунок 3.1 Частота та характер прояву клінічних симптомів астеновегетативного синдрому у обстежених хворих на ХП

Примітка: * – виявлена статистично достовірна різниця ($p < 0,05$).

Серед досліджуваних пацієнтів обох груп майже всі прояви астеновегетативного синдрому спостерігалися з однаковою частотою, а статистично достовірної різниці між ними виявлено не було. При цьому, швидку втомлюваність відзначали 78,8% пацієнтів I групи та 80,0% пацієнтів II групи; загальну слабкість – 95,0% хворих I групи та 94,0% хворих II групи; порушення сну – 48,8% та 49,0% відповідно. Головний біль спостерігався достовірно частіше у пацієнтів II групи (77,0%) порівняно з пацієнтами I групи (52,5%).

Аналізуючи показники загальноклінічних методів дослідження, нами було встановлено відмінності у хворих на ХП залежно від наявності атеросклеротичних порушень (табл. 3.2).

Зміни показників загального аналізу крові у хворих на ХП та атеросклероз

Показник	ПЗО (n=30)	Обстежені хворі на ХП	
		I група (n=80)	II група (n=100)
	M ± m	M ± m	M ± m
Еритроцити (x 10 ¹² /л)	4,6±0,4	3,9±0,3	5,1±0,5 [^]
Гемоглобін (г/л)	139,5±1,4	128,5±2,9*	153,7±2,2 ^{^*}
Лейкоцити (x 10 ⁹ /л)	7,1±0,4	8,1±0,7	9,9±0,6*
Тромбоцити (x 10 ⁹ /л)	289,4±7,3	246,3±7,1*	219,3±6,8 ^{^*}
ШОЕ (мм/год)	6,6±0,4	12,0±0,3*	14,1±0,9 ^{^*}

Примітки: різниця між показниками контрольної групи та обстежених хворих достовірна: * – p<0,05; різниця між показниками I та II групи достовірна: [^] – p<0,05.

Як видно із наведеної вище таблиці, у хворих на ХП без атеросклеротичних змін відзначалося зниження кількості еритроцитів (до 3,9±0,3x10¹²/л), гемоглобіну (до 128,5±2,9 г/л) та тромбоцитів (до 246,3±7,1x10⁹/л) порівняно з контрольною групою. При цьому у хворих, в яких ХП поєднувався з атеросклерозом, навпаки, відзначалося компенсаторне підвищення рівня еритроцитів (до 5,1±0,5 x10¹²/л) та гемоглобіну (до 153,7±2,2 г/л), що, імовірно, вказує на наявність гіпоксії (кисневого голодування) внаслідок атеросклеротичного ураження судин у цих пацієнтів. Також у пацієнтів II групи нами було виявлено зміни запального характеру у вигляді лейкоцитозу (до 9,9±0,6x10⁹/л), що вказує на наявність хронічного запального процесу у даних пацієнтів.

При аналізі показників біохімічного аналізу крові, нами була встановлена статистично достовірна різниця між рівнем АСТ, ГГТ, α-амілази та співвідношенням АСТ/АЛТ у хворих на ХП (табл. 3.3).

Зміни показників біохімічного аналізу крові у хворих на ХП та атеросклероз

Показник	Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі на ХП	
		I група (n=80)	II група (n=100)
	M ± m	M ± m	M ± m
АСТ, Од/л	23,2±1,0	48,49±9,4*	62,07±16,1*
АЛТ, Од/л	19,1±1,2	24,7±5,57	30,98±8,97
АСТ/АЛТ	1,36±0,19	2,0±0,24*	2,03±0,18*
ГГТ, МОд/л	23,3±1,4	68,56±8,55*	79,13±19,6*
α-амілаза, Од/л	51,2±3,9	135,3±4,6*	164,9±3,7 *^
Глюкоза, ммоль/л	4,2±0,5	5,2±0,8	5,5±0,6
Інсулін, mIU/l	11,6±0,4	14,3±0,4*	12,5±0,3^

Примітки: різниця між показниками контрольної групи та обстежених хворих достовірна: * – $p < 0,05$; різниця між показниками I та II групи достовірна: ^ – $p < 0,05$.

При аналізі результатів біохімічного дослідження крові, нами було встановлено підвищення рівня цитолітичних ферментів в обох досліджуваних групах порівняно з контрольною групою. Рівень АЛТ склав $24,7 \pm 5,57$ Од/л у хворих I групи та $30,98 \pm 8,97$ Од/л у хворих II групи. При цьому показник АСТ знаходився на рівні $48,49 \pm 9,4$ Од/л у хворих I групи та $62,07 \pm 16,1$ Од/л у хворих II групи відповідно. Підрахунок коефіцієнта де Рітиса (АСТ/АЛТ) встановив його значення на рівні $2,0 \pm 0,24$ у хворих I групи та $2,03 \pm 0,18$ у хворих II групи. Дані порушення можна пояснити особливостями впливу вживання алкоголю на рівень внутрішньопечінкових амінотрансфераз та пошкодженням мітохондрій на фоні надмірного вживання алкоголю з виділенням у кров більшої кількості АСТ. Також у всіх досліджуваних хворих на ХП відзначалося підвищення рівня ГГТ (до $68,56 \pm 8,55$ Од/л у хворих I групи та $79,13 \pm 19,6$ Од/л у хворих II групи). Такі зміни вказують на токсичне (можливо, алкогольне) ураження організму досліджуваних нами пацієнтів. При аналізі показника α-амілази у сироватці крові нами було встановлено достовірне підвищення її рівня до $135,3 \pm 4,6$ Од/л у I групі та до

164,9±3,7 Од/л у II групі проти 51,2±3,9 Од/л у контрольній групі. Виявлені зміни дають можливість підтвердити наявність запальних змін в тканині ПЗ у всіх досліджуваних нами пацієнтів. Аналізуючи рівень глюкози натще, у хворих на ХП показники знаходилися в межах референтних значень, проте було встановлено тенденцію до підвищення її рівня в обох групах порівняно із контрольною групою (до 5,2±0,8 ммоль/л у хворих I групи та 5,5±0,6 ммоль/л у хворих II групи проти 4,2±0,5 ммоль/л у контрольної групи). Також було встановлено тенденцію до зниження рівня інсуліну в сироватці крові у всіх досліджуваних пацієнтів на ХП, проте його показники знаходилися в межах допустимих референтних значень (14,3±0,4 mIU/l у I групі та 12,5±0,3 mIU/l у II групі). Такі зміни вказують, на нашу думку, на можливий розвиток інкреторної недостатності ПЗ у даного контингенту пацієнтів.

3.1.1 Зміна антропометричних показників та показників біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз

Для визначення ступеня вгодованості досліджуваних пацієнтів, нами було проведено розрахунок основних антропометричних показників (зокрема, ваги, ОТ та ІМТ) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Результати антропометричних показників у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом та контрольної групи

Показник	Контрольна група (n=30)		Обстежені хворі на ХП			
			I група (n=80)		II група (n=100)	
	Чоловіки (n=15)	Жінки (n=15)	Чоловіки (n=39)	Жінки (n=41)	Чоловіки (n=44)	Жінки (n=56)
Вага, кг	71,1±6,39	62,41±5,53	64,03±5,31	56,72±4,76	74,42±6,48 [^]	70,93±7,8 [^]
ОТ, см	85,28±4,82	74,96±5,43	80,82±6,72	71,28±5,08	97,05±6,2* [^]	86,73±5,8* [^]
ІМТ, кг/м ²	24,21±1,05	23,37±1,26	18,27±0,9*	18,71±0,96*	26,11±2,13 [^]	26,37±2,1 [^]

Примітки: * – між показниками контрольної групи та хворих на ХП виявлена статистично достовірна різниця – p<0,05; ^ – між показниками у хворих I та II груп виявлена статистично достовірна різниця – p<0,05.

При цьому, відзначалися достовірно вищі показники ваги та ІМТ у ІІ групі (вага серед чоловіків – $74,42 \pm 6,48$ кг; серед жінок – $70,93 \pm 7,8$ кг; ІМТ серед чоловіків – $26,11 \pm 2,13$ кг/м²; серед жінок – $26,37 \pm 2,1$ кг/м²) порівняно з І групою та достовірне збільшення показника ОТ (серед чоловіків – до $97,05 \pm 6,2$ см; серед жінок – до $86,73 \pm 5,8$ см) у хворих ІІ групи (ХП в поєднанні з атеросклерозом) в порівнянні з контрольною та І групою хворих. При цьому, показник ІМТ у хворих І групи був достовірно нижчим порівняно з контрольною групою та склав у чоловіків $18,27 \pm 0,9$ кг/м², у жінок – $18,71 \pm 0,96$ кг/м² відповідно.

Для більш детального аналізу та вивчення компонентного складу тіла, всім пацієнтам було проведено біоімпедансне дослідження з визначенням жирової, м'язової та кісткової маси, а також вмісту рідини в організмі (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Результати біоімпедансного дослідження у досліджуваних хворих на ХП та контрольної групи

Показник	І група (n=80)		ІІ група (n=100)		ПЗО (n=30)	
	Чоловіки (n=39)	Жінки (n=41)	Чоловіки (n=44)	Жінки (n=56)	Чоловіки (n=15)	Жінки (n=15)
Жирова маса (%)	$12,25 \pm 4,93^*$	$22,25 \pm 3,97^*$	$28,0 \pm 5,15^{\wedge}$	$38,42 \pm 5,13^{* \wedge}$	$25,99 \pm 1,49$	$30,81 \pm 1,33$
М'язова маса (кг)	$38,16 \pm 5,49$	$27,18 \pm 5,49$	$33,12 \pm 1,77^*$	$26,73 \pm 1,75^*$	$39,97 \pm 2,62$	$31,05 \pm 1,1$
Вміст рідини (%)	$49,3 \pm 1,39$	$49,81 \pm 1,37$	$49,98 \pm 1,55$	$49,55 \pm 2,0$	$52,37 \pm 1,91$	$51,04 \pm 2,48$
Кісткова маса (%)	$10,8 \pm 0,65$	$10,66 \pm 0,65$	$10,55 \pm 0,68$	$10,79 \pm 0,7$	$10,94 \pm 0,88$	$11,21 \pm 1,0$

Примітки: * – між показниками контрольної групи та хворих на ХП виявлена статистично достовірна різниця – $p < 0,05$; \wedge – між показниками у хворих І та ІІ груп виявлена статистично достовірна різниця – $p < 0,05$.

Вище наведені зміни у хворих на ХП вказують на порушення компонентного складу тіла у всіх досліджуваних нами пацієнтів.

Як видно з наведених у таблиці даних, значення ІМТ у хворих на ХП без атеросклеротичних порушень знаходилися на рівні $18,27 \pm 0,99$ кг/м² у чоловіків та $18,71 \pm 0,96$ кг/м² у жінок, що відповідає дефіциту маси тіла у даних пацієнтів. Такі порушення вказують на наявність ЗСН ПЗ, синдрому мальдигестії та мальабсорбції і, як наслідок, порушення трофологічного статусу. Проте, аналізуючи показники ІМТ у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом, дані показники знаходилися на рівні $26,11 \pm 2,13$ кг/м² у чоловіків та $26,37 \pm 2,1$ кг/м² у жінок відповідно, що відповідає нормі чи, навіть, надмірній масі тіла у таких пацієнтів. Після проведення аналізу показників складу тіла у досліджуваних хворих, нами було встановлено дефіцит жирової та м'язової маси тіла у всіх хворих І групи. Зокрема, вміст жиру знаходився на рівні $12,25 \pm 4,93\%$ у чоловіків та $22,25 \pm 3,97\%$ у жінок; вміст м'язів – $38,16 \pm 5,49$ кг та $27,18 \pm 5,49$ кг відповідно. Такі зміни також свідчать про наявність порушень трофологічного статусу у даних пацієнтів. Натомість, у пацієнтів II групи спостерігався надмірний вміст жиру при дефіциті м'язової маси. Зокрема, вміст жиру знаходився на рівні $28,0 \pm 5,15\%$ у чоловіків та $38,42 \pm 5,13\%$ у жінок; вміст м'язів – $33,12 \pm 1,77$ кг та $26,73 \pm 1,75$ кг відповідно. Виявлені зміни вказують про наявність «прихованої» форми ожиріння у таких хворих, яка характеризується порушенням співвідношення компонентів тіла (зокрема, підвищення вмісту жирової маси паралельно зі зниженням м'язової маси) при нормальному значенні ІМТ. Варто відмітити, що показники вмісту рідини та кісткової маси тіла знаходилися в межах норми у всіх досліджуваних нами пацієнтів та достовірно не відрізнялися від показників контрольної групи.

Отже, отримані нами показники біоімпедансного дослідження вказують на серйозні порушення компонентного складу тіла у хворих на ХП та атеросклероз, які супроводжуються більш важким перебігом захворювання та, відповідно, гіршим прогнозом для таких хворих.

3.1.2 Особливості порушень ліпідного профілю у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз

При аналізі ліпідограми досліджуваних пацієнтів нами було встановлено, що рівень ЗХС був статистично достовірно вищий у хворих II групи. Середнє значення ЗХС в II групі склало – $7,39 \pm 0,83$ ммоль/л, а у випадку ізольованого ХП – $4,48 \pm 0,81$ ммоль/л ($p=0,057$). Другий досліджуваний нами показник ліпідного профілю, тобто рівень ТГ також був статистично достовірно вищим у хворих II групи – $3,46 \pm 0,75$ ммоль/л в порівнянні з I групою – $1,08 \pm 0,31$ ммоль/л, $p=0,00001$. Також у ліпідограмі II групи пацієнтів відзначалися зрушення у вигляді підвищення рівня ЛПНЩ (до $5,78 \pm 0,82$ ммоль/л проти $2,36 \pm 0,86$ ммоль/л у хворих I групи, $p=0,0001$), ЛПДНЩ (до $0,7 \pm 0,15$ ммоль/л проти $0,22 \pm 0,06$ ммоль/л у хворих I групи, $p=0,0001$) та зниження рівня ЛПВЩ (до $0,89 \pm 0,08$ ммоль/л проти $1,88 \pm 0,28$ ммоль/л у хворих I групи, $p=0,0001$) відповідно. Показник КА у досліджуваних пацієнтів знаходився на рівні $7,47 \pm 1,3$ у хворих II групи проти $1,47 \pm 0,59$ у хворих I групи, $p=0,000002$ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники ліпідного профілю у обстежених хворих на ХП, залежно від наявності атеросклерозу, $M \pm m$

Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі на ХП без атеросклеротичних змін (n=80)	Хворі на ХП з атеросклеротичними змінами (n=100)
ТГ (ммоль/л)	$1,01 \pm 0,42$	$1,08 \pm 0,31$	$3,46 \pm 0,75^{**\wedge}$
ЗХ (ммоль/л)	$4,44 \pm 0,8$	$4,48 \pm 0,81$	$7,39 \pm 0,83^{*\wedge}$
ЛПНЩ (ммоль/л)	$2,39 \pm 0,77$	$2,36 \pm 0,86$	$5,78 \pm 0,82^{**\wedge}$
ЛПДНЩ (ммоль/л)	$0,18 \pm 0,56$	$0,22 \pm 0,06$	$0,7 \pm 0,15^{**\wedge}$
ЛПВЩ (ммоль/л)	$2,16 \pm 0,17$	$1,88 \pm 0,28^{\wedge}$	$0,89 \pm 0,08^{**}$
КА	$1,42 \pm 0,43$	$1,47 \pm 0,59$	$7,47 \pm 1,3^{**\wedge}$

Примітки: різниця між показниками контрольної групи та обстежених хворих достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Різниця між показниками I та II групи хворих достовірна: \wedge – $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз показників ліпідограми у хворих II групи встановив наступні зв'язки: рівень ТГ з показником ІМТ – $r=0,62$, $p=0,013$ (рис. 3.2), рівень ЗХС та ІМТ – $r=0,63$, $p=0,01$ (рис. 3.3), рівень ТГ та ОТ – $r=0,66$, $p=0,021$ (рис. 3.4), рівень ЗХС та ОТ – $r=0,56$, $p=0,01$ (рис.3.5).

При цьому, у хворих I групи кореляційної залежності між даними показниками встановлено не було. Виходячи з цього було встановлено, що підвищення рівня атерогенних фракцій ліпідограми (зокрема, рівня ТГ та ЗХС) супроводжуються зростанням показників ОТ, ІМТ та, відповідно, підвищують ризик розвитку абдомінальної форми ожиріння.

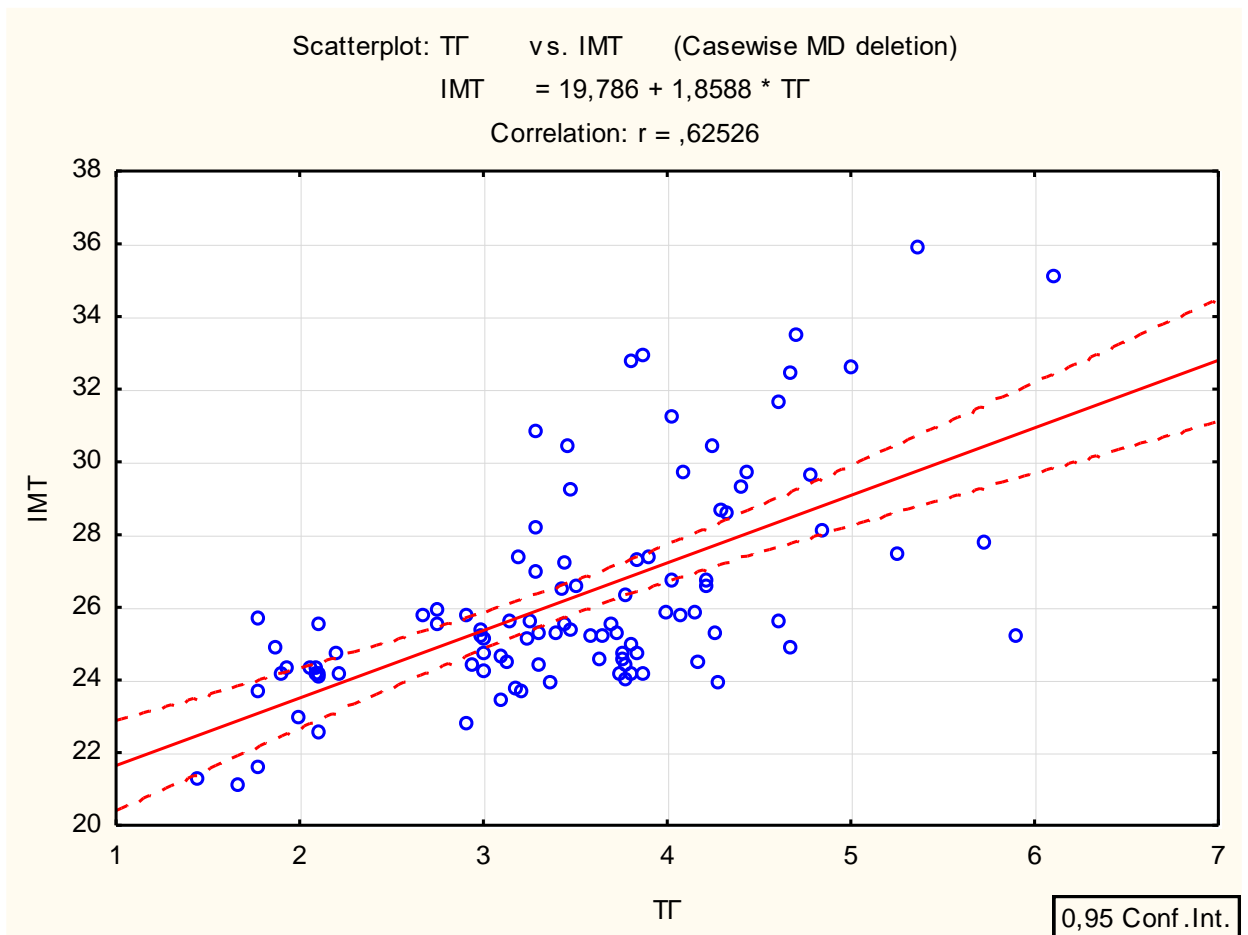


Рисунок 3.2 Кореляційна залежність між показниками ІМТ та рівнем ТГ у хворих II групи

Виявлена взаємозалежність вказує на вплив підвищення ІМТ на ріст показників ліпідограми, зокрема рівня ТГ у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом.

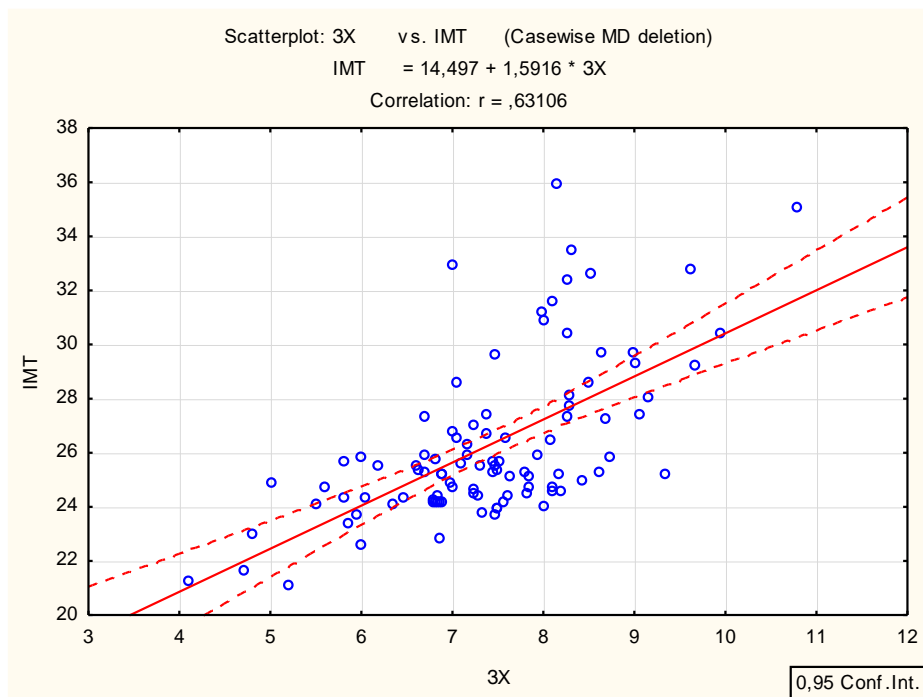


Рисунок 3.3 Кореляційна залежність між показниками ІМТ та рівнем ЗХС у хворих II групи

Як видно із наведеного вище рисунку, спостерігається позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЗХС та ІМТ, що також підтверджує вплив надлишкової ваги на ріст показників ліпідограми.

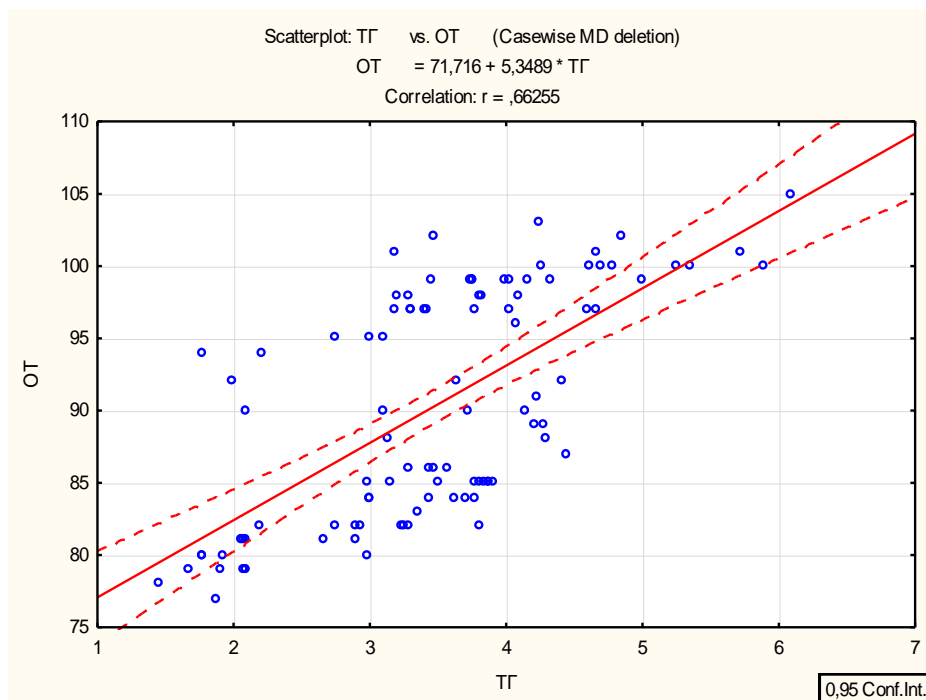


Рисунок 3.4 Кореляційна залежність між показниками ОТ та рівнем ТГ у хворих II групи

Також нами була встановлена кореляційна залежність між показниками ОТ та рівнем ТГ у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом, що вказує на важливий вплив, зокрема, абдомінальної форми ожиріння у патогенезі атеросклерозу.

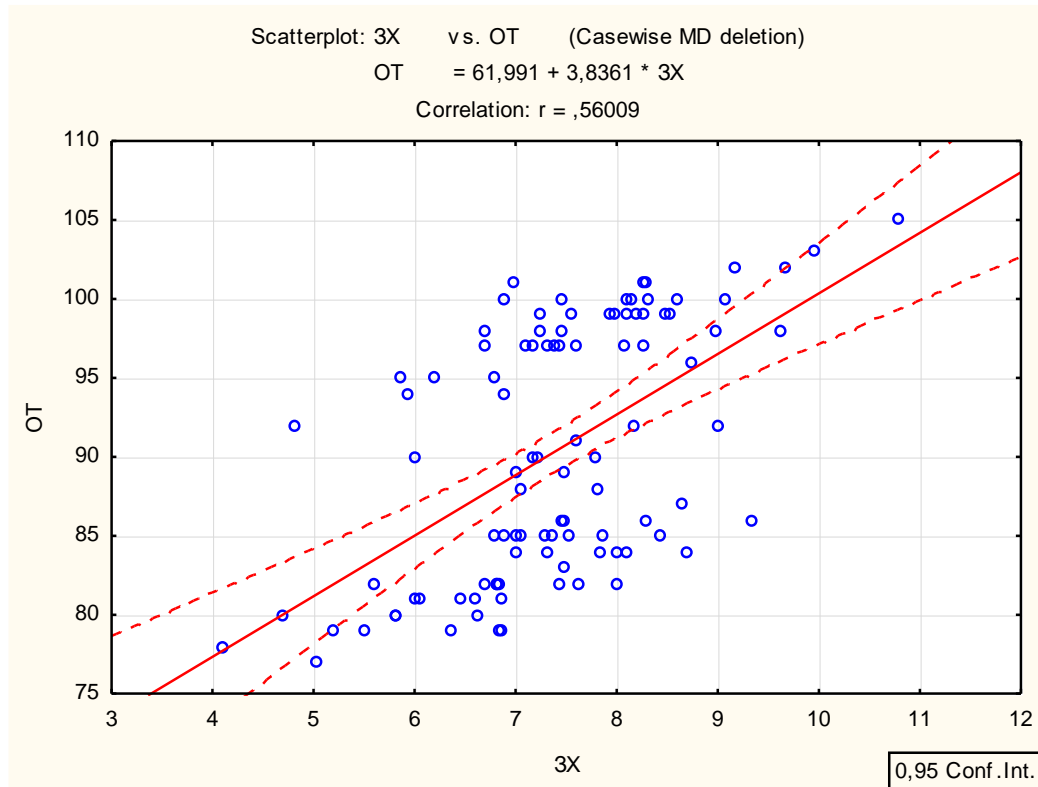


Рисунок 3.5 Кореляційна залежність між показниками ОТ та рівнем ЗХС у хворих II групи

Отримані дані свідчать про необхідність дослідження ліпідного обміну та систематичного контролю його показників у хворих на ХП для вчасного проведення профілактичних заходів, корекції харчування та лікування таких пацієнтів з ціллю уникнення таких важких ускладнень як ЦД, інфаркт та інсульт.

3.1.3 Ультразвукові зміни підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз

Під час проведення УЗД, у всіх 100,0% пацієнтів відзначалися сонографічні зміни ПЗ. Зокрема, зміна ехогенності, структури та контуру ПЗ, її розмірів, наявність кальцинатів в ПЗ та її протоках, а також розширення панкреатичної протоки (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Результати ультразвукового сканування ПЗ у хворих на ХП та атеросклероз, n (%)

Показник	I група (n=80)	II група (n=100)
Нерівність контурів ПЗ	66 (82,5 %)	91 (91,0 %)
Зниження ехогенності	47 (58,8 %)*	22 (22,0 %)
Підвищення ехогенності	22 (27,5 %)	50 (50,0 %)*
Змішана ехогенність	11 (13,75 %)	28 (28,0 %*)
Дифузно-неоднорідна ехоструктура ПЗ	56 (70,0 %)	75 (75,0 %)
Дрібнозерниста структура ПЗ	18 (22,5 %)	19 (19,0 %)
Однорідна структура ПЗ	6 (7,5 %)	6 (6,0 %)
Кальцинати в тканині ПЗ та протоках	6 (7,5 %)	16 (16,0 %*)

Примітка: різниця між групами обстежених хворих достовірна: *– $p < 0,05$.

Нерівність контурів ПЗ відзначалася частіше у досліджуваних хворих II групи (91,0%) порівняно з I групою (82,5%) пацієнтів, проте статистичної достовірності виявлено не було. Підвищення ехогенності тканини ПЗ відзначалося частіше у хворих II групи, 50,0% проти 27,5% відповідно. При цьому, зниження ехогенності у даних пацієнтів спостерігалось статистично достовірно рідше (22,0% проти 58,8%), що, імовірно, можна пояснити зниженням активного кровопостачання тканини ПЗ у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом, що супроводжується нижчою ехогенністю при УЗД. Змішана ехогенність також достовірно частіше спостерігалася у хворих II групи (28,0%) порівняно з I групою (13,75%) пацієнтів.

Структурні зміни ПЗ у даних пацієнтів зустрічалися з майже однаковою частотою, в I групі – в 74 (92,5%), в II групі – 94 (94,0%) пацієнтів та не мали статистично значимих відмінностей. Наявність кальцинатів у тканині ПЗ та панкреатичних протоках з більшою частотою у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом (16,0%) також вказує на більш важкий перебіг ХП у таких пацієнтів, супроводжується порушенням відтоку панкреатичного секрету та, відповідно, підтримкою запального процесу в тканині залози.

Розміри ПЗ за результатами ультразвукового дослідження

Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі на ХП без атеросклерозу (n=80)	Хворі на ХП з атеросклерозом (n=100)
Головка, мм	28,62±0,36	42,26±1,5*	43,96±1,55*
Тіло, мм	20,4±0,19	32,84±2,16*	36,35±2,07*
Хвіст, мм	22,87±0,07	34,8±1,29*	39,58±1,26*
Вірсунгова протока, мм	1,75±0,1	2,48±0,15*	3,07±0,71*

Примітка: різниця між показниками контрольної групи та хворими на ХП достовірна: * – $p < 0,01$.

Аналізуючи результати УЗД, у хворих на ХП обох досліджуваних груп відзначалося збільшення розмірів ПЗ порівняно з контрольною групою. Статистично достовірне ($p < 0,01$) збільшення головки ПЗ до 42,26±1,5 мм відмічалось у I групи пацієнтів та до 43,96±1,55 мм – у пацієнтів II групи проти 28,62±0,36 мм у контрольній групі. Розміри тіла ПЗ також були достовірно більшими у хворих на ХП та склали 32,84±2,16 мм у I групі та 36,35±2,07 мм у II групі пацієнтів відповідно. В контрольній групі цей показник знаходився на рівні 20,4±0,19 мм. Також відзначалося статистично достовірне збільшення розмірів хвоста ПЗ порівняно з контрольною групою: у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом (до 39,58±1,26 мм проти 22,87±0,07 мм), у хворих на ХП без атеросклерозу (до 34,8±1,29 мм проти 22,87±0,07 мм). Розширення панкреатичної протоки спостерігалось у всіх хворих на ХП та було достовірно більшим порівняно з контрольною групою (до 2,48±0,15 мм у I групі та 3,07±0,71 мм у II групі проти 1,75±0,1 мм у досліджуваних контрольної групи).

3.2 Дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з атеросклерозом

Для виявлення порушень екскреторної функції ПЗ, всім обстежуваним було проведено копрологічне дослідження калу з метою виявлення залишків

неперетравлених м'язових волокон (креатореї), включень жиру (стеатореї) та зерен крохмалю (амілореї). Згідно з результатами даного дослідження, порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ відзначалося в обох досліджуваних нами групах з майже однаковою частотою. У 91,25% пацієнтів I групи було виявлено стеаторею, у 57,5% – креаторею, у 46,25% – амілорею. У хворих II групи стеаторея відмічалася у 91,0%, креаторея – достовірно частіше (у 74,0%, $p=0,02$), амілорея – у 66,0% ($p=0,007$) пацієнтів відповідно (рис. 3.7).

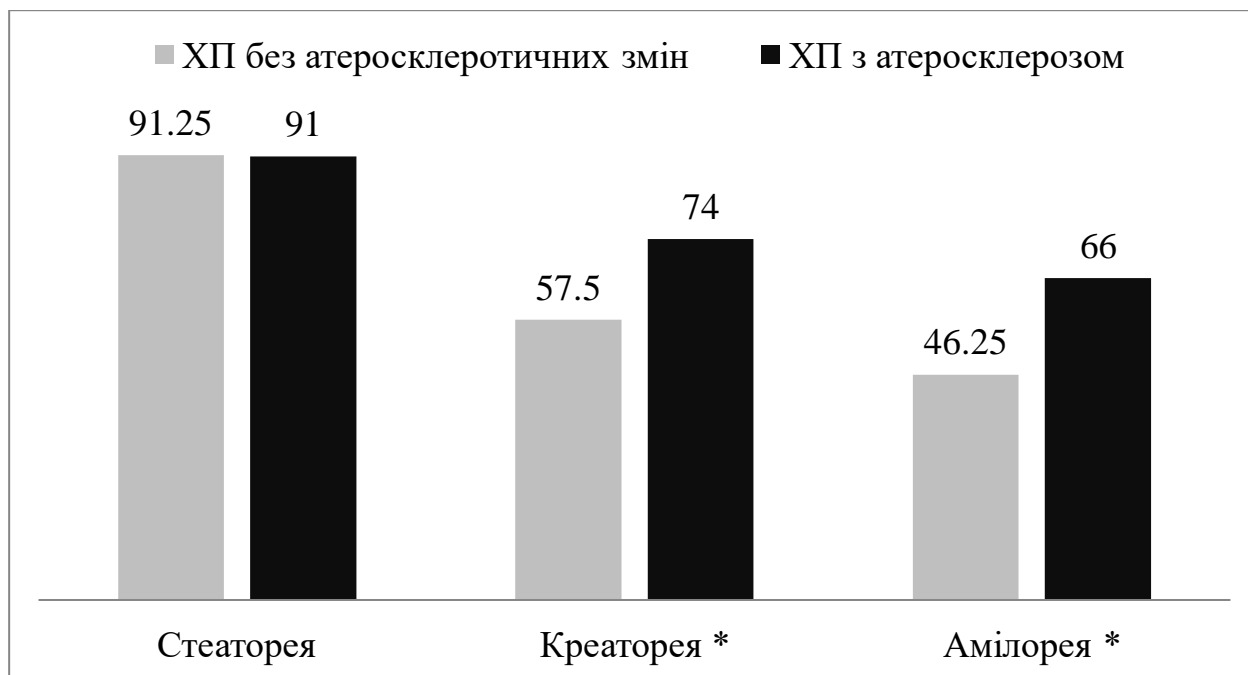


Рисунок 3.7 Результати копрологічного дослідження у досліджуваних хворих (%)

Примітка: різниця між групами обстежених хворих достовірна: *– $p<0,05$.

Аналізуючи результати загальноприйнятих методів діагностики ХП, зокрема клінічної картини (табл. 3.1), рівня α -амілази (табл. 3.3) та результатів УЗД (табл. 3.5, 3.6), нами були встановлені характерні для ХП зміни в обох досліджуваних групах, проте у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом досліджувані показники були достовірно вищими при аналізі лабораторних маркерів та більш значними при аналізі результатів клінічної симптоматики. Провівши співвідношення результатів копрологічного дослідження із результатами загальноклінічних методів дослідження, нами було виявлено

розбіжності між клінічною картиною захворювання, рівнем α -амілази, результатами УЗД та результатами копрограми.

Більш виражені прояви ЗСН ПЗ відзначалися у хворих II групи, проте статистичної достовірності при цьому виявлено не було. Отже, загальноприйняті методи обстеження хворих на ХП, в тому числі копрологічне дослідження, не дають можливості чітко встановити ступінь важкості ЗСН ПЗ.

Саме тому, для детального вивчення порушень екскреторної функції ПЗ у досліджуваних пацієнтів, нами було проведено визначення рівня фекальної еластази-1 (табл. 3.9), ^{13}C -АДТ та ^{13}C -ЗТДТ.

Таблиця 3.9

Результати дослідження рівня фекальної еластази-1 у хворих на ХП залежно від наявного атеросклерозу, $M \pm m$

Показник	ХП без атеросклеротичних змін (n=80)	ХП в поєднанні з атеросклерозом (n=100)	Контрольна група (n=30)
Фекальна еластази-1 (мкг/г)	160,33±10,04* [^]	116,73±12,56*	224,86±15,42
Достовірність (p)	p=0,00001	p=0,00001	

Примітки: * – між показниками досліджуваних груп та контрольною групою виявлена статистично достовірна різниця ($p < 0,05$); [^] – між показниками I та II досліджуваних груп виявлена статистично достовірна різниця ($p < 0,05$).

Як видно з наведених вище даних, за результатами дослідження рівня фекальної еластази-1, нами було встановлено ЗСН ПЗ переважно легкого ступеня у хворих на ХП без атеросклеротичних змін та помірного ступеня серед хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом. При цьому, різниця між середніми показниками обох досліджуваних груп та контрольною групою була статистично достовірною.

Згідно з результатами ^{13}C -ЗТДТ, нами було підтверджено наявність ЗСН ПЗ у всіх досліджуваних хворих на ХП (табл. 3.10). Аналізуючи наведені дані, нами було встановлено більш суттєві порушення екскреторної функції ПЗ у хворих II

групи (максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хвилинами дослідження знизилася до $6,5\pm 0,58\%$, сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці 360 хвилини дослідження – до $17,9\pm 1,2\%$ ($p<0,05$)). При цьому, у хворих I групи відзначалася знижена максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хвилинами дослідження у порівнянні з референтними значеннями (до $8,3\pm 0,24\%$) та знижена сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хвилині дослідження (до $21,96\pm 0,8\%$ ($p<0,05$)), при нормі 30-35%. Варто відзначити, що різниця між показниками I та II групи була статистично достовірною, що вказує на важчий перебіг ХП за його поєднання з атеросклерозом. У контрольній групі показники максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження знаходилися на рівні $14,5\pm 1,6\%$, а сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження на рівні $33,8\pm 1,9\%$ відповідно.

Провівши аналіз показників ^{13}C -АДТ, нами було встановлено достовірне зниження активності панкреатичної амілази у всіх пацієнтів II групи (зокрема, знижена сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження до $8,0\pm 0,59\%$) порівняно з контрольною групою (сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження склала $22,9\pm 2,4\%$). У I групі пацієнтів (без атеросклеротичних змін) також відзначалося достовірне зниження сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження до $9,6\pm 0,47\%$ порівняно з контрольною групою. При цьому, дані зміни знаходилися на рівні пограничних показників норми (10,0% і більше) та не вказували на зниження активності амілази у даних пацієнтів.

Таблиця 3.10

Результати ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ у досліджуваних хворих на ХП залежно від наявності атеросклерозу та контрольної групи

Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі на ХП без атеросклеротичних змін (n=80)	Хворі на ХП з атеросклерозом (n=100)
<i>^{13}C-змішаний тригліцеридний дихальний тест:</i>			
- максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. досл.	$14,5\pm 1,6\%$	$8,3\pm 0,24\%*$	$6,5\pm 0,58\%*$

- сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження	33,8±1,9%	21,96±0,8%*^	17,9±1,2%*
<i>^{13}C-амілазний дихальний тест:</i>			
- сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження	22,9±2,4%	9,6±0,47%*^	8,0±0,59%*

Примітки: * – між показниками контрольної групи та в обстежених хворих виявлена статистично достовірна різниця – $p < 0,05$; статистично достовірна різниця між показниками у хворих I та II груп: ^ – $p < 0,05$.

Також нами було встановлено пряму кореляційну залежність між рівнем ФЕ-1 та показниками ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ у всіх хворих на ХП. Зокрема, сильна кореляційна залежність між показниками ^{13}C -ЗТДТ: рівнем максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження та рівнем ФЕ-1 ($r=0,66$; $p=0,005$); рівнем сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження та рівнем ФЕ-1 ($r=0,71$; $p=0,0002$). А також кореляційна залежність середньої сили між рівнем сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження за результатами ^{13}C -АДТ та рівнем ФЕ-1 ($r=0,49$; $p=0,001$) (табл.3.11).

Таблиця 3.11

Кореляційна залежність між рівнем фекальної еластази-1 та показниками дихальних тестів (^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ) у хворих на ХП

Показник	Фекальна еластаза-1	
	r	p
<i>^{13}C-змішаний тригліцеридний дихальний тест:</i>		
Максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. досл.	0,66	0,005
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження	0,71	0,0002
<i>^{13}C-амілазний дихальний тест:</i>		
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження	0,49	0,001

Для встановлення чітких взаємозв'язків між атеросклеротичними змінами та порушенням екскреторної функції ПЗ при ХП, нами було проведено кореляційний аналіз показників у досліджуваних групах (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Кореляційна залежність між результатами дихальних тестів (^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ) та показниками ліпідограми у хворих на ХП та атеросклероз

Показник	^{13}C -ЗТДТ				^{13}C -АДТ	
	Максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження		Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження		Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження	
	r	p	r	p	r	p
ЗХС	-0,58	0,0001	-0,54	0,0001	-0,34	0,007
ТГ	-0,27	0,006	-0,24	0,016	-0,28	0,0004
ЛПНЩ	-0,61	0,0001	-0,56	0,0001	-0,3	0,002
ЛПДНЩ	-0,27	0,006	-0,24	0,016	-0,28	0,004
КА	-0,44	0,0001	-0,41	0,0001	-	-

При проведенні кореляційного аналізу результатів дихальних тестів із показниками ліпідограми у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом, нами було встановлено від'ємну кореляційну залежність у всіх хворих. Зокрема, за результатами ^{13}C -ЗТДТ, нами відзначалася кореляційна залежність середньої сили між показниками максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження та рівнем ЗХС ($r=-0,58$; $p=0,0001$); ЛПНЩ ($r=-0,61$; $p=0,0001$); КА ($r=-0,44$; $p=0,0001$). Також відзначалася кореляційна залежність середньої сили між показниками сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження та рівнем ЗХС ($r=-0,54$; $p=0,0001$); ЛПНЩ ($r=-0,56$; $p=0,0001$); КА ($r=-0,41$; $p=0,0001$). Кореляційна залежність між іншими результатами ^{13}C -ЗТДТ та показниками ліпідограми у досліджуваних хворих була зворотною та слабкою за силою зв'язку. Варто відзначити, що залежність між результатами ^{13}C -АДТ та

показниками ліпідограми у всіх хворих була статистично достовірною, негативною за направленістю зв'язку та слабкою за силою зв'язку. При цьому, у хворих І групи між досліджуваними показниками кореляційну залежність встановлено не було.

Для підтвердження вагомого впливу підвищення проатерогенних показників ліпідограми на формування ЗСН ПЗ, нами був проведений мультифакторний регресійний аналіз та створена модель для встановлення зв'язку між показниками C^{13} -ЗТДТ та показниками ліпідограми (табл. 3.13, 3.14).

Таблиця 3.13

Результати мультифакторного регресійного аналізу показників ^{13}C -ЗТДТ між 150 та 210 хв. дослідження залежно від показників ліпідограми у хворих на ХП та атеросклероз

Regression Summary for Dependent Variable: ^{13}C -ЗТДТ (максимальна конц. $^{13}CO_2$ між 150 та 210 хв. досл.) (Spreadsheet1) $R=0,94501078$ $R^2=0,89304537$ Adjusted $R^2=0,88970303$ $F(3,96)=267,19$ $p<0,00001$ Std.Error of estimate: 0,24578						
n=100	BETA	Std.Err. of BETA	B	Std.Err. of B	t(95)	p-value
Intercept			4,65228	0,230050	20,2229	0,000000
ТГ	-0,91173	0,084518	-0,68900	0,063871	-10,7874	0,000000
ЗХС	-4,28069	0,305105	-2,74447	0,195611	-14,0302	0,000000
ЛПНЩ	-4,46752	0,258383	-3,23753	0,187246	-17,2903	0,000000
ЛПВЩ	0,103382	0,036686	0,534498	0,189672	2,81800	0,005857
КА	-1,018445	0,036686	-0,428865	0,015448	-27,76093	0,000000

Примітки (до всіх таблиць, що містять результати мультифакторного регресійного аналізу): R – коефіцієнт множинної кореляції; R^2 – коефіцієнт детермінації R^2 ; Adjusted R^2 – скорегований коефіцієнт детермінації R^2 ; F – критерій Фішера; Std. Error of estimate – стандартна помилка оцінки; BETA – стандартизований регресійний коефіцієнт; St. Err. of BETA – стандартна помилка стандартизованого регресійного коефіцієнта; B – регресійний B -коефіцієнт; St.

Err. of B – стандартна помилка B-коефіцієнта; t – критерій Стьюдента; p-value – рівень достовірності; Intercept – вільний член.

Оскільки $F=267,19$ (що більше, ніж розрахункове значення $F=3,96$), можна стверджувати, що дана модель є статистично достовірною. При цьому регресійний поліном є статистично значимим ($p<0,00001$). Коефіцієнт детермінації R^2 на 89,3% обумовлює допустимо залежну змінну. Встановлено, що всі показники ліпідограми мали статистично достовірні значення ($p<0,05$), а найбільш значимий вплив на показник максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження при проведенні ^{13}C -ЗТДТ має рівень ТГ (BETA=-0,9117), із збільшенням рівня якого на 1 ммоль/л, показники ^{13}C -ЗТДТ на 150 хв. дослідження будуть зменшуватися на 0,69% ($p=0,0000001$). Досліджувана модель представлена у вигляді наступного лінійного рівняння:

$$^{13}\text{C}\text{-ЗТДТ (максимальна конц. } ^{13}\text{CO}_2 \text{ між 150 та 210 хв. досл.)} = 20,223 - 10,79 \cdot \text{ТГ} - 14,03 \cdot \text{ЗХС} - 17,29 \cdot \text{ЛПНЩ} + 2,82 \cdot \text{ЛПВЩ} - 27,76 \cdot \text{КА}$$

Таблиця 3.14

Результати мультифакторного регресійного аналізу показників ^{13}C -ЗТДТ (максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження) залежно від показників ліпідограми у хворих на ХП та атеросклероз

Regression Summary for Dependent Variable: ^{13}C -ЗТДТ (максим. конц. $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв.досл.) (Spreadsheet1) $R=0,42810703$ $R^2=0,18327563$ Adjusted $R^2=0,15775299$ $F(3,96)=7,1809$ $p<0,00021$ Std.Error of estimate: 1,3342						
n=100	BETA	Std.Err. of BETA	B	Std.Err. of B	t(96)	p-value
Intercept			16,66158	1,248809	13,34198	0,000000
ТГ	-0,54011	0,233553	-0,80182	0,346718	-2,31259	0,022881
ЗХС	-2,25266	0,843116	-2,83711	1,061862	-2,67183	0,008863
ЛПНЩ	-2,23879	0,714005	-3,18711	1,016449	-3,13554	0,002277
ЛПВЩ	0,005072	0,118152	0,05152	1,199992	0,042932	0,965844
КА	-0,392073	0,118152	-0,32433	0,097737	-3,318368	0,001276

Наведена модель є статистично достовірною, оскільки $F=7,18$ (що є більшим від розрахункового значення $F=3,96$), а регресійний лінійний поліном є значимим ($p<0,00021$). При цьому, коефіцієнт детермінації R^2 лише на 18,33% обумовлює допустимо залежну змінну. Всі вищенаведені показники ліпідограми, окрім ЛПВЩ, були статистично значимими ($p<0,05$). Найбільш значимим був вплив рівня ЗХС ($\text{BETA}=-2,25$), при збільшенні якого на 1 ммоль/л, показники максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. досл. при проведенні ^{13}C -ЗТДТ будуть зменшуватися на 2,84% ($p=0,008863$). Лінійне рівняння даної моделі виглядає наступним чином:

$$^{13}\text{C}\text{-ЗТДТ (максим. конц. } ^{13}\text{CO}_2 \text{ на 360 хв.)} = 13,342 - 2,31 * \text{TГ} - 2,67 * \text{ЗХС} - 3,14 * \text{ЛПНЩ} + 0,04 * \text{ЛПВЩ} - 3,32 * \text{КА}$$

Отже, аналізуючи результати проведених дихальних тестів, нами було встановлено більш високу діагностичну цінність ^{13}C -ЗТДТ для виявлення ранніх порушень зовнішньосекреторної функції ПЗ у хворих на ХП у порівнянні з ^{13}C -АДТ. Також досліджено, що стандартні клініко-лабораторні методи дослідження не дають можливість чітко встановити ступінь важкості функціональних порушень у хворих на ХП та атеросклероз. При цьому, нами було виявлено чітку залежність між ступенем дисліпідемічних порушень та ступенем ЗСН ПЗ за результатами ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ у хворих на ХП. Виявлені зміни дають можливість рекомендувати використання ^{13}C -ЗТДТ для визначення ЗСН ПЗ (ліпазної та амілазної), особливо на ранній стадії її формування; ^{13}C -АДТ - при важкому перебігу ХП та вираженій ЗСН ПЗ.

Отже, згідно з результатами клінічного та лабораторно-інструментального обстеження 180 хворих на ХП вдалося встановити, що:

- у обстежених нами хворих на ХП переважають диспепсичний та больовий синдроми з локалізацією частіше в лівому підребер'ї, ниючого характеру та різний за тривалістю;
- у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом (II група) відзначається тенденція до підвищення рівня еритроцитів (до $5,1 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{л}$) і

- гемоглобіну (до $153,7 \pm 2,2$ г/л) та тенденція до зниження рівня інсуліну (до $12,5 \pm 0,3$ mIU/l);
- за результатами біоімпедансометрії у хворих на ХП відзначається зниження показника ІМТ (до $18,49 \pm 0,95$ кг/м²) та порушення трофологічного статусу. При цьому, у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом показник ІМТ знаходиться на рівні $26,26 \pm 2,17$ кг/м², а за результатами біоімпедансного дослідження відзначається «прихована» форма ожиріння;
 - у хворих на ХП та атеросклероз (II група) спостерігається підвищення рівня проатерогенних ліпопротеїдів та відзначається кореляційна залежність між показниками ліпідограми, ОТ та ІМТ (ІМТ та ТГ – $r=0,62$, $p=0,013$; ЗХС та ІМТ – $r=0,63$, $p=0,01$; ТГ та ОТ – $r=0,66$, $p=0,021$; ЗХС та ОТ – $r=0,56$, $p=0,01$);
 - за результатами УЗД у всіх хворих відзначаються прояви хронічного ураження ПЗ у вигляді її збільшення, зміни ехо-структури, розширення панкреатичної протоки;
 - результати копрологічного дослідження та ДТ вказують на наявність ЗСН ПЗ у всіх пацієнтів;
 - у хворих I групи відзначається зниження максимальної концентрації ¹³CO₂ між 150 та 210 хв. дослідження до $8,3 \pm 0,24\%$, а сумарної концентрації ¹³CO₂ на 360 хв. дослідження до $21,96 \pm 0,8\%$ за результатами ¹³C-ЗТДТ; також відзначається зменшення сумарної концентрації ¹³CO₂ на 360 хв. дослідження до $9,6 \pm 0,47\%$ за результатами ¹³C-АДТ;
 - у хворих II групи відзначається зниження максимальної концентрації ¹³CO₂ між 150 та 210 хв. дослідження до $6,5 \pm 0,58\%$, сумарної концентрації ¹³CO₂ на 360 хв. дослідження – до $17,9 \pm 1,2\%$, а сумарної концентрації ¹³CO₂ на 360 хв. дослідження за результатами ¹³C-АДТ – до $8,0 \pm 0,59\%$ відповідно;
 - негативна кореляційна залежність між результатами ДТ та показниками ліпідограми і результати проведеного мультифакторного регресійного аналізу у хворих II групи можуть слугувати підтвердженням впливу атеросклерозу на формування ЗСН ПЗ у хворих на ХП.

Матеріали висвітлені в таких статтях:

1. Русин, В. І., Сірчак, Є. С., Опаленик, С. М., & Курчак, Н. Ю. (2017). Порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит різного генезу. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 1(55), 68-71.
2. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2017). Порушення ліпідного профілю у хворих на хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 59-63.
3. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2017). Стратифікація модифікуючих факторів ризику атеросклерозу у хворих на хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 88-93.
4. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2018). Клініко-епідеміологічні особливості перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з атеросклерозом. *Медичні перспективи*, 23(3-1), 188-192.
5. Сірчак, Є. С., Опаленик, С. М., & Курчак, Н. Ю. (2019). Особливості біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 121-124.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗ

4.1 Визначення концентрації сироваткового греліну та його діагностичної цінності у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз

Для більш детального вивчення впливу атеросклеротичних порушень на перебіг ХП, нами було проаналізовано зміни концентрації сироваткового греліну у всіх досліджуваних нами пацієнтів. У результаті проведеного дослідження нами було встановлено статистично достовірну різницю між середніми показниками концентрації греліну обох досліджуваних груп та контрольною групою (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Концентрація греліну у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом та контрольною групи, $M \pm m$

Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі на ХП без атеросклерозу (n=80)	Хворі на ХП з атеросклерозом (n=100)
Рівень греліну, нг/мл	108,167±4,73	173,704±3,796	291,699±17,65
Достовірність (p)		p=0,00001*	p=00001*^

Примітки: * – між показниками контрольною групи та в обстежених хворих виявлена статистично достовірною різниця – $p < 0,05$; статистично достовірною різниця між показниками у хворих I та II груп: ^ – $p < 0,05$.

Зокрема, у хворих I групи середні значення сироваткового греліну знаходилися на рівні 173,704±3,796 нг/мл, у II групі (ХП в поєднанні з атеросклерозом) – на рівні 291,699±17,65 нг/мл, у контрольній групі – 108,167±4,73 нг/мл відповідно.

Провівши мультифакторний регресійний аналіз, нами було створено модель, згідно з якою встановлено зв'язок між рівнем греліну у сироватці крові, ІМТ та жировою масою у хворих на ХП та атеросклероз (табл. 4.2).

Залежність рівня греліну у сироватці крові від ІМТ та жирової маси у хворих на ХП та атеросклероз

Regression Summary for Dependent Variable: Грелін (Spreadsheet1) R=0,97817182 R ² =0,95682011 Adjusted R ² =0,95592980 F(2,97)=1074,7 p<0,00001 Std.Error of estimate: 4,4781						
n=100	BETA	Std.Err. of BETA	B	Std.Err. of B	t(97)	p-value
Intercept			107,4886	4,085912	26,30712	0,000000
Вміст жиру	0,250128	0,031250	1,0155	0,126868	8,00408	0,000000
ІМТ	0,778970	0,031250	5,7076	0,228974	24,92696	0,000000

Вказана модель є статистично достовірною (оскільки F=1074,7, що значно перевищує розрахунковий показник F=2,97), а регресійний поліном є значимим (p<0,00001). Коефіцієнт детермінації R² на 95,7% обумовлює допустимо залежну змінну. В даній моделі обидва показника мають статистично достовірні значення (p=0,0000001). При цьому, з рівнем греліну у даної вибірки хворих більший та статистично достовірний зв'язок має показник ІМТ (BETA=0,77897), зі зростанням якого на 1 кг/м², рівень греліну у сироватці крові зростатиме на 5,71 нг/мл.

Разом з тим, при зростанні вмісту жиру в організмі досліджуваних пацієнтів на 1 %, рівень греліну в сироватці крові також буде зростати на 1,02 нг/мл відповідно. Вказана модель описується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Грелін} = 26,3071 + 8,00 * \text{Вміст жиру} + 24,93 * \text{ІМТ}$$

Для виявлення зв'язку між рівнем греліну та порушеннями ліпідного профілю, нами було проведено кореляційний аналіз показників ліпідного обміну у досліджуваних пацієнтів (табл. 4.3).

Кореляційна залежність між рівнем греліну та показниками ліпідограми у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом

Показники	Показник кореляції (r)	p
Грелін – ТГ	0,5657	0,0001
Грелін – ЗХС	0,8228	0,001
Грелін – ЛПНЩ	0,8203	0,001
Грелін – ЛПДНЩ	0,5657	0,0001
Грелін – ЛПВЩ	-	-
Грелін – КА	0,5957	0,0001

Аналізуючи показники кореляційної залежності, нами було встановлено залежність між вираженістю дисліпідемічних порушень та рівнем сироваткового греліну. При цьому, сильний кореляційний зв'язок відмічався між рівнем греліну – ЗХС ($r=0,8228$; $p=0,001$) та між рівнем греліну – ЛПНЩ ($r=0,8203$; $p=0,001$). Кореляційна залежність середньої сили відзначалася між рівнем греліну – ТГ ($r=0,5657$; $p=0,0001$); рівнем греліну – ЛПДНЩ ($r=0,5657$; $p=0,0001$) та рівнем греліну – КА ($r=0,5957$; $p=0,0001$). Між рівнем греліну та ЛПВЩ кореляційної залежності встановлено не було. При дослідженні даних показників у хворих І групи кореляційної залежності виявлено не було.

Таким чином, достовірне підвищення рівня сироваткового греліну у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом порівняно з контрольною групою та виявлена позитивна кореляційна залежність між показниками ліпідограми та рівнем сироваткового греліну вказують на його системний вплив у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом.

Для підтвердження зв'язку між рівнем греліну у сироватці крові та показниками ліпідограми, нами було створено модель, шляхом використання мультифакторного регресійного аналізу (табл. 4.4).

Залежність рівня греліну у сироватці крові від рівня показників ліпідограми у хворих на ХП та атеросклероз

Regression Summary for Dependent Variable: Грелін (Spreadsheet1) R= 0,94147272 R ² = 0,88637088 Adjusted R ² =0,88281996 F(3,96)=249,62 p<0,00001 Std.Error of estimate: 7,3372						
n=100	BETA	Std.Err.of BETA	B	Std.Err.of B	t(96)	p-value
Intercept			243,8630	6,831720	35,69570	0,000000
ТГ	1,203731	0,087050	26,4873	1,915478	13,82806	0,000000
ЗХС	-0,845528	0,287274	-16,4264	5,580995	-2,94328	0,004072
ЛПНЩ	0,618034	0,243992	13,3354	5,264664	2,53301	0,012930

Аналізуючи наведені вище дані, встановлено достовірну модель (F=249,62, що є більшим, ніж розрахунковий показник F=3,96) та значимий регресійний поліном (p<0,00001). Коефіцієнт детермінації на 88,6% обумовлює допустимо залежну змінну. Всі вказані в табл. 4.4 показники ліпідограми мали достовірні значення (p=0,0001; p=0,004; p=0,012; p=0,012). Отже, з рівнем греліну найбільш достовірний зв'язок мають рівень ТГ (BETA=1,2037), із зростанням яких на 1 ммоль/л, рівень греліну буде підвищуватися на 26,49 нг/мл (p=0,0000001) та рівень ЛПНЩ (BETA=0,6180), із зростанням яких на 1 ммоль/л, рівень греліну буде підвищуватися на 13,34 нг/мл (p=0,0129) відповідно. Дана модель описується наступним лінійним рівнянням:

$$\text{Грелін} = 35,6958 + 13,828 * \text{ТГ} - 2,943 * \text{ЗХС} + 2,533 * \text{ЛПНЩ}$$

Також було встановлено від'ємну кореляційну залежність між змінами показників ¹³C-ЗТДТ, ¹³C-АДТ та змінами рівня греліну у сироватці крові обох досліджуваних груп (табл. 4.5). У I групі на рівні r=-0,6747 (p=0,0001) при аналізі ¹³C-ЗТДТ в кінці дослідження та r=-0,3941 (p=0,0001) при аналізі ¹³C-АДТ в кінці дослідження. У II групі ці показники знаходилися на рівні r= -0,6908 (p=0,0001) та r=-0,3225 (p=0,001) відповідно.

Таблиця 4.5

Кореляційна залежність між рівнем греліну та показниками ^{13}C -ЗТДТ, ^{13}C -АДТ у хворих на ХП

Показники	І група		ІІ група	
	r	p	r	p
^{13}C -змішаний тригліцеридний дихальний тест				
Максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження	-0,6069	0,0001	-0,5865	0,0001
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження	-0,6747	0,0001	-0,6908	0,0001
^{13}C -амілазний дихальний тест				
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження	-0,3941	0,0001	-0,3225	0,001

Виявлені показники вказують на можливий інгібуючий вплив греліну на зовнішньосекреторну активність ПЗ при ХП, його участь у формуванні ХП та регуляції ферментативної активності ПЗ зокрема.

В іншій досліджуваній нами моделі було підтверджено зв'язок між рівнем греліну у сироватці крові та ступенем ЗСН ПЗ (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Залежність рівня греліну від показників дихальних тестів у хворих на ХП

Regression Summary for Dependent Variable: Грелін (Spreadsheet1) R=0,87796520 R ² =0,77082290 Adjusted R ² =0,76691647 F(3,176)=197,32 p<0,00001 Std.Error of estimate: 29,4						
n=180	BETA	Std.Err.of BETA	B	Std.Err.of B	t (176)	p-value
Intercept			599,7369	18,65300	32,15231	0,000000
^{13}C -ЗТДТ (сумарна конц. $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв.досл.)	-0,270174	0,067205	-15,6452	3,89171	-4,02014	0,000086

¹³ C-ЗТДТ (максим. конц. ¹³ CO ₂ на 360 хв. досл.)	-0,389696	0,070101	-9,9983	1,79856	-5,55908	0,000000
¹³ C- АДТ (максим. конц. ¹³ CO ₂ на 360 хв. досл.)	-0,285092	0,061630	-8,7170	1,88440	-4,62586	0,000007

Згідно з наведеними в таблиці даними, можна стверджувати про статистичну достовірність регресійної моделі, оскільки коефіцієнт Фішера склав 197,32, що є більшим від його розрахункового показника ($F=3,176$), $p<0,00001$. Коефіцієнт детермінації R^2 при цьому на 77,08% обумовлює допустиму залежну змінну. При цьому всі вище вказані показники мають достовірний зв'язок з рівнем греліну у сироватці крові ($p<0,05$), а дана модель характеризується наступним лінійним рівнянням:

Грелін=32,152-4,02 * ¹³C-ЗТДТ (сумарна конц. ¹³CO₂ між 150 та 210 хв. досл.)-5,56 * ¹³C-ЗТДТ (максим. конц. ¹³CO₂ на 360 хв. досл.)-4,63 * ¹³C-АДТ (максим. конц. ¹³CO₂ на 360 хв. досл.)

Отже, виявлені зміни концентрації греліну у сироватці крові та залежності, вказують на його вагому роль у патогенезі як ХП, так і атеросклерозу.

4.2 Дослідження ступеня ендотеліальної дисфункції та її ролі у формуванні хронічного панкреатиту та атеросклерозу

Для виявлення ДЕ всім хворим було проведено ультразвукове дуплексне сканування ПА та визначено ЕЗВД ПА та ЕНВД ПА (табл. 4.7). При цьому було встановлено ДЕ у всіх досліджуваних хворих на ХП.

Аналізуючи результати ультразвукового дуплексного сканування, нами відзначалося зменшення діаметра ПА на початку дослідження у всіх досліджуваних хворих порівняно з контрольною групою. Проте, найнижчими ці показники були в групі хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом та склали $3,77\pm 0,05$ мм проти $4,21\pm 0,25$ мм у хворих I групи та $4,63\pm 0,03$ мм у контрольній

групі. У хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом діаметр ПА на 30 та 60 секундах дослідження також був достовірно меншим порівняно з контрольною групою. При цьому, у хворих на ХП без атеросклеротичних змін достовірно меншим діаметр ПА відзначався лише на 30 секунд реактивної гіперемії та склав $5,16 \pm 0,04$ мм. Виявлені зміни вказують на наявність у даних пацієнтів парадоксальної вазоконстрикторної реакції як один із проявів ДЕ.

Визначення ЕЗВД також вказувало на виражену ДЕ у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом та проявлялося зниженням цього показника до $7,9 \pm 0,8\%$ у хворих II групи та до $10,0 \pm 0,6\%$ у хворих I групи проти $14,4 \pm 0,9\%$ у контрольній групі. Для визначення ЕНВД всі хворі через 15 хвилин після відновлення діаметра ПА, в якості ендотелій незалежного стимулу, приймали 0,5 мг нітрогліцерину одноразово, сублінгвально. Повторне дослідження проводили через 2 та 5 хвилин.

При цьому також відзначали достовірно менші показники у хворих II групи ($16,8 \pm 0,6\%$) порівняно з контрольною групою ($28,4 \pm 1,0\%$). У хворих I групи виявлені зміни знаходилися на рівні $21,6 \pm 1,0\%$.

Таблиця 4.7

Доплерографічні зміни ПА в досліджуваних хворих на ХП та контрольної групи

Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі на ХП	
		I група (n=80)	II група (n=100)
Діаметр ПА на початку дослідження, мм	$4,63 \pm 0,03$	$4,21 \pm 0,25$	$3,77 \pm 0,05^{*\wedge}$
Діаметр на 30 сек реактивної гіперемії, мм	$7,13 \pm 0,05$	$5,16 \pm 0,04^*$	$3,69 \pm 0,06^{*\wedge}$
Діаметр на 60 сек реактивної гіперемії, мм	$6,39 \pm 0,05$	$5,62 \pm 0,42$	$3,87 \pm 0,04^*$

Швидкість кровотоку по ПА, см/сек.	98,7±3,7	90,5±3,8	71,2±3,2*
ЕЗВД (%)	14,4±0,9	10,0±0,6*	7,9±0,8*^
ЕНВД (%)	28,4±1,0	21,6±1,0*	16,8±0,6*^

Примітки: статистично достовірні різниці між показниками у хворих II групи та контрольної групи: * – $p < 0,05$; статистично достовірні різниці між показниками у хворих I та II груп: ^ – $p < 0,05$.

Отже, аналізуючи наведені вище показники, було встановлено порушення функції ендотелію у всіх досліджуваних хворих на ХП. Проте, у хворих, в яких ХП поєднувався з атеросклерозом, виявлені зміни були більш виражені порівняно з контрольною групою.

Також, для встановлення ролі ДЕ у формуванні атеросклеротичних порушень у хворих на ХП, всім досліджуваним пацієнтам було проведено ультразвукове обстеження брахіоцефальних судин та визначено товщину шару інтима-медіа (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Показники ультразвукового обстеження брахіоцефальних судин у хворих на ХП та контрольної групи

Артеріальний сегмент			I група	II група	ПЗО
Загальна сонна артерія	ПСШ (см/с)	справа	50,46±2,73*	40,28±5,86**	72,23±4,09
		зліва	50,23±7,22*	44,21±8,5**	70,07±3,93
	ТАМХ (см/с)	справа	36,39±4,71^	18,06±4,05**	44,07±3,04
		зліва	36,34±4,35^	19,56±4,42**	45,13±3,15
Зовнішня сонна артерія	ПСШ (см/с)	справа	49,14±3,58*	46,09±6,08*	60,19±4,69
		зліва	52,08±5,87	48,8±8,78	62,24±3,37
	ТАМХ (см/с)	справа	31,08±4,67	21,64±5,39*	37,52±3,68
		зліва	30,09±3,73	22,8±6,06*	36,16±3,38

Внутрішня сонна артерія	ПСШ (см/с)	справа	50,47±7,4	48,04±7,0	53,07±6,02
		зліва	49,69±5,86	49,43±5,55	55,3±3,43
	ТАМХ (см/с)	справа	27,16±6,28	26,5±2,86	34,24±5,33
		зліва	30,7±5,19	30,78±5,0	33,9±2,88
СМА	ПСШ (см/с)	справа	89,73±10,09	86,82±11,99	95±7,78
		зліва	89,15±8,84	82,23±15,09	90,18±6,99
	ТАМХ (см/с)	справа	60,13±8,68	57,06±11,54	66,44±5,04
		зліва	61±7,33	57,66±11,17	66,09±4,15
Вертебральна артерія, 3 сегмент	ПСШ (см/с)	справа	44,03±8,97	42,11±9,72	46,33±8,17
		зліва	44,36±6,01	40,96±9,9	45,38±5,12
	ТАМХ (см/с)	справа	22,45±7,72	20,43±8,74	26,9±5,62
		зліва	24,52±5,08	20,15±7,83	27,73±3,73
Вертебральна артерія, 4 сегмент	ПСШ (см/с)	справа	53,1±9,57	47,87±10,44	58,17±5,33
		зліва	50,85±10,56	47,56±10,57	56,33±6,19
	ТАМХ (см/с)	справа	29,01±9,1	26,92±9,89	38,07±2,98
		зліва	26,39±10,45	25,54±10,0	37,77±2,53
Очна артерія	ПСШ (см/с)	справа	42,06±4,15	34,7±10,16	46±3,74
		зліва	42,09±6,04	30,39±11,5	48,03±3,5
	ТАМХ (см/с)	справа	23,41±2,65	17,84±6,46	23,93±2,77
		зліва	23,2±4,39	11,67±6,9	26,66±3,05
Інтима-медіа	мм	справа	0,71±0,13	1,85±0,38*^	0,57±0,33
		зліва	0,68±0,25	1,93±0,4*^	0,55±0,26

Примітки: 1. Різниця між показниками контрольної групи та хворими I та II груп достовірна: * (p<0,05); ** (p<0,01). 2. Різниця між показниками I та II груп достовірна: ^ (p<0,05).

Аналізуючи наведені вище дані, у всіх хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом було виявлено патологічні зміни за результатами проведеного

ультразвукового дуплексного сканування судин шиї. Виявлені порушення проявлялися зниженням середніх швидкостей кровотоку (пікової систолічної швидкості (ПСШ) та середньої за часом максимальної швидкості кровотоку (ТАМХ)).

Зокрема, відмічалось статистично достовірне зниження ПСШ по обох загальних сонних артеріях (до $40,28 \pm 5,86$ см/с справа та $44,21 \pm 8,5$ см/с зліва) та ТАМХ (до $18,06 \pm 4,05$ см/с справа та $19,56 \pm 4,42$ см/с зліва); ПСШ по зовнішніх сонних артеріях (до $46,09 \pm 6,08$ см/с справа та $48,8 \pm 8,78$ см/с зліва) та ТАМХ (до $21,64 \pm 5,39$ см/с справа та $22,8 \pm 6,06$ см/с зліва). Також у хворих на ХП та атеросклероз відмічалось достовірне збільшення товщини шару інтима-медіа (до $1,85 \pm 0,38$ мм справа та $1,93 \pm 0,4$ мм зліва) порівняно з контрольною групою та групою хворих на ХП без атеросклеротичних змін. Варто відзначити, що у хворих на ХП без атеросклеротичних змін виявлені значення статистично достовірно відрізнялися від показників контрольної групи та знаходилися на рівні нижньої межі норми. При цьому, результати УЗД судин шиї у контрольній групі знаходилися в межах допустимого діапазону норми.

Провівши аналіз результатів ультразвукового дуплексного сканування ВСА, третього та четвертого сегментів вертебральних артерій, нами було встановлено дефіцит кровотоку у пацієнтів обох досліджуваних груп, проте виявлені зміни не були статистично достовірними. При цьому, швидкість кровотоку по очних артеріях та СМА у всіх обстежених нами пацієнтів знаходилася в межах норми.

Отже, виявлені зміни за результатами УЗД брахіоцефальних судин у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом були більш вираженими та вказували на серйозні системні гемодинамічні порушення у таких пацієнтів.

4.3 Оцінка зміни рівня каллістатину у хворих на ХП та атеросклероз та його роль у формуванні даних захворювань

Для визначення ролі каллістатину у формуванні ХП та атеросклерозу проаналізовано його рівень у сироватці крові всіх досліджуваних пацієнтів.

В результаті проведеного дослідження встановлено статистично достовірну різницю між середніми значеннями концентрації каллістатину у всіх досліджуваних групах. У групі хворих на ХП без атеросклеротичних змін середнє значення каллістатину було достовірно вищим порівняно з контрольною групою. При цьому, у хворих на ХП та атеросклероз відзначалося різке зниження рівня каллістатину порівняно з контрольною групою та досліджуваною групою хворих на ХП без атеросклеротичних змін (рис. 4.1).



Рисунок 4.1 Концентрація сироваткового каллістатину у хворих на ХП залежно від наявності атеросклерозу та контрольної групи ПЗО

Примітки: статистично достовірна різниця між показниками у хворих на ХП групи та контрольної групи: * – $p < 0,05$; статистично достовірна різниця між показниками досліджуваних груп: ** – $p < 0,05$.

Рівень каллістатину сироватки крові у контрольній групі знаходився в межах $25,38 \pm 3,0$ нг/мл. У хворих на ХП без порушень ліпідного профілю рівень каллістатину склав $33,268 \pm 2,89$ нг/мл ($p < 0,05$). Натомість, у обстежених нами пацієнтів на ХП в поєднанні з атеросклерозом цей показник знаходився на рівні $14,652 \pm 3,92$ нг/мл ($p < 0,05$) відповідно. Підвищення рівня каллістатину у хворих на ХП без атеросклеротичних змін, імовірно, можна пояснити запуском каскаду захисних механізмів організму даних пацієнтів у відповідь на запальний процес у

тканині ПЗ. Такі зміни підтверджують гіпотезу про імовірну участь каллістатину у захисних механізмах організму при хронічному запальному процесі у тканині ПЗ при ХП. У хворих на ХП та атеросклероз і, відповідно, з системними запальними порушеннями, зниження рівня каллістатину сироватки крові дає нам можливість припустити виснаження його резервів в ендотеліальних та гладком'язових клітинах організму, як реакції на хронічний системний запальний процес при атеросклерозі та локальний запальний процес в ПЗ при ХП.

При аналізі значень каллістатину та показників ліпідограми у хворих на ХП та атеросклероз, нами була встановлена статистично достовірна негативна кореляційна залежність між даними показниками (табл. 4.9)

Таблиця 4.9

Кореляційна залежність між рівнем каллістатину та показниками ліпідограми у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом

Показники	Показник кореляції (r)	p
Каллістатин – ТГ	-0,47	0,0001
Каллістатин – ЗХС	-0,65	0,0001
Каллістатин – ЛПНЩ	-0,63	0,0001
Каллістатин – ЛПДНЩ	-0,47	0,0001
Каллістатин – ЛПВЩ	-	-
Каллістатин – КА	-0,43	0,0001

Як видно із наведених вище показників, між всіма показниками ліпідограми та рівнем каллістатину відзначався від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили. Зокрема, між рівнем каллістатину та рівнем ЗХС $r=-0,65$ ($p=0,0001$); між рівнем каллістатину та ЛПНЩ $r=-0,63$ ($p=0,0001$); між рівнем каллістатину та ТГ $r=-0,47$ ($p=0,0001$); між рівнем каллістатину та ЛПДНЩ $r=-0,47$ ($p=0,0001$); між рівнем каллістатину та КА $r=-0,43$ ($p=0,0001$) відповідно. При цьому, між рівнем каллістатину та ЛПВЩ кореляційної залежності встановлено не було. При аналізі даних показників у хворих І групи кореляційної залежності виявлено не було.

Згідно з проведеним мультифакторним регресійним аналізом, було встановлено регресійну модель, що підтверджує зв'язок між рівнем каллістатину у сироватці крові та показниками ліпідограми (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Результати мультифакторного регресійного аналізу рівня каллістатину в залежності від показників ліпідограми у хворих на ХП та атеросклероз

Regression Summary for Dependent Variable: KS (Spreadsheet1) R=0,90903188 R ² =0,82633895 Adjusted R ² =0,82091204 F(3,96)=152,27 p<0,00001 Std.Error of estimate: 2,0219						
n=100	BETA	Std.Err. of BETA	B	Std.Err. of B	t(96)	p-value
Intercept			45,9050	1,490565	30,7970	0,000000
ТГ	-0,91090	0,081357	-4,4441	0,396923	-11,1963	0,000000
ЗХС	-5,39813	0,385249	-22,3430	1,594557	-14,0121	0,000000
ЛПНЦ	-4,06823	0,346501	-20,4713	1,743588	-11,7409	0,000000
ЛПВЦ	0,839056	0,054957	28,0056	1,834328	15,2675	0,000000

Аналізуючи наведені в таблиці 4.10 дані, можна зробити висновок, що дана модель є достовірною, оскільки F=152,27, тобто критерій Фішера є більшим від розрахункового значення (F=3,96; p<0,00001). Враховуючи даний параметр, можна стверджувати, що регресійний поліном є значимий. Коефіцієнт детермінації R² на 82,63% обумовлює допустимо залежну змінну. Всі показники ліпідограми мали статистично достовірні значення. При цьому, при зростанні рівня ЗХС (BETA=-5,3981) на 1 ммоль/л, рівень каллістатину у сироватці крові буде зменшуватися на 1,59 нг/мл (p=0,0000001). Вказана модень характеризується наступним лінійним рівнянням:

$$KS=30,797-11,1963*ТГ-14,0121*ЗХС-11,7409*ЛПНЦ+15,2675*ЛПВЦ$$

Виявлені зміни підтверджують роль каллістатину, як каллікреїн-зв'язуючого білка та інгібітора серинової протеази, у пригніченні атеросклерозу. А зниження

його рівня, через виснаження резервів організму у таких пацієнтів, може слугувати прогностичним маркером перебігу атеросклерозу.

Згідно з результатами копрологічного дослідження, рівня ФЕ-1, даних ^{13}C -АДТ та ^{13}C -ЗТДТ, у досліджуваних хворих II групи нами була встановлена виражена ЗСН ПЗ. Саме в цій досліджуваній групі при проведенні кореляційного аналізу нами було встановлено залежність між рівнем сироваткового каллістатину та результатами ДТ (рис. 4.2).

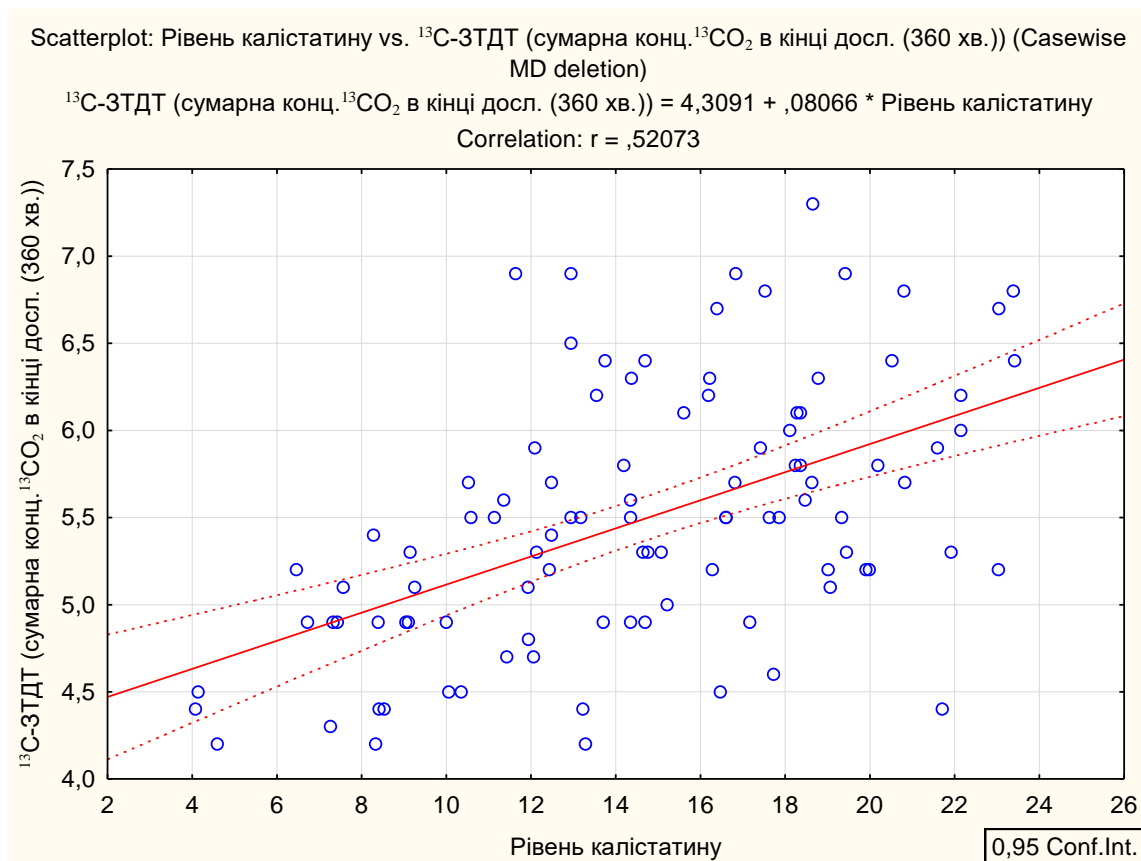


Рисунок 4.2 Залежність між результатами ^{13}C -ЗТДТ та рівнем каллістатину у сироватці крові у хворих II групи ($p=0,0001$)

Зокрема, позитивна кореляційна залежність середньої сили була виявлена між рівнем сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хвилині дослідження при проведенні ^{13}C -ЗТДТ та рівнем каллістатину у сироватці крові ($r=0,52073$; $p=0,0001$).

Нами було створено регресійну модель для встановлення зв'язку між рівнем каллістатину в сироватці крові та показниками ^{13}C -ЗТДТ (табл. 4.11).

Результати мультифакторного регресійного аналізу рівня каллістатину в залежності від показників ^{13}C -ЗТДТ у хворих на ХП та атеросклероз

Regression Summary for Dependent Variable: KS (Spreadsheet1) R=0,64632966 R ² =0,41774203 Adjusted R ² =0,40573671 F(2,97)=34,796 p<0,000001 Std.Error of estimate: 3,6831						
n=100	BETA	Std.Err. of BETA	B	Std.Err. of B	t(97)	p-value
Intercept			-20,9356	4,437877	-4,71749	0,000008
^{13}C -ЗТДТ (максим. конц. $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. досл.)	0,339878	0,085686	2,1942	0,553179	3,96654	0,000140
^{13}C -ЗТДТ (сумарна конц. $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. досл.)	0,423424	0,085686	1,3915	0,281598	4,94156	0,000003

Аналізуючи наведені вище дані, нами було встановлено достовірну модель (F=34,796, що більше від розрахункового значення F=2,97 (p<0,000001)) та значимий регресійний лінійний поліном. R² на 41,77% обумовлює допустимо залежну змінну. Обидва значення ^{13}C -ЗТДТ були достовірними (p<0,05). При цьому, при зменшенні максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження (^{13}C -ЗТДТ) на 1 %, рівень каллістатину зменшуватиметься на 0,281598 нг/мл. Дану модель можна описати наступним рівнянням:

$$KS = -4,71749 + 3,96654 * ^{13}\text{C}\text{-ЗТДТ (максим. конц. } ^{13}\text{CO}_2 \text{ між 150 та 210 хв. досл.)} + 4,94156 * ^{13}\text{C}\text{-ЗТДТ (сумарна конц. } ^{13}\text{CO}_2 \text{ на 360 хв. досл.)}$$

Також прямий кореляційний зв'язок середньої сили був виявлений між рівнем сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження при проведенні ^{13}C -АДТ та рівнем сироваткового каллістатину (r=0,56859; p=0,0001) (рис. 4.3).

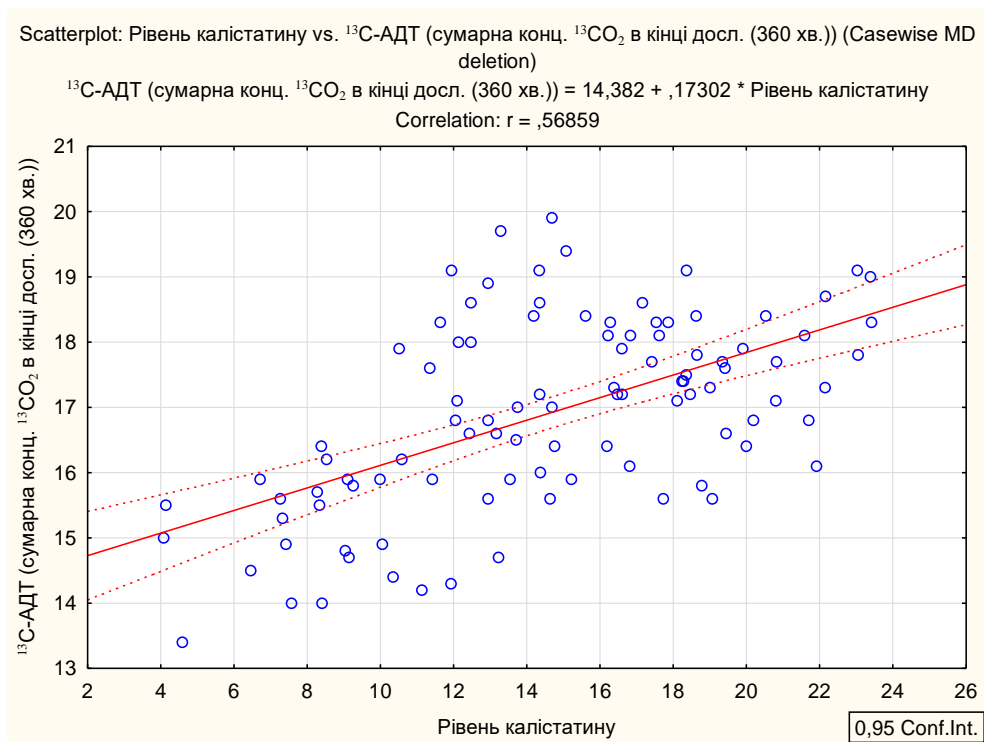


Рисунок 4.3 Залежність між результатами ^{13}C -АДТ та рівнем калістатину у сироватці крові у хворих на ХП та атеросклероз ($p=0,0001$)

Такі показники підтверджують свідчення інших авторів, що низький рівень калістатину, можливо, пов'язаний з підвищеним окисним стресом, зниженням його інгібуючого впливу на калікреїн-кінінову систему організму та експресію eNOS, які відіграють важливу роль у патогенезі атеросклерозу.

При цьому, у хворих I групи нами була виявлена негативна кореляційна залежність між ступенем вираження ЗСН ПЗ за результатами ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ та рівнем калістатину у сироватці крові даних пацієнтів ($r=-0,6051$; $p=0,0001$ та $r=-0,4833$; $p=0,0001$ відповідно), табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Залежність між результатами дихальних тестів (^{13}C -ЗТДТ, ^{13}C -АДТ) та рівнем калістатину у сироватці крові у хворих на ХП без атеросклерозу

Показники	Калістатин	
	r	p
^{13}C -ЗТДТ (сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження)	-0,6051	0,0001
^{13}C -АДТ (сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження)	-0,4833	0,0001

Створена нами регресійна модель також вказувала на наявність зв'язку між рівнем KS та показниками ДТ у хворих на ХП без атеросклерозу (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Результати мультифакторного регресійного аналізу рівня каллістатину в залежності від показників ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ у хворих на ХП без атеросклеротичних змін

Regression Summary for Dependent Variable: KS (Spreadsheet1) R=0,66720223 R ² =0,44515882 Adjusted R ² =0,42325719 F(3,76)=20,325 p<0,000001 Std.Error of estimate: 2,5357						
n=80	BETA	Std.Err. of BETA	B	Std.Err. of B	t(76)	p-value
Intercept			88,24829	9,007556	9,79714	0,000000
^{13}C -ЗТДТ (максим. конц. $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. досл.)	-0,001170	0,089632	-0,01346	1,030759	-0,01306	0,989617
^{13}C -ЗТДТ (сумарна конц. $^{13}\text{CO}_2$, 360 хв. досл.)	-0,494029	0,095792	-1,67153	0,324109	-5,15730	0,000002
^{13}C -АДТ (сумарна конц. $^{13}\text{CO}_2$, 360 хв. досл.)	-0,302044	0,091842	-1,87772	0,570956	-3,28873	0,001526

Як видно з наведених вище даних, статистична модель є достовірною, оскільки критерій Фішера є більшим (20,325) від розрахункового значення (3,76), $p=0,000001$. При цьому, коефіцієнт детермінації обумовлює допустиму залежну змінну на 44,52%. Лінійне рівняння вказаної моделі виглядає наступним чином:

$KS=9,79714-0,01306*^{13}\text{C}$ -ЗТДТ (максим. конц. $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. досл.)- 5,15730* ^{13}C -ЗТДТ (сумарна конц. $^{13}\text{CO}_2$, 360 хв. досл.)- -3,28873* ^{13}C -АДТ (сумарна конц. $^{13}\text{CO}_2$, 360 хв. досл.)

Таким чином, аналізуючи наведені вище результати, у відповідь на зниження ферментативної активності при ЗСН ПЗ у хворих на ХП відзначається компенсаторне підвищення продукції каллістатину, як ендогенного білка плазми з

протизапальними функціями. Також нами було встановлено наявність сильної від'ємної кореляційної залежності між між рівнем ЕЗВД та рівнем каллістатину ($r=0,979$; $p=0,001$) (рис. 4.4) та рівнем греліну та каллістатину ($r= -0,7615$; $p=0,001$) у хворих на ХП та атеросклероз (рис. 4.5) у даних пацієнтів.

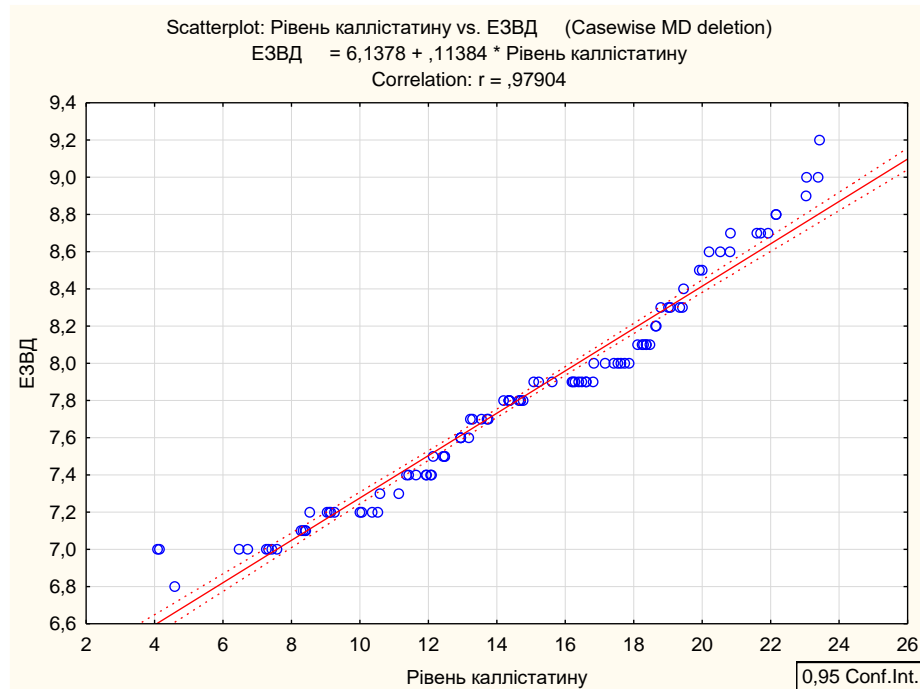


Рисунок 4.4 Залежність між рівнем каллістатину у сироватці крові та ЕЗВД

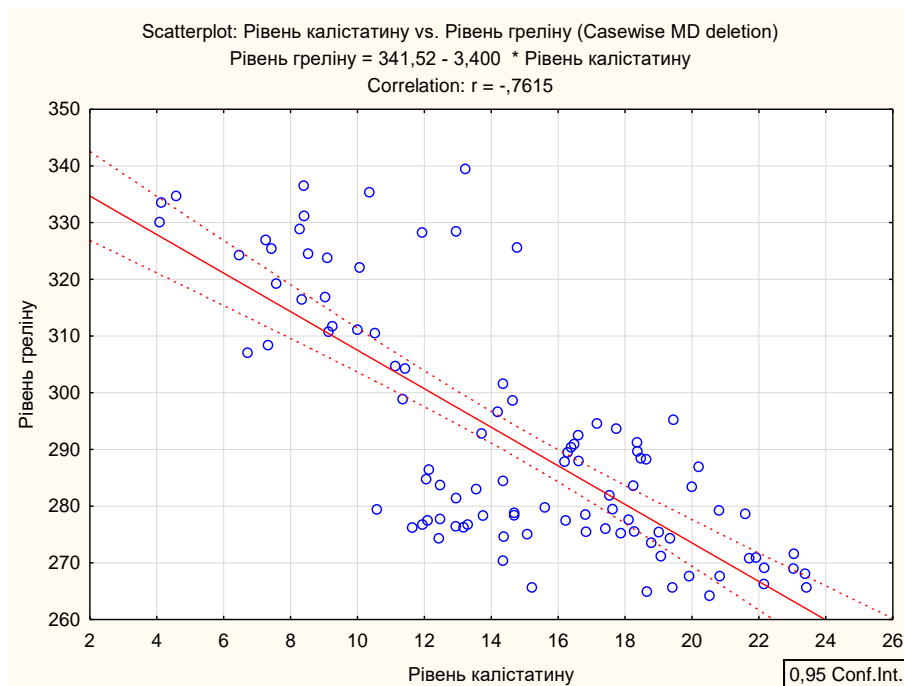


Рисунок 4.5 Залежність між рівнем каллістатину та греліну у сироватці крові у хворих II групи ($p=0,001$)

Виявлені зміни підтверджують їх важливу роль у патогенезі запалення та окисного стресу у даних пацієнтів та їх зв'язок із запальними змінами в тканині ПЗ.

Отже, у відповідь на запалення (при ХП та атеросклерозі), в організмі запускаються захисні механізми, які спрямовуються на пригнічення запального процесу. Підвищення рівня сироваткового каллістатину, ключовим ефектом якого є інгібування калікреїн-кінінової системи, імовірно можна розцінювати як відповідь на запальні процеси в тканині ПЗ та стінці судин, які спрямовані на обмеження запалення та збереження цілісності ендотеліальної вистілки. Проте, при поєднаному і тривалому перебігу ХП та атеросклерозу, спостерігається вичерпання компенсаторних можливостей організму та, відповідно, зниження його рівня в сироватці крові, що сприяє хронізації процесу та формування ДЕ у таких пацієнтів.

4.4 Дослідження порушень кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки та їх впливу на перебіг хронічного панкреатиту в поєднанні з атеросклерозом

Провівши вивчення мікробного складу фекалій, нами було виявлено порушення, які супроводжувалися вираженими змінами в кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки, у всіх обстежуваних нами пацієнтів на ХП (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Зміни кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих на ХП та атеросклероз та контрольної групи

Показник (Частота (%)/lg КУО/г)	I група (n=80)	II група (n=100)	Контрольна група (n=30)
Bifidobacterium	90,0 (7,32±0,11* [^])	81,0 (6,24±0,08 [^])	100,0(8,54±0,13)
Lactobacillus	90,0 (6,11±0,08*)	85,0 (5,19±0,1 [^])	100,0(6,52±0,09)

Escherichia	100,0*(7,23±0,12*)	82,0 (6,0±0,12^)	100,0(7,91±0,07)
Enterococcus	77,5* (7,22±0,06*)	45,0(5,99±0,2^)	100,0(7,48±0,16)
Enterobacter	31,25*(1,35±0,07*^)	62,0(3,25±0,13^)	26,7(1,08±0,05)
Citrobacter	45,0*(1,73±0,04*^)	28,0(2,33±0,04^)	46,7(1,39±0,05)
Staphylococcus	40,0 (3,99±0,05*^)	61,0 (4,48±0,08^)	36,7 (3,31±0,09)
Klebsiella	27,5*(1,84±0,02*^)	53,0 (3,71±0,11^)	23,3 (0,95±0,03)
Clostridium	27,5*(4,61±0,03*^)	48,0 (5,26±0,06^)	16,7 (4,15±0,08)
Proteus	18,75*(1,19±0,1*^)	33,0 (2,4±0,02^)	10,0 (0,28±0,07)
Candida	13,75 (3,89±0,13*^)	16,0 (4,33±0,17^)	10,0 (3,19±0,18)

Примітки: відмінності між показниками I та II групи достовірні: * – $p < 0,05$; відмінності між показниками I, II груп та контрольною групою достовірні: ^ – $p < 0,05$.

Як видно з результатів мікробіологічного дослідження вмісту товстої кишки, у всіх хворих на ХП відзначалося зниження анаеробної флори (зокрема, біфідобактерій нижче ніж 10^7 та лактобактерій нижче ніж 10^6) порівняно з контрольною групою. У контрольної групи також відмічалось незначне зниження рівня біфідобактерій та лактобактерій (на 1-2 показники). Проте ці зміни не супроводжувалися появою умовно-патогенної флори, коагулазопозитивних стафілококів (у титрі більше 10^3) чи E.coli зі зміненими ферментативними властивостями.

При цьому, у хворих на ХП з атеросклерозом дисбіотичні порушення були більш виражені і супроводжувалися зменшенням рівня *Bifidobacterium* до $6,24 \pm 0,08$ lg КУО/г проти $7,32 \pm 0,11$ lg КУО/г у хворих на ХП без атеросклеротичних змін; *Lactobacillus* – до $5,19 \pm 0,1$ lg КУО/г проти $6,11 \pm 0,08$ lg КУО/г у хворих на ХП без атеросклеротичних змін; *Escherichia* – до $6,0 \pm 0,12$ lg КУО/г проти $7,23 \pm 0,12$ lg КУО/г у хворих на ХП без атеросклеротичних змін; *Enterococcus* – до $5,99 \pm 0,2$ lg КУО/г проти $7,22 \pm 0,06$ lg КУО/г у хворих на ХП без атеросклеротичних змін. Також у хворих II групи відзначалося підвищенням рівня

Enterobacter – до $3,25 \pm 0,13$ lg КУО/г проти $1,35 \pm 0,07$ lg КУО/г у хворих I групи;
 Citrobacter – до $2,33 \pm 0,04$ lg КУО/г проти $1,73 \pm 0,04$ lg КУО/г у хворих I групи;
 Staphylococcus – до $4,48 \pm 0,08$ lg КУО/г проти $3,99 \pm 0,05$ lg КУО/г у хворих I групи;
 Klebsiella – до $3,71 \pm 0,11$ lg КУО/г проти $1,84 \pm 0,02$ lg КУО/г у хворих I групи;
 Clostridium – до $5,26 \pm 0,06$ lg КУО/г проти $4,61 \pm 0,03$ lg КУО/г у хворих I групи;
 Proteus – до $2,4 \pm 0,02$ lg КУО/г проти $1,19 \pm 0,1$ lg КУО/г у хворих I групи; Candida – до $4,33 \pm 0,17$ lg КУО/г проти $3,89 \pm 0,13$ lg КУО/г у хворих I групи відповідно.

Вказані зміни підтверджують, що дисбіотичні порушення у досліджуваних нами пацієнтів, які виникають на фоні порушення моторики кишківника, синдрому мальдигестії та мальабсорбції у поєднанні з порушенням ліпідного обміну, супроводжуються більш вираженими порушеннями зовнішньосекреторної функції ПЗ згідно з результатами ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ.

Також, нами було встановлено більш виражений ступінь дисбіотичних порушень у хворих II групи (ХП в поєднанні з атеросклерозом) згідно з класифікацією за Куваєвою – Ладодо (1991) (рис. 4.6).

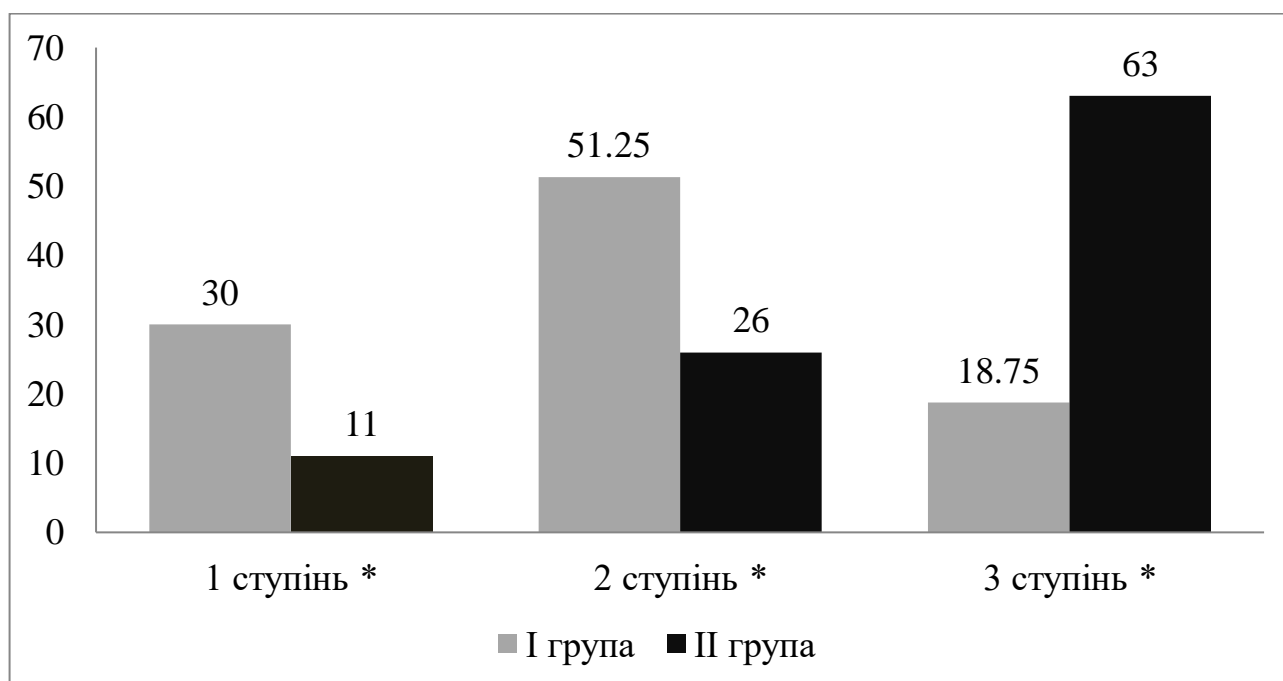


Рисунок 4.6 Розподіл хворих на ХП та атеросклероз за ступенями важкості дисбіозу кишечника (%)

Примітка: відмінності між показниками I та II групи достовірні: * – $p < 0,05$.

Як видно з наведених вище даних, у хворих I групи (ХП без атеросклерозу) здебільшого виявляли дисбіоз I та II ступенів (у 30,0% ($p=0,0014$) та 51,25% ($p=0,0006$) пацієнтів). Дисбіоз III ступеню відзначався у 18,75% обстежуваних. Натомість, у хворих II групи, у яких перебіг ХП поєднувався з атеросклерозом, нами було встановлено переважання дисбіозу II та III ступеню (26,0% та 63,0% ($p=0,00001$) пацієнтів). При цьому, I ступінь дисбіозу відзначався лише у 11,0% таких пацієнтів. Виявлені зміни вказують, що у всіх хворих на ХП має місце порушення складу мікрофлори кишечника. Проте, у випадку поєднання ХП з атеросклерозом, ці зміни є більш вираженими та складними, що неодмінно слід враховувати при проведенні комплексної терапії даних пацієнтів.

4.5 Дослідження психоемоційних та когнітивних порушень у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз

Провівши анкетування за допомогою скринінг-тесту AUDIT, нами було встановлено надмірне вживання алкоголю, як одного з основних факторів ризику ХП, у лівової частки досліджуваних нами пацієнтів (рис.4.7).

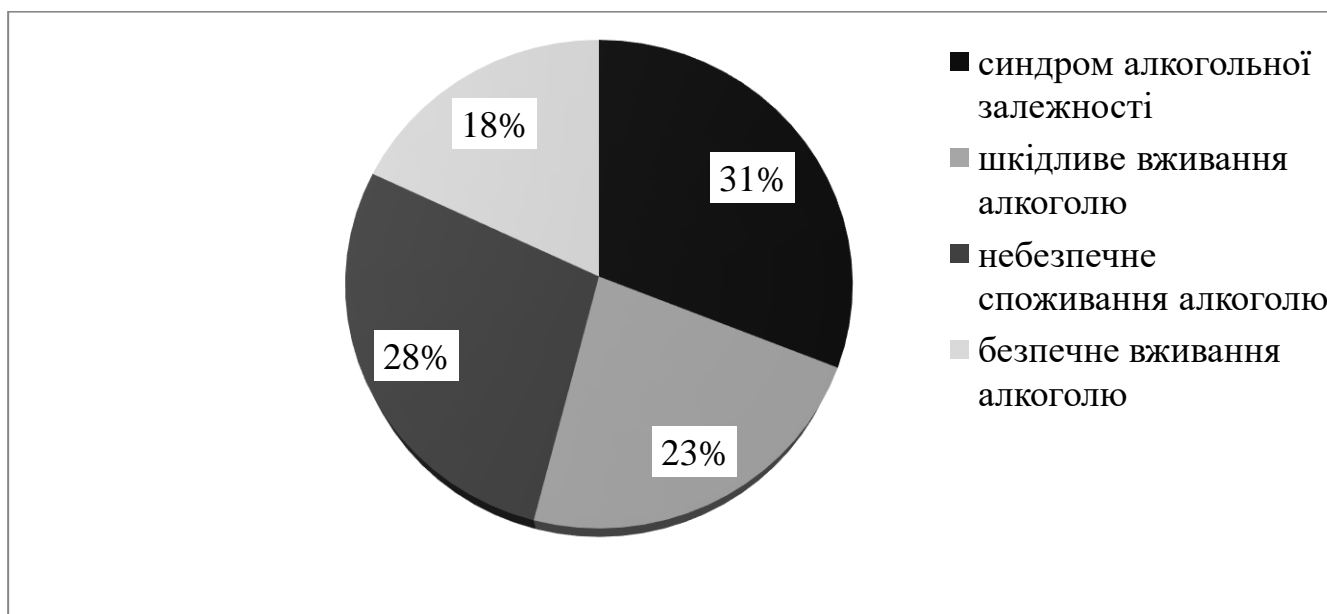


Рисунок 4.7 Результати анкетування хворих на ХП за шкалою AUDIT

Зокрема, у 57 пацієнтів відмічався синдром алкогольної залежності (20 та більше балів за шкалою AUDIT), у 41 пацієнтів – шкідливе вживання алкоголю

(16-19 балів), у 50 пацієнтів – небезпечне споживання алкоголю (8-15 балів) та у 32 пацієнтів – безпечне вживання алкоголю (1-7 балів).

Для оцінки когнітивних порушень у досліджуваних пацієнтів, нами було проведено аналіз результатів психометричних методів дослідження, які включали шкалу оцінки психічного статусу (MMSE) та Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA - Montreal Cognitive Assessment) (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Результати анкетування хворих на ХП за шкалою MMSE та MoCA, n (%)

Показники	I група (n=80)	II група (n=100)
<i>Шкала оцінки психічного статусу MMSE</i>		
Норма (28-30 балів)	50 (62,5%)*	30 (30,0%)
Легкий когнітивний розлад (24-27 балів)	22 (27,5%)	37 (37,0%)
Деменція легкого ступеня (20-23 балів)	7 (8,75%)	19 (19,0%)*
Деменція помірного ступеня (11-19 балів)	1 (1,25%)	13 (13,0%)*
Важка деменція (0-10 балів)	0 (0%)	1 (1,0%)
<i>Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій</i>		
Норма (26-30 балів)	73 (91,25%)*	65 (65,0%)
Порушення когнітивного статусу (0-26 балів)	7 (8,75%)	35 (35,0%)*

Примітка: * – $p < 0,05$ - статистично достовірна різниця між показниками у хворих I та II груп.

Загалом, порушення когнітивного статусу відзначалося достовірно частіше у хворих на ХП у поєднанні з атеросклерозом (70,0%) в порівнянні з хворими на ХП без атеросклеротичних змін (37,5%). Зокрема, легкий когнітивний розлад відзначався у 37,0% проти 27,5%; деменція легкого ступеня – у 19,0% проти 8,75% ($p < 0,05$); деменція помірного ступеня у 13,0% проти 1,25% ($p < 0,05$); важка деменція – у 1,0% та не відзначалася у I групі хворих відповідно. Згідно з результатами MoCA, порушення когнітивного статусу також достовірно частіше відзначалося у хворих на ХП та атеросклероз (у 35,0% випадків проти 8,75%).

З метою вивчення психоемоційного стану досліджуваних пацієнтів, нами було проведено анкетування за шкалою HADS (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Результати анкетування за шкалою HADS у хворих на ХП та атеросклероз

Показник	I група (n=80), n (%)	II група (n=100), n (%)
Субклінічні прояви тривоги	48 (60,0%)*	35 (35,0%)
Клінічні прояви тривоги	20 (25,0%)	61 (61,0%)*
Субклінічні прояви депресії	32 (40,0%)	63 (63,0%)*
Клінічні прояви депресії	12 (15,0%)	28 (28,0%)*

Примітка: * – $p < 0,05$ - статистично достовірна різниця між показниками у хворих I та II груп.

Аналізуючи наведені в таблиці дані, нами було встановлено наявність субклінічних чи клінічних проявів тривоги у більшості досліджуваних пацієнтів (85,0% пацієнтів I групи та 96,0% пацієнтів II групи відповідно). При цьому у пацієнтів I групи переважали субклінічні прояви тривоги (60,0%), а у пацієнтів II групи – клінічні прояви тривоги (61,0%). Субклінічні чи клінічні прояви депресії відзначалися достовірно частіше у хворих II групи (91,0%) в порівнянні з I групою (55,0%). При цьому, в обох досліджуваних групах переважали субклінічні прояви депресії (у 40,0% I групи та 63,0% II групи відповідно).

Нами було оцінено вплив дисбіозу товстої кишки на формування когнітивних розладів у хворих на ХП та атеросклероз. При цьому, було встановлено сильний кореляційний зв'язок між ступенем дисбіотичних порушень згідно з класифікацією за Куваєвою – Ладодо та ступенем когнітивних порушень за шкалою MMSE ($r=0,734$; $p < 0,05$), а також кореляційний зв'язок середньої сили між ступенем дисбіотичних порушень згідно з класифікацією за Куваєвою – Ладодо та ступенем когнітивних порушень за шкалою MoCA ($r=0,539$; $p < 0,05$) (табл. 4.16). Виявлена взаємозалежність підтверджує важливий вплив порушень мікрофлори товстої кишки на формування когнітивних розладів у хворих на ХП та атеросклероз. Також було встановлено вплив дисбіозу товстої кишки на

формування психоемоційних порушень у хворих на ХП та атеросклероз. При цьому, паралельно зі зростанням важкості дисбіотичних порушень (згідно з класифікацією за Куваєвою – Ладодо), виявлено підвищення рівня тривоги за шкалою HADS ($r=0,655$; $p<0,05$) та рівня депресії за шкалою HADS ($r=0,571$; $p<0,05$) (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Кореляційна залежність між ступенем дисбіозу, когнітивними та психоемоційними порушеннями у хворих на ХП та атеросклероз

Показник	Ступінь дисбіозу	
	r	P
Шкала MMSE	0,734	0,0014
Шкала MoCA	0,539	0,00001
Шкала HADS (ступінь тривоги)	0,655	0,0002
Шкала HADS (ступінь депресії)	0,571	0,0013

Така кореляційна залежність підтверджує вплив мікрофлори товстої кишки на формування психоемоційного здоров'я у хворих на ХП та атеросклероз і важливість корекції дисбіотичних порушень при лікуванні цих пацієнтів.

З метою виявлення критичних (субклінічних та патологічних) відхилень емоційного стану досліджуваних нами пацієнтів, нами було проведено анкетування за методикою «Скринінг емоційного стану» (СЕС). При цьому визначали гіпоманіакальні та соматоформні порушення, депресивні та тривожні стани, а також схильність до зловживання психоактивними речовинами (рис. 4.8).

Як видно з наведених нижче даних, порушення емоційного стану на «пограничному» (критичний показник емоційного стану) рівні відзначалося частіше у хворих на ХП без атеросклеротичних порушень. А саме: гіпоманіакальні відхилення – у 39 (48,75%) пацієнтів I групи проти 18 (18,0%) пацієнтів II групи ($p=0,00001$); соматоформні відхилення – у 14 (17,5%) хворих I групи проти 17 (17,0%) хворих II групи; депресивні розлади – у 12 (15,0%) проти 9 (9,0%); тривожні розлади – у 15 (18,75%) проти 6 (6,0%) ($p=0,007$) відповідно.

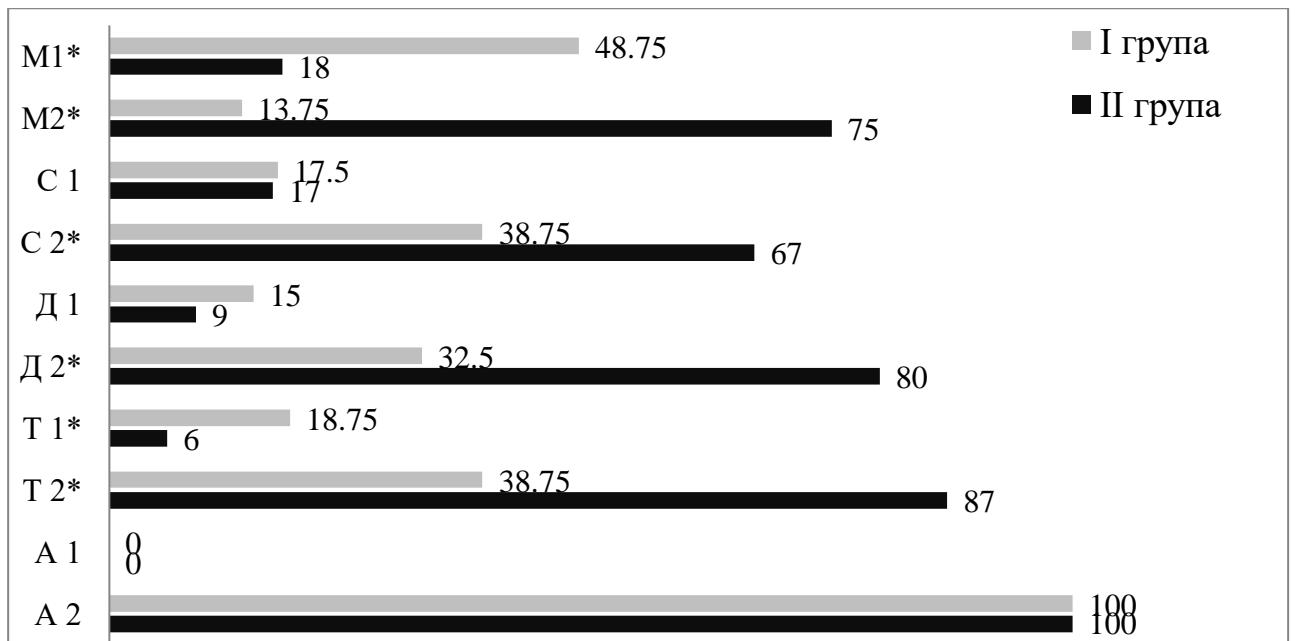


Рисунок 4.8 Результати анкетування за методикою СЕС у хворих на ХП (%)

Примітки: 1 – критичний показник емоційного стану; 2 – доклінічні та клінічні зрушення емоційного стану.

Проте, згідно з результатами даного скринінгу, зрушення емоційного стану на доклінічному чи клінічному рівні суттєво частіше відзначалися у хворих з поєднаним перебігом ХП та атеросклерозу. Зокрема, гіпоманіакальні відхилення відзначалися у 11 (13,75%) пацієнтів I групи проти 75 (75,0%) пацієнтів II групи ($p=0,00001$); соматоформні розлади – у 31 (38,75%) хворого I групи проти 67 (67,0%) хворих II групи ($p=0,00002$); депресивні розлади – у 26 (32,5%) проти 80 (80,0%) ($p=0,00001$); тривожні розлади – у 31 (38,75%) проти 87 (87,0%) ($p=0,00001$) відповідно. При цьому, схильність до зловживання психоактивними речовинами на доклінічному чи клінічному рівні відмічалася у всіх пацієнтів обох досліджуваних нами груп.

Підсумовуючи наведені вище результати опитувальників та анкет, наявність психоемоційних та когнітивних порушень відзначалися у всіх хворих на ХП. Проте, було встановлено, що у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом, дані порушення відзначалися частіше та мали більш виражені прояви порівняно з хворими на ХП без атеросклерозу. Також було встановлено залежність між

важкістю когнітивних/психоемоційних порушень та ступенем дисбіозу у хворих на ХП.

Отже, проведені дослідження хворих на ХП та атеросклероз дозволили встановити, що:

- рівень греліну у сироватці крові хворих є підвищеним та суттєво залежить від наявності порушень ліпідного профілю у хворих на ХП (грелін – ЗХС ($r=0,8228$; $p=0,001$); грелін – ЛПНЩ ($r=0,8203$; $p=0,001$); грелін – ТГ ($r=0,5657$; $p=0,0001$); грелін – ЛПДНЩ ($r=0,5657$; $p=0,0001$); грелін – КА ($r=0,5957$; $p=0,0001$)). При цьому, вагому роль у формуванні рівня греліну згідно з проведеним мультифакторним регресійним аналізом відіграють ТГ ($B=26,49$; $p<0,01$), ЗХС ($B=-16,43$; $p=0,004$) та ЛПНЩ ($B=13,34$; $p=0,01$);

- від’ємна кореляційна залежність між змінами показників ^{13}C -ЗТДТ, ^{13}C -АДТ та змінами рівня сироваткового греліну у I групі на рівні $r=-0,6747$ ($p=0,0001$) при аналізі ^{13}C -ЗТДТ на 360 хв. дослідження та $r=-0,3941$ ($p=0,0001$) при аналізі ^{13}C -АДТ в кінці дослідження; та II групі – $r=-0,6908$ ($p=0,0001$) та $r=-0,3225$ ($p=0,001$), а також показники регресійного аналізу (ступінь ЗСН ПЗ за результатами ^{13}C -ЗТДТ (зокрема, сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження ($B=-15,65$; $p<0,01$), максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження ($B=-9,99$; $p<0,01$)) та ^{13}C -АДТ (максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження ($B=-8,72$; $p<0,01$))) відповідно, вказує на можливий інгібуючий вплив греліну на зовнішньосекреторну функцію ПЗ при ХП;

- у всіх досліджуваних хворих на ХП було встановлено порушення функції ендотелію, що проявлялося зниженням ЕЗВД до $7,9\pm 0,8\%$ у хворих II групи та до $10,0\pm 0,6\%$ у хворих I групи;

- за результатами УЗД брахіоцефальних судин у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом було встановлено виражений дефіцит середніх швидкостей кровотоку по сонних та вертебральних артеріях, що вказує на серйозні системні гемодинамічні порушення у таких пацієнтів;

- рівень каллістатину у хворих I групи склав $33,268\pm 2,89$ нг/мл, а у хворих II групи – $14,652\pm 3,92$ нг/мл, що підтверджує його захисну роль у хворих на ХП як

інгібітора калікреїн-кінінової системи та виснаження його резервів у хворих при поєднанні ХП з атеросклерозом. При цьому, встановлено вагому роль на рівень каллістатину, у хворих на ХП та атеросклероз, показників ліпідограми (рівень ЗХС (B=-22,34; p<0,01), ЛПНЩ (B=-20,47; p<0,01), ТГ (B=-4,44; p<0,01)), показників ¹³C-ЗТДТ (максимальної концентрації ¹³CO₂ між 150 та 210 хв. дослідження (B=2,19; p=0,0001) та сумарної концентрації ¹³CO₂ на 360 хв. дослідження (B=1,39; p<0,01));

- у хворих на ХП та атеросклероз спостерігаються дисбіотичні зміни переважно III та II ступенів (26,0% та 63,0% пацієнтів), які супроводжуються порушеннями психоемоційного та когнітивного статусу у цих пацієнтів (ступінь дисбіозу – шкала MMSE (r=0,734; p<0,05); ступінь дисбіозу – шкала MoCA (r=0,539; p<0,05); ступінь дисбіозу – шкала тривоги HADS ((r=0,655; p<0,05); ступінь дисбіозу – шкала депресії HADS (r=0,571; p<0,05)).

Матеріали розділу висвітлені у таких статтях:

1. Sirchak, E. S., Opalenyk, S. M., & Kurchak, N. Y. (2018). Kallistatin level in patients with combination of chronic pancreatitis and atherosclerosis. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 1), 315-318.
2. Сірчак, Є. С., Русин, В. І., & Опаленик, С. М. (2018). Сучасні підходи до діагностики дисциркуляторної енцефалопатії у хворих на хронічний панкреатит. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина*, 58(2), 125-129.
3. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2019). Дослідження рівня греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. *Український журнал медицини, біології та спорту*, (4, № 5), 192-196.
4. Sirchak, Y. S., Opalenyk, S. M., Petrichko, O. I., & Bedey, N. V. (2019). Effect of kallistatin and ghrelin on the formation of endothelial dysfunction in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis. *Wiadomosci Lekarskie*, 72, 2085-2088.

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗ

Всім обстеженим хворим I та II групи була проведена диференційована терапія на фоні БЛ, яка відрізнялася методом корекції порушень ліпідного обміну. Під впливом проведеної комплексної терапії, у хворих обох груп вдалося суттєво знизити частоту та характер прояву клінічних симптомів. Зокрема, вдалося ліквідувати чи значно зменшити прояви больового синдрому у більшості хворих (рис. 5.1).

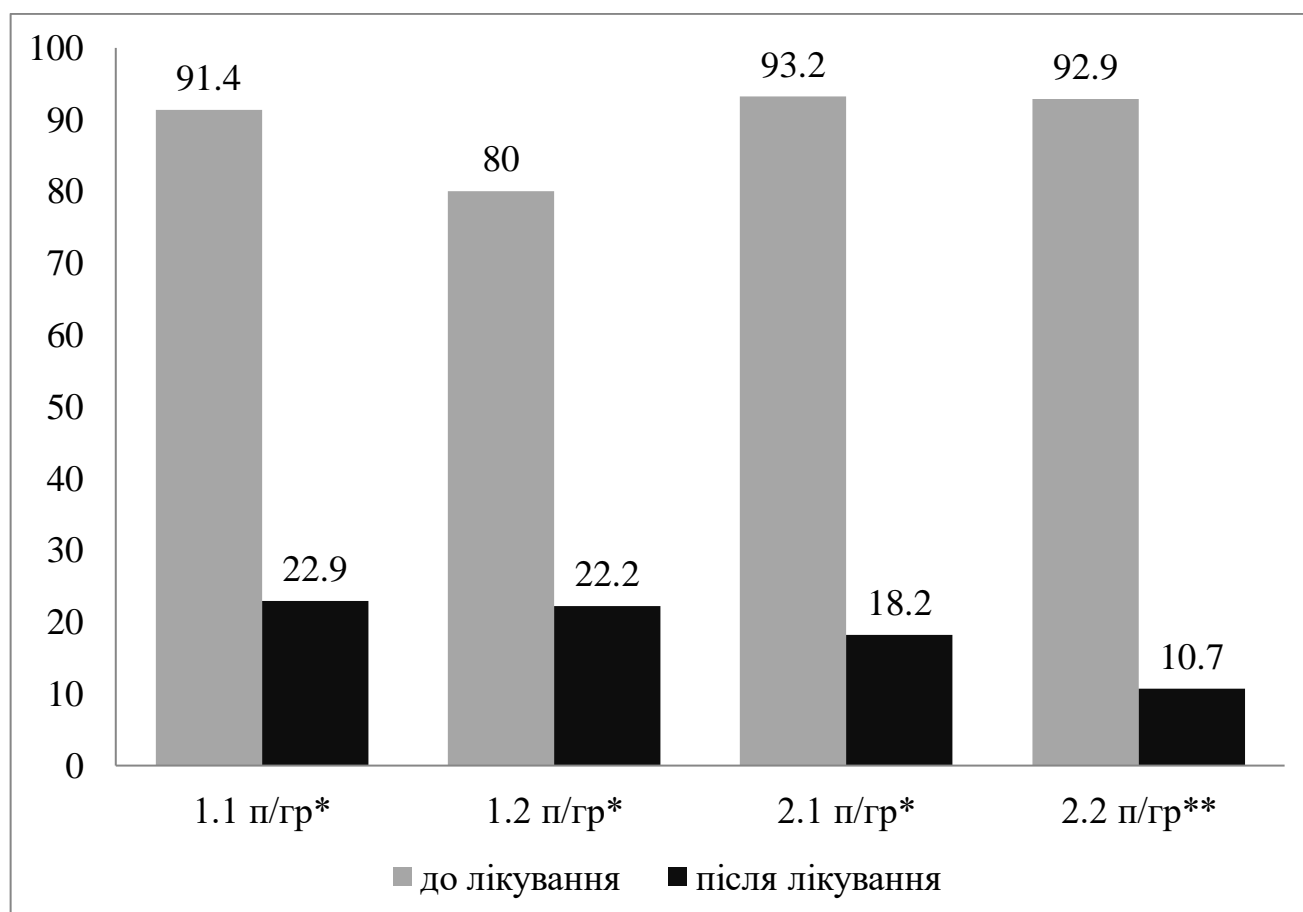


Рисунок 5.1 Динаміка больового синдрому у обстежених хворих I та II груп на фоні проведеного лікування (%)

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Статистично достовірне зменшення проявів больового синдрому ($p < 0,05$) відзначалося у всіх підгрупах пацієнтів за рахунок зниження його інтенсивності, тривалості та частоти виникнення. Проте, найкраща позитивна динаміка відзначалася у 2.2 підгрупі, у якій біль зменшився з 92,9% до 10,7% ($p < 0,01$) відповідно.

Таблиця 5.1

Динаміка диспепсичного синдрому у хворих I та II груп
на фоні проведеного лікування, %

Прояви диспепсичного синдрому	I група (n=80)				II група (n=100)			
	1.1 п/гр (n=35)		1.2 п/гр (n=45)		2.1 п/гр (n=44)		2.2 п/гр (n=56)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нудота (%)	68,8	22,9*	77,1	22,2*	81,8	27,3*	73,2	14,3*
Блювання (%)	54,3	14,3*	46,7	13,3*	72,7	18,2*	48,2	5,4**
Метеоризм (%)	57,1	28,6*	42,2	20,0*	77,3	25,0*	50,0	10,7*

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

До лікування прояви диспепсичного синдрому у вигляді нудоти, блювання та метеоризму, відзначалися в обох досліджуваних групах пацієнтів. Після проведеного лікування, у всіх групах відзначалося істотне, статистично достовірне зниження проявів диспепсичного синдрому (табл. 5.1).

До проведеного лікування прояви ЗСН ПЗ достовірно частіше відзначалися серед хворих, у яких ХП поєднувався з атеросклерозом. Проведення комплексної терапії, направленої на основні патогенетичні ланки розвитку ХП та атеросклерозу, в результаті призвело до кращого терапевтичного ефекту у таких пацієнтів (рис. 5.2, 5.3, 5.4).

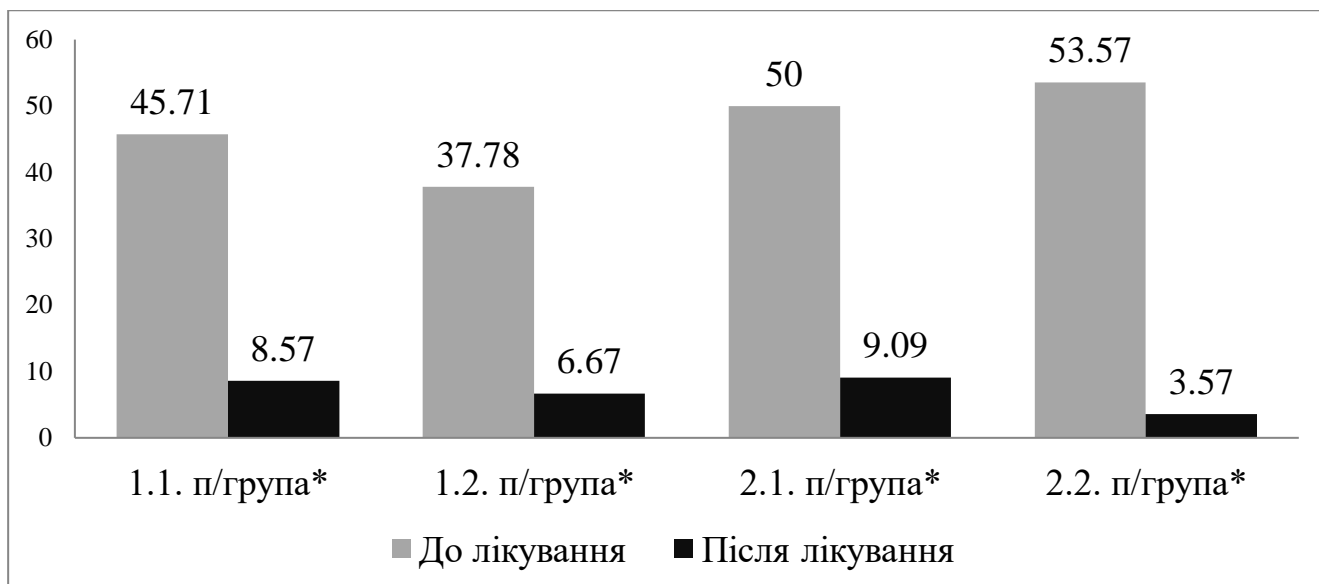


Рисунок 5.2 Динаміка проявів ЗСН ПЗ (проносів) у обстежених хворих I та II груп до та після проведеного лікування (%)

Примітка: * - різниця між показниками до та після лікування достовірна ($p < 0,05$).

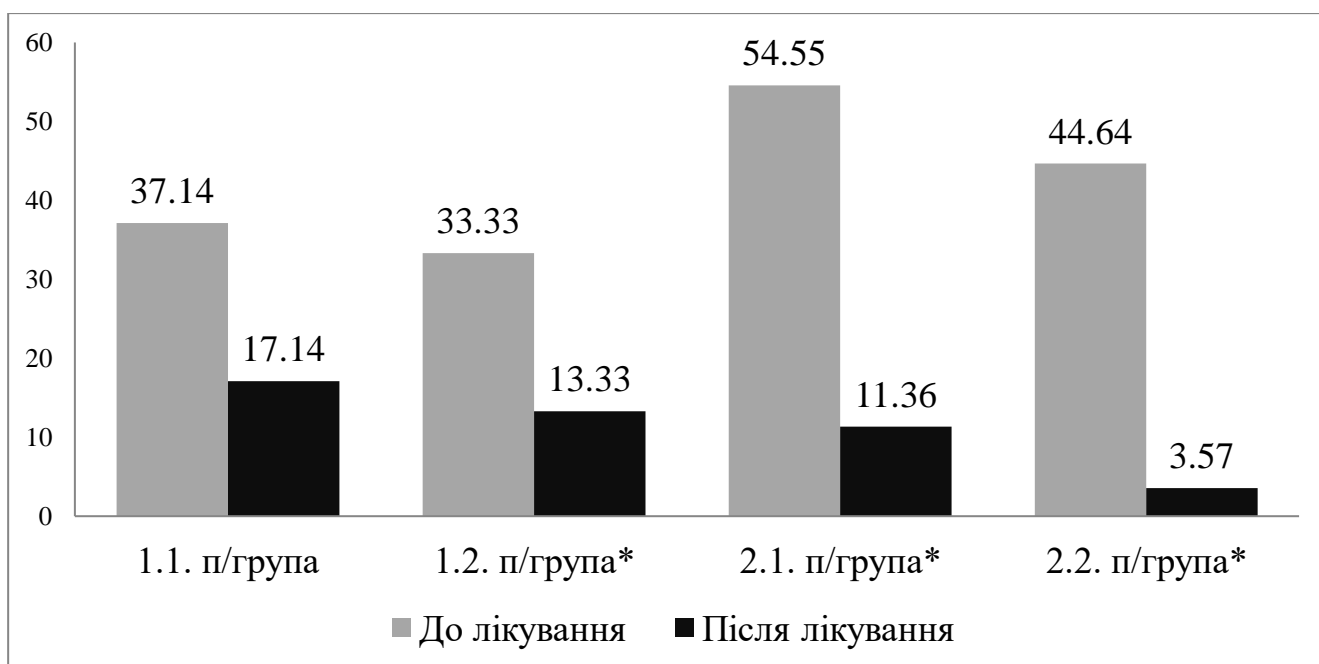


Рисунок 5.3 Динаміка проявів ЗСН ПЗ (поліфекалії) у обстежених хворих I та II груп до та після проведеного лікування (%)

Примітка: * - різниця між показниками до та після лікування достовірна ($p < 0,05$).

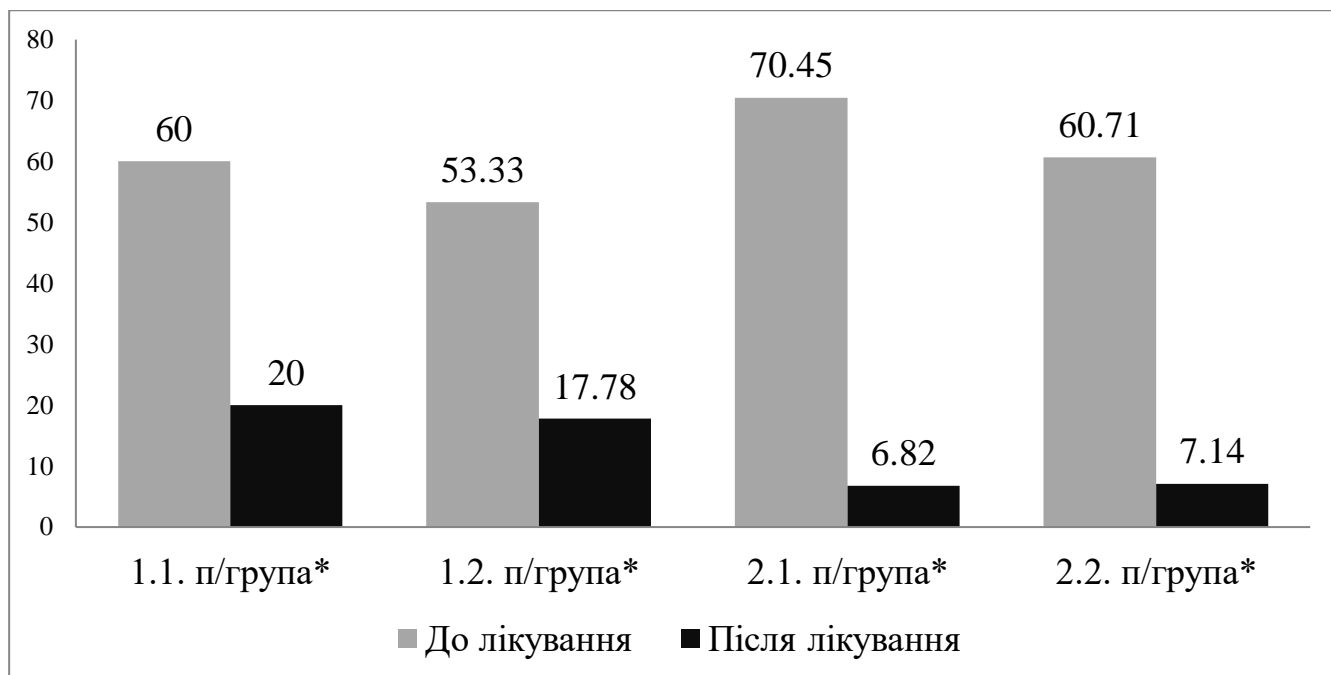


Рисунок 5.4 Динаміка проявів ЗСН ПЗ (стеатореї) у обстежених хворих I та II груп до та після проведеного лікування (%)

Примітка: * - різниця між показниками до та після лікування достовірною ($p < 0,05$).

Зокрема, найкращий клінічний ефект спостерігався у хворих 2.2 групи (достовірне зменшення частоти проносів з 53,57% до 3,57%, $p < 0,05$; поліфекалії – з 44,64% до 3,57%, $p < 0,05$; стеатореї – з 60,71% до 7,14%, $p < 0,05$ відповідно), які додатково отримували нутрицевтик та препарат мелатоніну. Тоді як у хворих 1.1 групи, які отримували виключно БЛ, частота проносів зменшилася з 45,71% до 8,57% ($p < 0,05$); поліфекалії лише – з 37,14% до 17,14%; стеатореї – лише з 60,0% до 20,0% ($p < 0,05$). Така сама динаміка спостерігалася і у хворих 1.2 групи (частота проносів зменшилася з 37,78% до 6,67%, $p < 0,05$; поліфекалії – з 33,33% до 13,33%, $p < 0,05$; стеатореї – з 53,33% до 17,78%, $p < 0,05$). У хворих 2.1 групи, які отримували БЛ, істотно зменшилася частота стеатореї (з 70,45% до 6,82% ($p < 0,05$)). При цьому, частота виникнення проносів та поліфекалії не відрізнялася від такої у 1.1 та 1.2 груп пацієнтів після лікування та зменшилася з 50,0 % до 9,09% для симптому проносу та з 54,55% до 11,36% для симптому поліфекалії відповідно.

Прояви астеновегетативного синдрому до лікування відзначалися в обох досліджуваних нами групах з однаковою частотою. Призначення базового комплексного лікування супроводжувалося зменшенням частоти виникнення швидкої втомлюваності, слабкості, порушень сну у всіх пацієнтів. При цьому, на фоні проведеного лікування, у хворих I групи частота виникнення швидкої втомлюваності знизилася з 78,8% до 18,75%; загальної слабкості – з 95,0% до 21,25%; порушення сну – з 48,8% до 12,5%, відповідно. У хворих II групи показник швидкої втомлюваності знизився з 80,0% до 18,0%; загальної слабкості – з 94,0% до 22,0%; порушення сну – з 49,0% до 11,0% ($p < 0,05$).

Такий клінічний симптом, як головний біль, частіше спостерігався у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом. Призначення до комплексної терапії нутрицевтика «АрмоЛІПІД» та препарату мелатоніну супроводжувалося статистично достовірним зниженням частоти виникнення головного болю у цих пацієнтів (з 75,0% до 7,14%) (рис. 5.4).

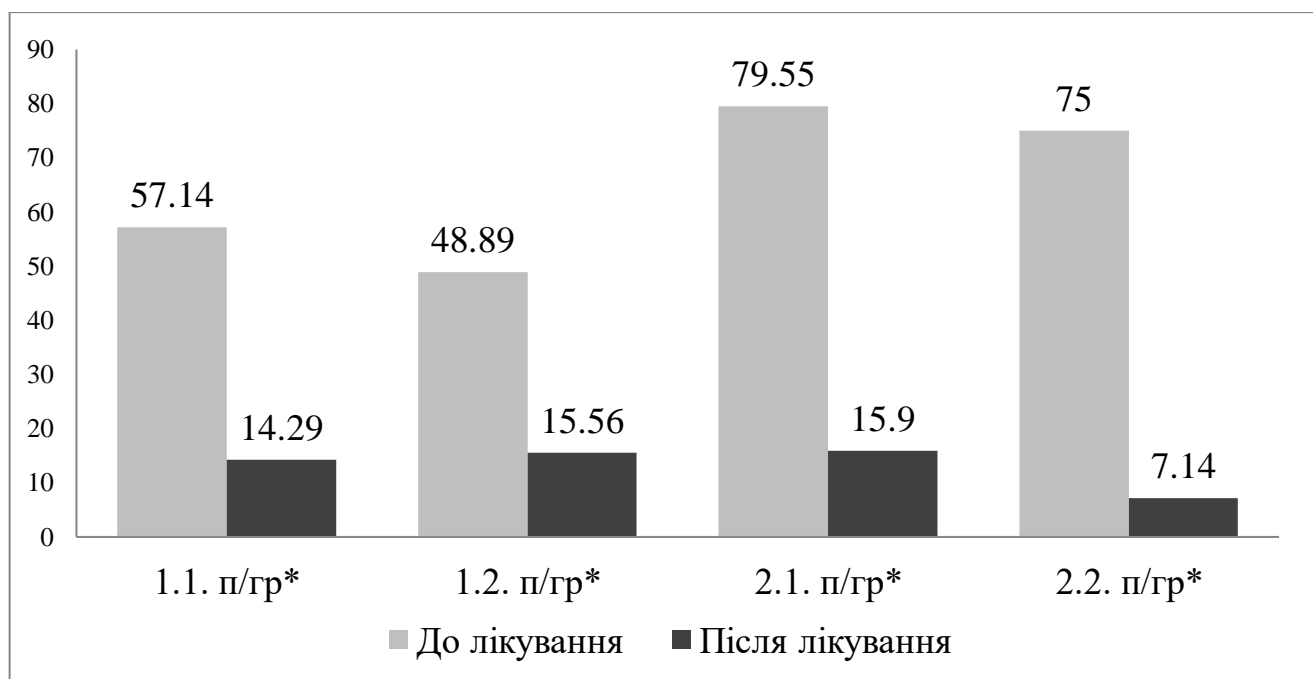


Рисунок 5.4 Динаміка прояву астеновегетативного синдрому (головного болю) у обстежених хворих I та II груп до та після лікування (%)

Примітка: * - різниця між показниками до та після лікування достовірною ($p < 0,05$).

При цьому, частота виникнення головного болю у хворих 1.1 підгрупи знизилася з 57,14% до 14,29%; у хворих 1.2 підгрупи – з 48,89% до 15,56%; у хворих 2.1 підгрупи – з 79,55 до 15,9% відповідно ($p < 0,05$).

Проведене диференційоване лікування хворих на ХП та атеросклероз також позитивно вплинуло на лабораторні показники крові у цих пацієнтів (табл. 5.2).

До проведеного лікування у всіх досліджуваних нами хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом спостерігалось підвищення цитолітичних ферментів, які нормалізувались після проведення комплексного лікування. Зокрема, у хворих 2.1 п/групи рівень АСТ знизився до $30,13 \pm 5,26$ ОД/л ($p < 0,05$), АЛТ – до $22,7 \pm 3,93$ ОД/л, співвідношення АСТ/АЛТ – до $1,4 \pm 0,28$. У хворих 2.2 п/групи, які додатково отримували нутрицевтик та препарат мелатоніну, рівень АСТ знизився до $28,77 \pm 3,76$ ОД/л, АЛТ – до $21,55 \pm 3,43$ ОД/л, співвідношення АСТ/АЛТ – до $1,41 \pm 0,3$ відповідно. Також до проведеного лікування спостерігалось достовірне підвищення рівня ГГТ у хворих II групи, яке мало тенденцію до зниження після лікування у пацієнтів 2.1 п/групи (до $28,04 \pm 3,56$ ОД/л) та 2.2 п/групи (до $29,29 \pm 3,55$ ОД/л).

Призначене лікування також сприяло зниженню рівня α -амілази ($p < 0,05$), тенденції до зниження рівня глюкози натще та підвищення рівня інсуліну у всіх досліджуваних нами групах.

Таблиця 5.2

Динаміка лабораторних показників крові у обстежених хворих I та II груп на фоні проведеної терапії, $M \pm m$

Показник	Обстежені хворі I групи			Обстежені хворі II групи		
	До лікування в групі (n=80)	Після лікування		До лікування в групі (n=100)	Після лікування	
		1.1 п/гр (n=35)	1.2 п/гр (n=45)		2.1 п/гр (n=44)	2.2 п/гр (n=56)
АСТ, ОД/л	$48,49 \pm 9,4$	$30,81 \pm 5,17$	$27,29 \pm 3,49^*$	$62,07 \pm 16,1$	$30,13 \pm 5,26^\wedge$	$28,77 \pm 3,76$

АЛТ, ОД/л	24,7±5,57	24,08±3,34	21,63±3,58	30,98±8,97	22,7±3,93	21,55±3,43
АСТ/ АЛТ	2,0±0,24	1,3±0,2*	1,28±0,17*	2,03±0,18	1,4±0,28	1,41±0,3
ГГТ, МОД/л	68,56±8,55	28,22±3,65*	28,39±4,23*	79,13±19,6	28,04±3,56^	29,29±3,55^
α- амілаза Од/л	135,3±4,6	63,32±15,4*	73,3±20,12*	164,9±3,7	71,39±18,3^	72,45±19,6^
Глюко- за ммоль/л	5,2±0,8	4,75±0,6	4,84±0,84	5,5±0,6	4,9±0,55	4,87±0,64
Інсулін, mIU/l	14,3±0,4	15,7±0,5	16,2±0,4	12,5±0,3	15,9±0,6	17,3±0,5

Примітки: * – між показниками до та після лікування у хворих I групи виявлена статистично достовірна різниця – $p < 0,05$; ^ – між показниками до та після лікування у хворих II групи виявлена статистично достовірна різниця.

Після проведеного лікування у всіх пацієнтів 2.1 п/групи, які приймали БЛ, відзначалася тенденція до зниження показників ліпідограми. Такі зміни, на нашу думку, підтверджують гіпохолестеринемічний вплив статинотерапії та УДХК (за рахунок пригнічення всмоктування холестерину в кишківнику та його синтезу в печінці).

Рівень ТГ у вказаних пацієнтів знизився до $2,72 \pm 0,39$ ммоль/л, ЗХ – до $6,97 \pm 0,54$ ммоль/л, ЛПНЩ – до $5,38 \pm 0,58$ ммоль/л, ЛПДНЩ – до $0,56 \pm 0,08$ ммоль/л, КА – до $5,84 \pm 0,81$, ЛПВЩ – підвищився до $1,03 \pm 0,09$ ммоль/л відповідно. Проте, слід зазначити, що максимальна та статистично достовірна тенденція до нормалізації показників ліпідограми відзначалася у хворих 2.2. п/групи, які до складу комплексної терапії додатково отримували нутрицевтик

«АрмоЛППД» та препарат мелатоніну. У цих пацієнтів рівень ТГ знизився до $2,0 \pm 0,14$ ммоль/л, ЗХ – до $5,03 \pm 0,71$ ммоль/л, ЛПНЩ – до $4,86 \pm 0,71$ ммоль/л, ЛПДНЩ – до $0,54 \pm 0,13$ ммоль/л, КА – до $4,34 \pm 0,98$, ЛПВЩ – підвищився до $1,24 \pm 0,12$ ммоль/л відповідно (табл. 5.3). Отже, наше дослідження дає можливість стверджувати, що призначення нутрицевтика «АрмоЛППД», за рахунок гіпохолестеринемічних компонентів (червоного рису (*Oryza sativa*), отриманого шляхом ферментації зі штамом *Monascus purpureus* (еквівалентно монаколіну 3,0 мг), полікосанолів, отриманих з воскового матриксу тростини цукрової (*Saccharum officinarum*)) та антиоксидантних компонентів (КоQ10 та астаксантину) у поєднанні з препаратом мелатоніну, сприяє нормалізації показників ліпідограми у комплексній терапії хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом.

Таблиця 5.3

Динаміка показників ліпідограми у сироватці крові обстежених хворих II групи на фоні проведеної терапії, $M \pm m$

Показник	Обстежені хворі на ХП та атеросклероз		
	До лікування в групі (n=100)	Після лікування	
		2.1 п/група (n=44)	2.2 п/група (n=56)
ТГ(ммоль/л)	$3,46 \pm 0,75$	$2,72 \pm 0,39$	$2,0 \pm 0,14^*$
ЗХС (ммоль/л)	$7,39 \pm 0,83$	$6,97 \pm 0,54$	$5,03 \pm 0,71^*$
ЛПНЩ (ммоль/л)	$5,78 \pm 0,82$	$5,38 \pm 0,58$	$4,86 \pm 0,71$
ЛПДНЩ (ммоль/л)	$0,7 \pm 0,15$	$0,56 \pm 0,08$	$0,54 \pm 0,13$
ЛПВЩ (ммоль/л)	$0,89 \pm 0,08$	$1,03 \pm 0,09$	$1,24 \pm 0,12^*$
КА	$7,47 \pm 1,3$	$5,84 \pm 0,81$	$4,34 \pm 0,98^*$

Примітка: * – різниця між показниками до та після лікування достовірна ($p < 0,05$).

Для оцінки ефективності проведеного комплексного лікування хворих на ХП та атеросклероз, нами було проведено повторне УЗД ПЗ досліджуваних пацієнтів (табл. 5.4).

Як видно із наведених у таблиці даних, відзначалося достовірне зменшення розмірів ПЗ у всіх пацієнтів I групи порівняно з вихідними величинами до лікування. У хворих II групи також відзначалася тенденція до зниження розмірів ПЗ, а у 2.2 п/групі показники були найкращими та статистично достовірно відрізнялися від таких у контрольній групі та склали: розмір голівки ПЗ – $27,1 \pm 0,04$ мм; тіла ПЗ – $19,05 \pm 0,04$ мм; хвоста ПЗ – $24,32 \pm 0,05$ мм; Вірсунгової протоки – $2,8 \pm 0,04$ мм відповідно.

Таблиця 5.4

Динаміка показників УЗД ПЗ у обстежених хворих I та II груп на фоні проведеної терапії, $M \pm m$

Показник (мм)	Обстежені хворі I групи			Обстежені хворі II групи		
	До лікування в групі (n=80)	Після лікування		До лікування в групі (n=100)	Після лікування	
		1.1 п/гр (n=35)	1.2 п/гр (n=45)		2.1 п/гр (n=44)	2.2 п/гр (n=56)
Головка	$42,26 \pm 1,5$	$35,02 \pm 0,04^*$	$32,1 \pm 0,06^{*\wedge}$	$43,96 \pm 1,55$	$29,08 \pm 0,05^*$	$27,1 \pm 0,04^{*\wedge}$
Тіло	$32,84 \pm 2,16$	$25,06 \pm 0,06^*$	$24,04 \pm 0,05^{*\wedge}$	$36,35 \pm 2,07$	$21,16 \pm 0,04^*$	$19,05 \pm 0,04^{*\wedge}$
Хвіст	$34,8 \pm 1,29$	$29,13 \pm 0,05^*$	$27,03 \pm 0,04^{*\wedge}$	$39,58 \pm 1,26$	$27,11 \pm 0,03^*$	$24,32 \pm 0,05^{*\wedge}$
Вірсун- гова протока	$2,48 \pm 0,15$	$2,42 \pm 0,04^*$	$2,0 \pm 0,04^{*\wedge}$	$3,07 \pm 0,71$	$2,91 \pm 0,03^*$	$2,8 \pm 0,04^{*\wedge}$

Примітки: * – різниця між показниками до та після лікування достовірна ($p < 0,05$); \wedge – різниця між показниками у групах до та після лікування достовірна ($p < 0,05$).

Дослідження компонентного складу тіла після диференційованого лікування хворих вказало на покращення показників в обох досліджуваних групах. Зокрема, у хворих I групи відзначалося зростання жирової маси: у 1.1 п/групі до $21,8 \pm 4,42\%$; у 1.2 п/групі – до $19,85 \pm 5,26\%$.

Також відзначалося підвищення показника ІМТ: у 1.1 п/групі до $19,79 \pm 0,9$ кг/м²; у 1.2 п/групі – до $20,72 \pm 1,06$ кг/м² ($p < 0,05$). Між показниками м'язової, кісткової маси та вмісту рідини в організмі достовірної різниці виявлено не було. При цьому, у пацієнтів 2.1 п/групи спостерігалось зниження вмісту жиру в організмі та показника ІМТ.

Проте, у хворих 2.2 п/групи (з додаванням до БЛ нутрицевтика та препарату мелатоніну) ці зміни були більш виражені та знаходилися на рівні: $29,39 \pm 4,79\%$ жирової маси та $24,6 \pm 1,36$ кг/м² – ІМТ. У хворих 2.1 групи вміст жирової маси знизився до $30,23 \pm 3,45\%$; ІМТ – до $25,53 \pm 1,48$ кг/м² відповідно (рис. 5.5). Статистичної достовірності між м'язовою, кістковою масою та вмістом рідини в організмі до та після лікування у досліджуваних пацієнтів виявлено не було.

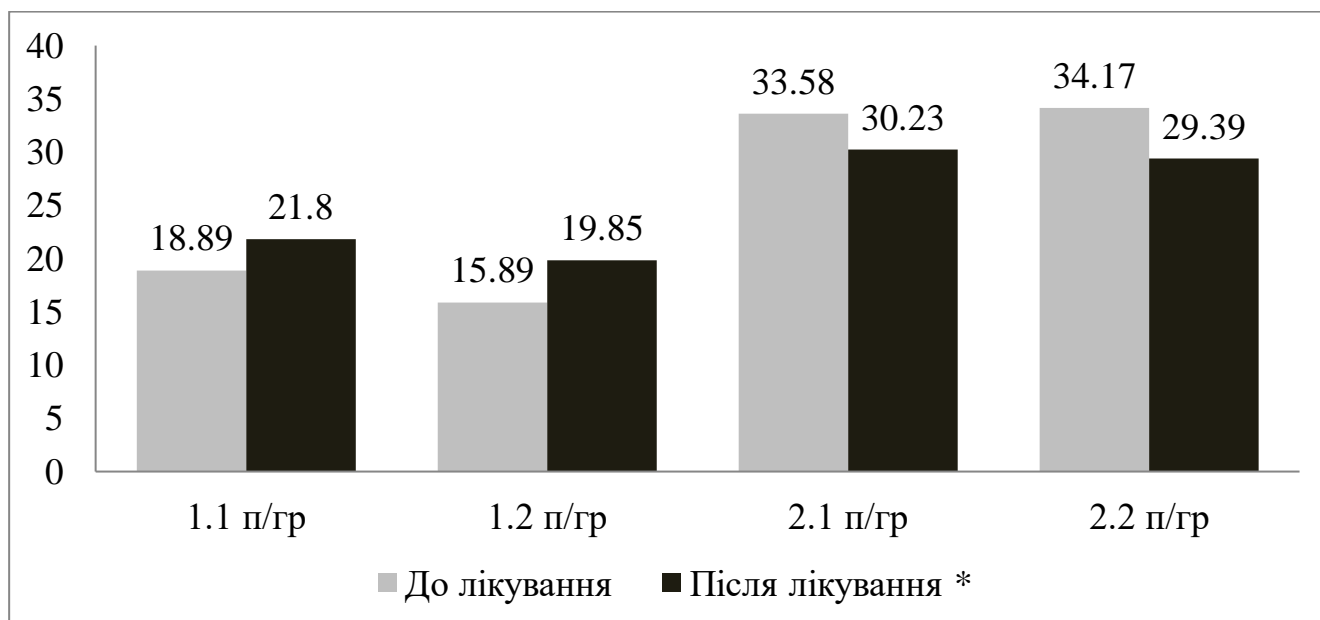


Рисунок 5.5 Динаміка показників біоімпедансного дослідження (вмісту жиру) у обстежених хворих I та II груп

Примітка: * – різниця між показниками до та після лікування достовірною ($p < 0,05$).

Для об'єктивної оцінки диференційованого лікування хворих на ХП та атеросклероз, нами було проаналізовано динаміку показників, які вказують на порушення екскреторної функції ПЗ (копрограма, ^{13}C -АДТ та ^{13}C -ЗТДТ).

Аналізуючи показники копрограми після проведеного лікування, нами було встановлено виражену позитивну динаміку у пацієнтів обох досліджуваних груп. Проте, враховуючи, що клінічні прояви стеатореї у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом були більш виражені, а показники копрограми після лікування мали кращу динаміку, можна стверджувати, що призначення високих доз ферментних препаратів (50000 ОД ліпази 3 рази на добу) на фоні комплексної диференційованої терапії з додаванням нутрицевтика та препарату мелатоніну є патогенетично обґрунтованим і призводить до зменшення стеатореї (рис. 5.6).

Зокрема, у хворих 1.1 п/групи частота стеатореї зменшилася з 91,42% до 34,29%; 1.2 п/групи – з 91,11% до 31,11%; 2.1 п/групи – з 90,91% до 25,0%; а 2.2 п/групи з 91,07% до 17,86% відповідно.

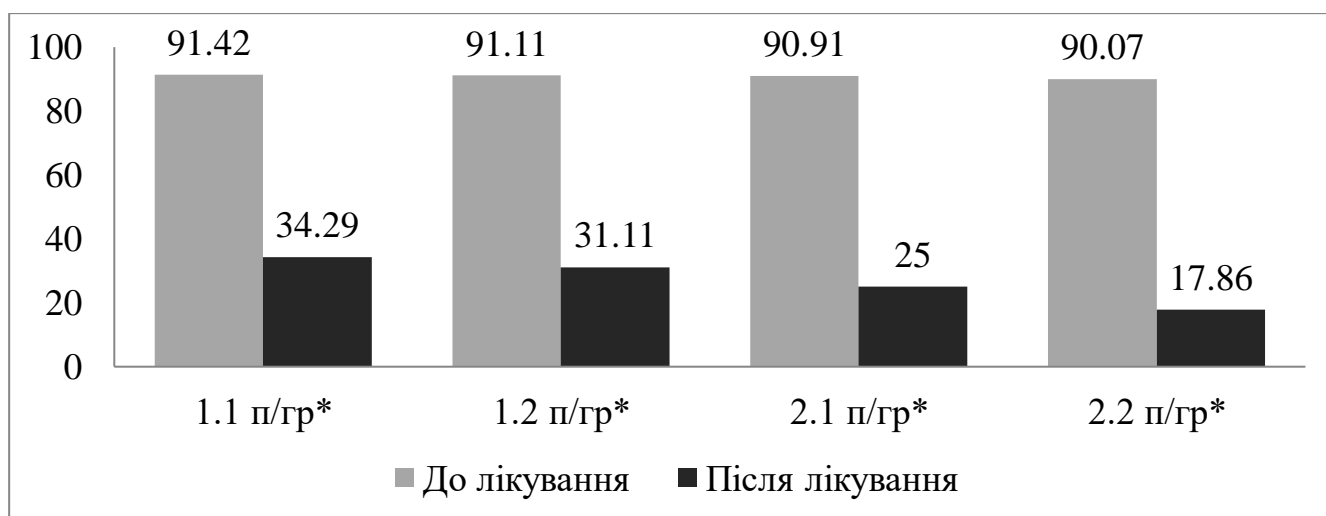


Рисунок 5.6 Динаміка показників копрограми (стеатореї) у обстежених хворих I та II груп на фоні проведеного лікування (%)

Примітка: * – різниця між показниками до та після лікування достовірна ($p < 0,05$).

Аналіз наявності креатореї після проведеного лікування також вказував на зменшення проявів ЗСН ПЗ у всіх пацієнтів, проте найбільш суттєве зниження відзначалося у хворих 2.2 п/групи (з 69,64 % до 12,5 %) відповідно (рис. 5.7).

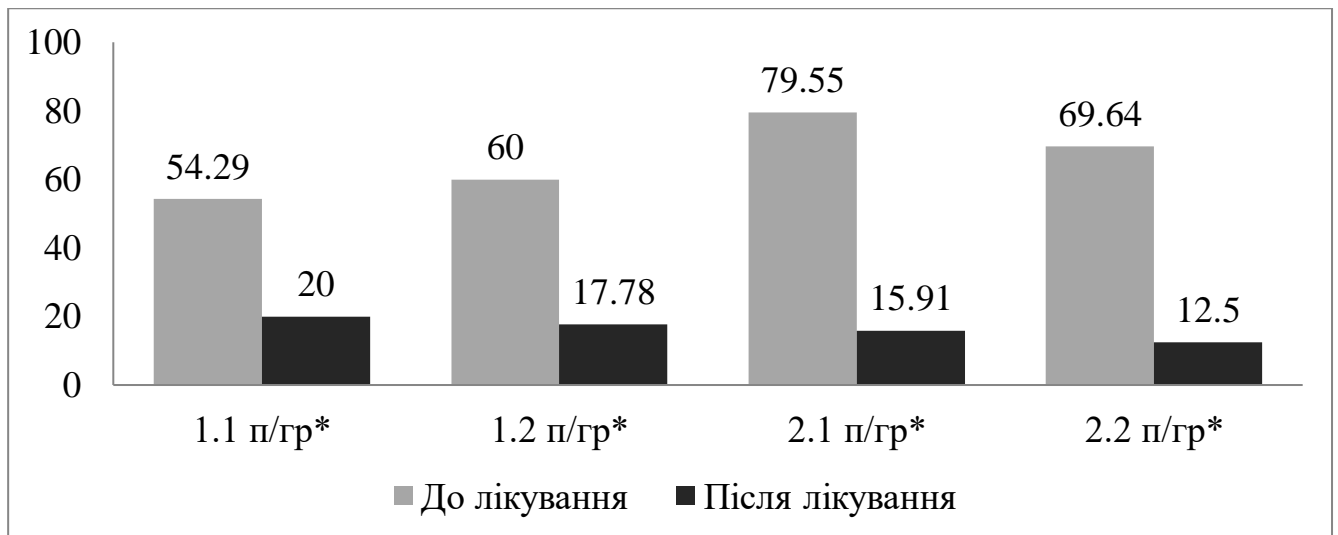


Рисунок 5.7 Динаміка показників копрограми (креатореї) у обстежених хворих I та II груп на фоні проведеного лікування (%)

Примітка: * – $p < 0,05$.

Така сама динаміка спостерігалася і при аналізі показників амилореї. Зокрема, у хворих 1.1 п/групи частота амилореї знизилася на 37,14 %; у 1.2 п/групі – на 33,34 %; у 2.1 п/групі – на 56,82 %; у 2.2 п/групі – на 58,93 % (рис. 5.8).

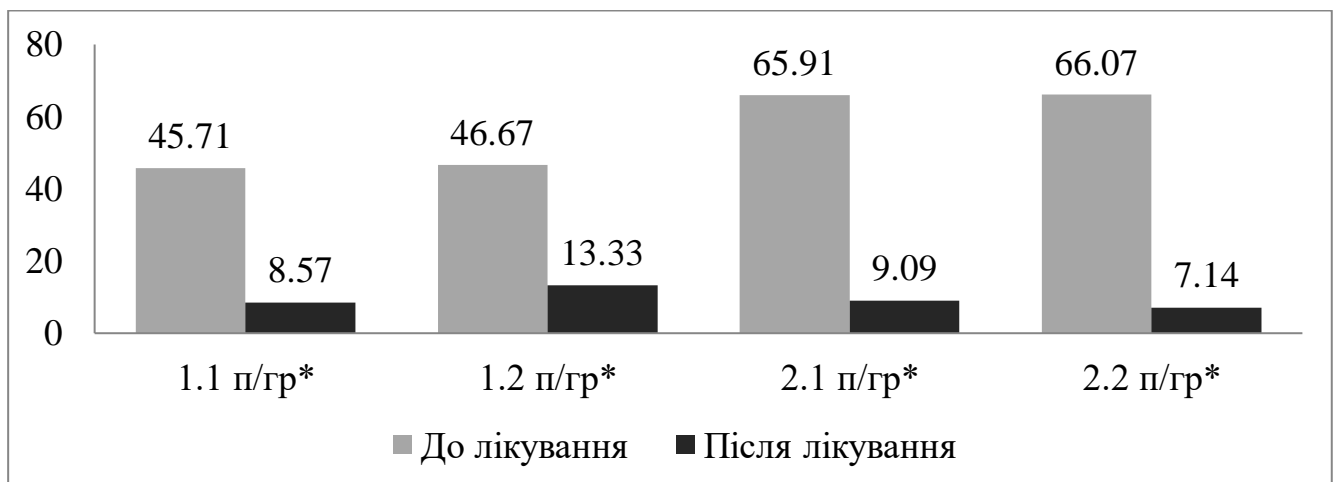


Рисунок 5.8 Динаміка показників копрограми (амилореї) у обстежених хворих I та II груп на фоні проведеного лікування (%)

Примітка: * – $p < 0,05$.

Для більш точної оцінки ефективності призначеної нами комплексної терапії хворих на ХП, було проведено повторно ^{13}C -АДТ та ^{13}C -ЗТДТ (табл. 5.5, 5.6). Аналіз результатів показників ДТ після проведеного лікування вказував на суттєве поліпшення зовнішньосекреторної функції ПЗ у всіх хворих I групи (ХП

без атеросклеротичних змін). Зокрема, згідно з результатами ^{13}C -ЗТДТ відзначалося підвищення максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження у 1.1 п/групі до $9,23 \pm 0,19\%$, у 1.2 п/групі – до $9,83 \pm 0,15\%$, що вказує на відновлення зовнішньосекреторної функції ПЗ у даних пацієнтів. При цьому, показники сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження у хворих 1.1 п/групі знаходилися на рівні $26,14 \pm 0,34\%$, у хворих 1.2 п/групі – на рівні $27,59 \pm 0,44\%$ проти вираженої ЗСН ПЗ ($21,96 \pm 0,8\%$) до лікування у I групі загалом. Такі зміни вказують на суттєве покращення функціонального стану ПЗ, проте не повне його відновлення за результатами показника сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження (до 30-35%).

За результатами ^{13}C -АДТ до проведеного лікування показник сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження у хворих I групи знаходився на пограничному рівні ($9,6 \pm 0,47\%$), що вказує на початок формування ЗСН ПЗ у цих пацієнтів. Після проведення комплексної базової терапії із застосуванням високих доз ферментних препаратів (у 1.1 п/групі), нутрицевтика та препарату мелатоніну (у 1.2 п/групі), відзначалося підвищення показника сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження у хворих 1.1 п/групі до $14,37 \pm 0,49\%$; у хворих 1.2 п/групі – до $15,47 \pm 0,38\%$ відповідно. Це вказує на повне відновлення зовнішньосекреторної функції ПЗ на фоні проведеного лікування.

Таблиця 5.5

Динаміка показників ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ у хворих I групи за підгрупами на фоні комплексної терапії, $M \pm m$

Показник	Хворі на ХП без атеросклеротичних змін		
	До лікування в I групі загалом (n=80)	Після лікування	
		1.1 п/група (n=35)	1.2 п/група (n=45)
^{13}C -змішаний тригліцеридний дихальний тест			
Максимальна концентрація	$8,3 \pm 0,24$	$9,23 \pm 0,19^*$	$9,83 \pm 0,15^{*\wedge}$

$^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження, %			
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження, %	21,96±0,8	26,14±0,34*	27,59±0,44*^
^{13}C -амілазний дихальний тест			
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження, %	9,6±0,47	14,37±0,49*	15,47±0,38*

Примітки: різниця між показниками до та після лікування достовірна: * – $p < 0,05$; різниця між показниками 1.1 та 1.2 п/групами достовірна: ^ – $p < 0,05$.

При цьому, показники ДТ у хворих II групи (ХП в поєднанні з атеросклерозом) до лікування були достовірно нижчими та вказували на виражену ЗСН ПЗ у цих пацієнтів. Зокрема, спостерігалось зниження показника сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження за результатами проведеного ^{13}C -АДТ до $8,0 \pm 0,59\%$; зниження показника максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження за результатами ^{13}C -ЗТДТ до $6,5 \pm 0,58\%$, а показника сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження – до $17,9 \pm 1,2\%$. Призначення комплексної терапії з використанням замісного лікування високими дозами ферментів ПЗ у 2.1 п/групі, нутрицевтика та препарата мелатоніну у 2.2 п/групі сприяло значному покращенню цих показників.

За результатами ^{13}C -АДТ у хворих 2.1 п/групи спостерігалось підвищення показника сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження до $14,49 \pm 0,49\%$, що вказує на відновлення функціональної спроможності підшлункової залози. За результатами ^{13}C -ЗТДТ також відзначалась позитивна динаміка показників, проте досягнути рівня нормальних значень у цих пацієнтів не вдалося. Показник максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження знаходився на рівні $7,6 \pm 0,19\%$ (при нормі 8% та вище), а показник сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження – на рівні $20,08 \pm 0,84\%$. При цьому, у хворих 2.2 п/групи відзначалось відновлення зовнішньосекреторної функції ПЗ за результатами обох

ДТ. Зокрема відзначалося статистично достовірне підвищення показника сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження до $15,36\pm 0,37\%$ за результатами ^{13}C -АДТ. Також спостерігалось підвищення показників ^{13}C -ЗТДТ, а саме: максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження до $8,1\pm 0,39\%$ та сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження до $22,33\pm 0,52\%$.

Таблиця 5.6

Динаміка показників ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ у хворих II групи за підгрупами на фоні комплексної терапії, $M\pm m$

Показник	Хворі на ХП та атеросклероз		
	До лікування в II групі загалом (n=100)	Після лікування	
		2.1 п/група (n=44)	2.2 п/група (n=56)
^{13}C -змішаний тригліцеридний дихальний тест			
Максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження, %	$6,5\pm 0,58$	$7,6\pm 0,19$	$8,1\pm 0,39^*$
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження, %	$17,9\pm 1,2$	$20,08\pm 0,84$	$22,33\pm 0,52^{**}$
^{13}C -амілазний дихальний тест			
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження, %	$8,0\pm 0,59$	$14,49\pm 0,49^*$	$15,36\pm 0,37^*$

Примітки: різниця між показниками до та після лікування достовірна: * – $p<0,05$; різниця між показниками у п/групах достовірна: ** – $p<0,05$.

Для виявлення впливу проведеної нами терапії на ліпідний обмін та рівень греліну зокрема, нами було проведено його повторне визначення у сироватці крові досліджуваних пацієнтів (табл. 5.7).

При цьому, відзначалося зниження його рівня в обох досліджуваних групах. Проте, варто відзначити, що у жодній з підгруп зниження концентрації сироваткового греліну до рівня контрольної групи ($108,167\pm 4,73$ нг/мл) досягнуто

не було. Зокрема, у хворих 1.1 п/групи зниження рівня греліну було незначне (до 169,101±3,97 нг/мл), а статистичної достовірності з показниками до лікування та після лікування не відзначалося. У хворих 1.2 п/групи, які додатково отримували нутрицевтик «АрмоЛППД», рівень сироваткового греліну був достовірно нижчим та склав 160,627±4,35 нг/мл відповідно.

У хворих II групи, які отримували базове лікування, відзначалося більш виражене зниження рівня греліну (на 20,553 нг/мл). Рівень греліну у сироватці крові цих пацієнтів по підгрупах також відрізнявся та склав: у 2.1 п/групі – 276,249±7,23 нг/мл; у 2.2 п/групі (які окрім БЛ отримували нутрицевтик та препарат мелатоніну) – 249,302±6,32 нг/мл ($p < 0,05$) тощо.

Таблиця 5.7

Динаміка рівня греліну у сироватці крові обстежених хворих I та II груп на фоні проведеного лікування, $M \pm m$

Обстежені хворі на ХП	Рівень греліна (нг/мл)	
	до лікування	після лікування
I група до лікування загалом (n=80)	173,704±3,79	164,335±2,6*
1.1 п/група (n=35)		169,101±3,97
1.2 п/група (n=45)		160,627±4,35*
II група до лікування загалом (n=100)	291,699±17,65	271,146±7,22
2.1 п/група (n=44)		276,249±7,23
2.2 п/група (n=56)		249,302±6,32**

Примітки: різниця між показниками до та після лікування достовірна: * – $p < 0,05$; різниця між показниками хворих 2.1 та 2.2 п/груп після лікування достовірна: ** – $p < 0,05$.

Дослідження динаміки інструментальних показників ДЕ, як одного з основних етіологічних факторів формування атеросклерозу, також вказувало на позитивний вплив призначеного нами лікування.

Зокрема, у хворих I групи спостерігалася нормалізація даних показників (показник ЕЗВД у хворих 1.1 п/групи підвищився до рівня 13,9±0,4%, у хворих 1.2

п/групи – до $14,2 \pm 0,5\%$; показник ЕНВД підвищився до $27,8 \pm 1,1\%$ у досліджуваних пацієнтів 1.1 п/групи та до $28,7 \pm 0,9\%$ у 1.2 п/групі відповідно). Проте, варто відзначити, що і до лікування їх відхилення від норми було незначне (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Динаміка інструментальних показників ДЕ (ЕЗВД та ЕНВД) у обстежених хворих I та II груп на фоні проведеного лікування, $M \pm m$

Обстежені хворі на ХП	ЕЗВД (%)		ЕНВД (%)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I група загалом (n=80)	$10,0 \pm 0,6$		$21,6 \pm 1,0$	
1.1 п/група (n=35)		$13,9 \pm 0,4^*$		$27,8 \pm 1,1^{**}$
1.2 п/група (n=45)		$14,2 \pm 0,5^{**}$		$28,7 \pm 0,9^{**}$
II група загалом (n=100)	$7,9 \pm 0,8$		$16,8 \pm 0,6$	
2.1 п/група (n=44)		$8,5 \pm 0,6$		$20,3 \pm 0,7^{**}$
2.2 п/група (n=56)		$9,8 \pm 0,5^*$		$22,1 \pm 0,4^{**}$

Примітки: різниця між показниками до та після лікування достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

У хворих II групи також відзначалася тенденція до покращення показників ДЕ. Статистично достовірне підвищення ЕЗВД (до $9,8 \pm 0,5\%$) та ЕНВД (до $22,1 \pm 0,4\%$) відзначалося у пацієнтів 2.2 п/групи, які додатково отримували нутрицевтик з гіпохолестеринемічними та антиоксидантними властивостями компонентів (екстракт червоного ферментованого рису, коензим Q10, полікосаноли, астаксантин та фолієва кислота), а також препарат мелатоніну, що підтверджує його здатність нормалізувати проникність судинної стінки та функціональну здатність ендотелію.

У хворих, які отримували БЛ, відзначалося незначне покращення вказаних показників (ЕЗВД – до $8,5 \pm 0,6\%$; ЕНВД – до $20,3 \pm 0,7\%$).

Для об'єктивної оцінки впливу призначеного нами лікування на динаміку наявних гемодинамічних порушень, було проведено повторно УЗД брахіоцефальних судин (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Динаміка показників ультразвукового обстеження брахіоцефальних судин у обстежених хворих I групи на фоні проведеного лікування

Артеріальний сегмент			Обстежені хворі I групи		
			До лікування в групі (n=80)	Після лікування	
				1.1 п/гр (n=35)	1.2 п/гр (n=45)
Загальна сонна артерія	ПСШ (см/с)	справа	50,46±2,73	52,51±2,29	57,51±1,78*
		зліва	50,23±7,22	52,13±3,34	57,56±2,83
	ТАМХ (см/с)	справа	36,39±4,71	40,29±1,81	47,69±2,23*
		зліва	36,34±4,35	39,82±2,57	47,68±3,03*
Зовнішня сонна артерія	ПСШ (см/с)	справа	49,14±3,58	54,82±3,44	57,01±0,97*
		зліва	52,08±5,87	54,17±4,12	57,43±3,55
	ТАМХ (см/с)	справа	31,08±4,67	33,56±3,38	35,18±4,02
		зліва	30,09±3,73	33,49±4,11	35,61±3,68
Внутрішня сонна артерія	ПСШ (см/с)	справа	50,47±7,4	53,25±5,12	54,87±4,55
		зліва	49,69±5,86	52,89±5,02	55,17±4,41
	ТАМХ (см/с)	справа	27,16±6,28	29,31±4,24	31,52±5,33
		зліва	30,7±5,19	29,15±4,22	32,03±4,85

Примітка: різниця між показниками до та після лікування достовірна: * – $p < 0,05$.

Як видно із наведених у таблиці даних, позитивні зміни порушень гемодинаміки після проведеного лікування спостерігалися у обох досліджуваних підгрупах. Проте, статистично достовірною ця різниця була лише у хворих 1.2 п/групи, які отримували комплексну терапію із додатковим призначенням полікосанолів та монаколіну К (препарат «АрмоЛППД»). У цих пацієнтів ПСШ кровотоку на загальній СА зросла до 57,51±1,78 см/с справа та 57,56±2,83 см/с

зліва; ТАМХ – до $47,69 \pm 2,23$ см/с справа та до $47,68 \pm 3,03$ см/с зліва. Також відзначалося підвищення ПСШ (до $57,01 \pm 2,97$ см/с справа та до $57,43 \pm 3,55$ см/с зліва) та ТАМХ (до $35,18 \pm 4,02$ см/с справа та до $35,61 \pm 3,68$ см/с зліва) по зовнішніх СА. По внутрішніх СА (ПСШ зросла до $54,87 \pm 4,55$ см/с справа та до $55,17 \pm 4,41$ см/с зліва; ТАМХ – до $31,52 \pm 5,33$ см/с справа та до $32,03 \pm 4,85$ см/с зліва), проте ці показники не були статистично достовірними. Варто відзначити, що, якщо до проведеного лікування показники УЗД судин шії у хворих І групи (ХП без атеросклеротичних змін) знаходилися на рівні нижньої межі норми, то після проведеного нами лікування в обох досліджуваних підгрупах ці показники увійшли в діапазон нормальних значень.

У хворих ІІ групи (ХП в поєднанні з атеросклерозом) виявлені зміни за результатами УЗД брахіоцефальних судин до лікування були більш суттєвими та вказували на серйозні гемодинамічні зміни. Після проведеного лікування відзначалася позитивна динаміка цих показників у хворих 2.1 п/групи (майже до рівня нормальних значень) та підвищення до рівня нормальних значень за майже всіма показниками у хворих 2.2 п/групи (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Динаміка показників ультразвукового обстеження брахіоцефальних судин у хворих ІІ групи на фоні проведеного лікування

Артеріальний сегмент			Обстежені хворі ІІ групи		
			До лікування в групі (n=100)	Після лікування	
				2.1 п/гр (n=44)	2.2 п/гр (n=56)
Загальна сонна артерія	ПСШ (см/с)	справа	$40,28 \pm 5,86$	$49,24 \pm 3,11$	$53,68 \pm 2,74^*$
		зліва	$44,21 \pm 8,5$	$50,43 \pm 4,22$	$55,19 \pm 5,08$
	ТАМХ (см/с)	справа	$18,06 \pm 4,05$	$27,32 \pm 3,62^*$	$32,11 \pm 2,83^{**}$
		зліва	$19,56 \pm 4,42$	$29,51 \pm 1,64^*$	$34,37 \pm 4,65^{**}$

Зовнішня сонна артерія	ПСШ (см/с)	справа	46,09±6,08	50,18±2,25	59,93±2,89*
		зліва	48,8±8,78	49,37±3,04	55,42±4,0
	ТАМХ (см/с)	справа	21,64±5,39	31,72±3,63	33,88±2,47*
		зліва	22,8±6,06	32,05±4,53	36,31±2,16*
Внутрішня сонна артерія	ПСШ (см/с)	справа	48,04±7,0	51,33±4,29	53,12±3,89
		зліва	49,43±5,55	52,64±4,37	54,22±4,15
	ТАМХ (см/с)	справа	26,5±2,86	28,74±3,25	32,95±4,29
		зліва	30,78±5,0	29,23±3,05	33,65±4,25

Примітки: різниця між показниками до та після лікування достовірна: * (p<0,05); ** (p<0,01).

А саме, у хворих 2.2 п/групи, нами відзначалося достовірне підвищення ПСШ на загальних СА до 53,68±2,74 см/с справа та до 55,19±5,08 см/с зліва; ТАМХ – до 32,11±2,83 см/с справа та до 34,37±4,65 см/с зліва відповідно. На рівні зовнішніх СА ПСШ кровотоку зросла до 59,93±2,89 см/с справа та до 55,42±4,0 см/с зліва, а ТАМХ – до 33,88±2,47 см/с справа та до 36,31±2,16 см/с зліва (p<0,05). При цьому відзначалася тенденція до покращення показників ПСШ на рівні внутрішніх СА до 53,12±3,89 см/с справа та 54,22±4,15 см/с зліва, а ТАМХ – до 32,95±4,29 см/с справа та 33,65±4,25 см/с відповідно.

Виявлені зміни вказують на позитивний вплив призначеного лікування, яке полягало у додаванні до складу комплексної терапії нутрицевтика «АрмоЛППД» та препарату малатоніну.

Проведення повторного визначення рівня калістатиту у сироватці крові досліджуваних нами пацієнтів, підтвердило виявлену нами раніше важливу роль калістатина у обмеженні запального процесу та збереженні ендотеліальної вистілки судин, а також його роль як інгібітора калікреїн-кінінової системи (табл. 5.11).

Динаміка рівня каллістатина у сироватці крові обстежених хворих I та II груп на фоні проведеного лікування, $M \pm m$

Обстежені хворі на ХП	Рівень каллістатина (нг/мл)	
	до лікування	після лікування
I група до лікування загалом (n=80)	33,268±2,89	
1.1 п/група (n=35)		25,985±1,29*
1.2 п/група (n=45)		24,165±1,53*
II група до лікування загалом (n=100)	14,652±3,92	
2.1 п/група (n=44)		24,531±2,16*
2.2 п/група (n=56)		26,493±2,48**

Примітки: різниця між показниками до та після лікування достовірна: * – $p < 0,05$; різниця між показниками хворих 2.1 та 2.2 п/груп після лікування достовірна: ** – $p < 0,05$.

Аналізуючи наведені вище дані, нами було встановлено достовірне зниження рівня каллістатину у всіх хворих I групи порівняно з вихідними показниками. При цьому, у хворих II групи навпаки, відзначалося підвищення його рівня після проведеного лікування. Зокрема, у пацієнтів 1.1 п/групи рівень каллістатину знизився до 25,985±1,29 нг/мл; 1.2 п/групи – до 24,165±1,53 нг/мл.

Паралельно з цим, у хворих 2.1 п/групи рівень сироваткового каллістатиту підвищився до 24,531±2,16 нг/мл; у 2.2 п/групи – до 26,493±2,48 нг/мл відповідно. Такі показники у хворих I групи імовірно вказують на зменшення запального процесу в тканині ПЗ після проведеного лікування.

При цьому, підвищення рівня каллістатину у хворих II групи та наближення його значення до рівня показників контрольної групи, вказують на відновлення його резервів в організмі та, відповідно, на його можливий інгібуючий вплив на запалення, калікреїн-кінінову систему та зниження окисного стресу у таких пацієнтів після проведеного комплексного лікування.

Дослідження мікрофлори кишечника, як одного з найбільш об'єктивних критеріїв оцінки ефективності назначеного пробіотика та його комбінації з іншими препаратами, після проведеного лікування вказало на суттєву позитивну динаміку у всіх пацієнтів (табл. 5.12, 5.13).

Таблиця 5.12

Динаміка кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих I групи на фоні проведеної терапії, $M \pm m$

Показник (Частота (%)/lg КУО/г)	Обстежені хворі на ХП без атеросклерозу		
	До лікування в I групі (n=80)	Після лікування	
		1.1 п/група (n=35)	1.2 п/група (n=45)
Bifidobacterium	90,0 (7,32±0,11)	97,14 (7,99±0,09*)	100,0 (8,35±0,12*)
Lactobacillus	90,0 (6,11±0,08)	97,14 (6,31±0,06*)	97,78 (6,45±0,05*)
Escherichia	100,0 (7,23±0,12)	100,0 (7,48±0,1)	100,0 (7,72±0,04*)
Enterococcus	77,5 (7,22±0,06)	91,43 (7,29±0,14*)	93,33 (7,36±0,11*)
Enterobacter	31,25 (1,35±0,07)	28,57 (1,23±0,04*)	26,67 (1,12±0,03*)
Citrobacter	45,0 (1,73±0,04)	45,71 (1,68±0,05*)	46,67 (1,59±0,06*)
Staphylococcus	40,0 (3,99±0,05)	37,14 (3,55±0,02*)	35,56 (3,39±0,04*)
Klebsiella	27,5 (1,84±0,02)	25,71 (1,5±0,03*)	24,44 (1,01±0,02*)
Clostridium	27,5 (4,61±0,03)	20,0 (4,42±0,04*)	17,78 (4,28±0,05*)
Proteus	18,75 (1,19±0,1)	14,29 (0,87±0,08*)	11,11 (0,6±0,04*)
Candida	13,75 (3,89±0,13)	11,43 (3,52±0,1*)	11,11 (3,27±0,2*)

Примітка: різниця між показниками до та після лікування достовірна: * – $p < 0,05$.

У хворих I групи (ХП без атеросклеротичних змін) до проведеної нами комплексної терапії спостерігався здебільшого дисбіоз I та II ступенів. Після проведеного лікування показники складу мікрофлори товстої кишки у більшості пацієнтів достовірно не відрізнялися від таких у контрольній групі та супроводжувалися суттєвим покращенням клінічної картини захворювань. Проте,

аналіз цих показників у розрізі за підгрупами показав, що у хворих 1.2 п/групи, які окрім пробіотика у встановленому дозуванні додатково отримували нутрицевтик «АрмоЛППД», динаміка цих змін була кращою. Це супроводжувалося підвищенням рівня біфідобактерій до $8,35 \pm 0,12$ lg КУО/г проти $7,99 \pm 0,09$ lg КУО/г у 1.2 п/групі; лактобактерій – до $6,45 \pm 0,05$ lg КУО/г проти $6,31 \pm 0,06$ lg КУО/г; Enterococcus – до $7,36 \pm 0,11$ lg КУО/г проти $7,29 \pm 0,14$ lg КУО/г. Паралельно з цим спостерігалось зниження рівня Enterobacter до $1,23 \pm 0,04$ lg КУО/г у 1.2 п/групі та до $1,12 \pm 0,03$ lg КУО/г у 1.2 п/групі; Citrobacter – до $1,68 \pm 0,05$ lg КУО/г та до $1,59 \pm 0,06$ lg КУО/г; Staphylococcus – до $3,55 \pm 0,02$ lg КУО/г та до $3,39 \pm 0,04$ lg КУО/г; Klebsiella – до $1,5 \pm 0,03$ lg КУО/г та до $1,01 \pm 0,02$ lg КУО/г; Clostridium – до $4,42 \pm 0,04$ lg КУО/г та до $4,28 \pm 0,05$ lg КУО/г; Proteus – до $0,87 \pm 0,08$ lg КУО/г та до $0,6 \pm 0,04$ lg КУО/г; Candida – до $3,52 \pm 0,1$ lg КУО/г та до $3,27 \pm 0,2$ lg КУО/г відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 5.13

Динаміка кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих II групи на фоні проведеної терапії

Показник (Частота (%)/lg КУО/г)	Обстежені хворі на ХП та атеросклероз		
	До лікування в II групі (n=100)	Після лікування	
		2.1 п/група (n=44)	2.2 п/група (n=56)
Bifidobacterium	81,0 ($6,24 \pm 0,08$)	90,91 ($7,87 \pm 0,09^*$)	96,43 ($8,52 \pm 0,11^*$)
Lactobacillus	85,0 ($5,19 \pm 0,1$)	97,73 ($6,48 \pm 0,05^*$)	100,0 ($6,54 \pm 0,04^*$)
Escherichia	82,0 ($6,0 \pm 0,12$)	95,45 ($7,2 \pm 0,11^*$)	98,21 ($7,86 \pm 0,08^*$)
Enterococcus	45,0 ($5,99 \pm 0,2$)	88,64 ($6,52 \pm 0,09^*$)	96,43 ($7,3 \pm 0,1^*$)
Enterobacter	62,0 ($3,25 \pm 0,13$)	45,45 ($2,32 \pm 0,08^*$)	33,93 ($1,54 \pm 0,05^*$)
Citrobacter	28,0 ($2,33 \pm 0,04$)	43,18 ($1,65 \pm 0,04^*$)	46,43 ($1,43 \pm 0,06^*$)
Staphylococcus	61,0 ($4,48 \pm 0,08$)	40,91 ($3,87 \pm 0,06^*$)	37,5 ($3,38 \pm 0,05^*$)
Klebsiella	53,0 ($3,71 \pm 0,11$)	27,27 ($2,0 \pm 0,07^*$)	23,21 ($1,19 \pm 0,04^*$)

Clostridium	48,0 (5,26±0,06)	22,73 (4,43±0,03*)	16,07 (4,21±0,04*)
Proteus	33,0 (2,4±0,02)	18,18 (1,08±0,03*)	10,71 (0,78±0,03*)
Candida	16,0 (4,33±0,17)	11,36 (3,77±0,1*)	10,71 (3,22±0,09*)

Примітка: різниця між показниками до та після лікування достовірна: * – $p < 0,05$.

При аналізі показників кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих II групи до лікування, було виявлено більш виражені дисбіотичні порушення (переважно дисбіоз III ступеня). Після проведеного лікування, максимальну позитивну динаміку кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки спостерігали у 2.2 п/групі пацієнтів, які додатково до комплексного лікування отримували нутрицевтик та препарат мелатоніну. У цих пацієнтів відзначалося підвищення рівня біфідо- та лактобактерій на 15,43% та 15,0% відповідно. Рівень *Escherichia* зріс на 16,21% проти 13,45% у 2.1 п/групі пацієнтів; рівень *Enterococcus* аж на 51,43% проти 43,64%; *Citrobacter* на 18,43% проти 15,18% відповідно. Ці зміни у хворих II групи супроводжувалися зменшенням кількості *Enterobacter* на 28,07% у 2.2 п/групі, тоді як у 2.1 п/групі лише на 16,55%; *Staphylococcus* – на 23,5%, тоді як у 2.1 п/групі – на 20,09%; *Klebsiella* та *Clostridium* на 29,79% та 31,93%, тоді як у 2.1 п/групі – на 25,73% та 25,27%; *Proteus* та *Candida* – на 22,29% та 5,29%, тоді як у 2.1 п/групі – на 14,82% та 4,64% відповідно.

Отже, при аналізі динаміки кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих на ХП та атеросклероз, було встановлено, що призначення до складу комплексної терапії цих хворих пробіотика у поєднанні з нутрицевтиком «АрмоЛППД» та препаратом мелатоніну супроводжується найкращим терапевтичним ефектом. При цьому, у хворих 2.2 п/групі дисбіоз III ступеня зменшився на 60,72% ($p < 0,05$); II ступеня – на 12,5%; I ступеня – підвищився (за рахунок зменшення II та III ступеня дисбіозу) на 35,72% ($p < 0,05$); а у 37,5% – взагалі не відзначали дисбіотичні зміни ($p < 0,05$) (табл. 5.14).

Динаміка ступенів важкості дисбіозу кишечника у обстежених хворих за підгрупами на фоні проведеної терапії

Обстежені хворі на ХП		Ступінь дисбіозу			
		відсутній	I ст.	II ст.	III ст.
1.1 п/група (n=35)	до лікування	–	28,57%	54,29%	17,14%
	після лікування	31,43%	34,29%	28,57%*	5,71%
1.2 п/група (n=45)	до лікування	–	31,11%	48,89%	20,0%
	після лікування	35,56%*	42,22%	17,78%*	4,44%*
2.1 п/група (n=44)	до лікування	–	11,36%	25,0%	63,64%
	після лікування	31,82%^	15,91%	45,45%^	6,82%^
2.2 п/група (n=56)	до лікування	–	10,71%	26,79%	62,5%
	після лікування	37,5%^	46,43%^	14,29%	1,78%^

Примітки: різниця між показниками хворих 1.1 та 1.2 п/груп після лікування достовірна: * – $p < 0,05$; різниця між показниками хворих 2.1 та 2.2 п/груп після лікування достовірна: ^ – $p < 0,05$.

Призначення виключно пробіотика (2.1 п/група) також супроводжувалося позитивною, але менш вираженою, динамікою. Зокрема, відсутність дисбіозу відзначали 31,82% пацієнтів ($p < 0,05$); частота дисбіозу I ступеня зросла на 4,55%; частота дисбіозу II ступеня зросла на 20,45% ($p < 0,05$); дисбіозу III ступеня – знизилася на 56,82% ($p < 0,05$) відповідно.

У хворих на ХП без атеросклеротичних змін, які приймали лише пробіотик (1.1 п/група), дисбіоз не було виявлено у 31,43% пацієнтів; частота дисбіозу I ступеня зросла на 5,72%; дисбіозу II та III ступеня зменшилася на 25,72% ($p < 0,05$) та 11,43% відповідно. Додавання до БЛ пробіотика та нутрицевтика супроводжувалося більш позитивною динамікою. У 35,56% цих пацієнтів дисбіотичних порушень виявлено не було, а дисбіоз II та III ступеня зменшився аж на 31,11% та 15,56% ($p < 0,05$) відповідно.

Дослідження психоемоційних порушень за результатами психометричних тестів встановило достовірне зниження частоти та важкості когнітивних порушень за результатами анкетування за шкалою MMSE (табл. 5.15) та Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA) (рис. 5.9).

Таблиця 5.15

Динаміка когнітивних порушень у обстежених хворих I та II груп за результатами шкали MMSE на фоні комплексного лікування, n(%)

Показник	Обстежені хворі на ХП без атеросклерозу		
	До лікування в I групі загалом (n=80)	Після лікування	
		1.1 п/група (n=35)	1.2 п/група (n=45)
Норма	50 (62,5%)	24 (68,57%)	40 (88,89%*)
Легкий когнітивний розлад	22 (27,5%)	9 (25,71%*)	4 (8,89%)
Деменція легкого ступеня	7 (8,75%)	2 (5,72%)	1 (2,22%)
Деменція помірного ступеня	1 (1,25%)	0 (0%)	0 (0%)
Важка деменція	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Обстежені хворі на ХП та атеросклероз		
	До лікування в II групі загалом (n=100)	Після лікування	
		2.1 п/група (n=44)	2.2 п/група (n=56)
Норма	30 (30,0%)	32 (72,73%*)	45 (80,36%*)
Легкий когнітивний розлад	37 (37,0%)	7 (15,91%*)	6 (10,71%*)
Деменція легкого ступеня	19 (19,0%)	2 (4,55%*)	3 (5,36%*)
Деменція помірного ступеня	13 (13,0%)	3 (6,82%)	2 (3,57%)
Важка деменція	1 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)

Примітка: * – $p < 0,05$ - статистично достовірна різниця між показниками до та після лікування.

Провівши аналіз виявлених після лікування психоемоційних порушень за шкалою MMSE, було виявлено відсутність проявів важкої деменції серед всіх

хворих на ХП, суттєве зниження показника деменції помірного ступеня у II групі пацієнтів (з 13,0% до 6,82% у 2.1 п/групі та 3,57% у 2.2 п/групі) та її відсутність у хворих I групи. При цьому достовірна різниця після лікування відзначалася між показниками деменції легкого ступеня у хворих 2.1 та 2.2 п/груп (4,55% та 5,36%) та легким когнітивним розладом у цих пацієнтів (15,91% та 10,71%), що вказує на позитивний вплив додавання препарату мелатоніну та нутрицевтика до складу комплексної терапії хворих з наявними психоемоційними порушеннями. Показник норми (тобто, відсутність будь-яких когнітивних розладів) після проведеного лікування підвищився на 17,5% у I групі загалом та на 47,0% у II групі хворих, що також вказує на ефективність назначеної нами терапії.

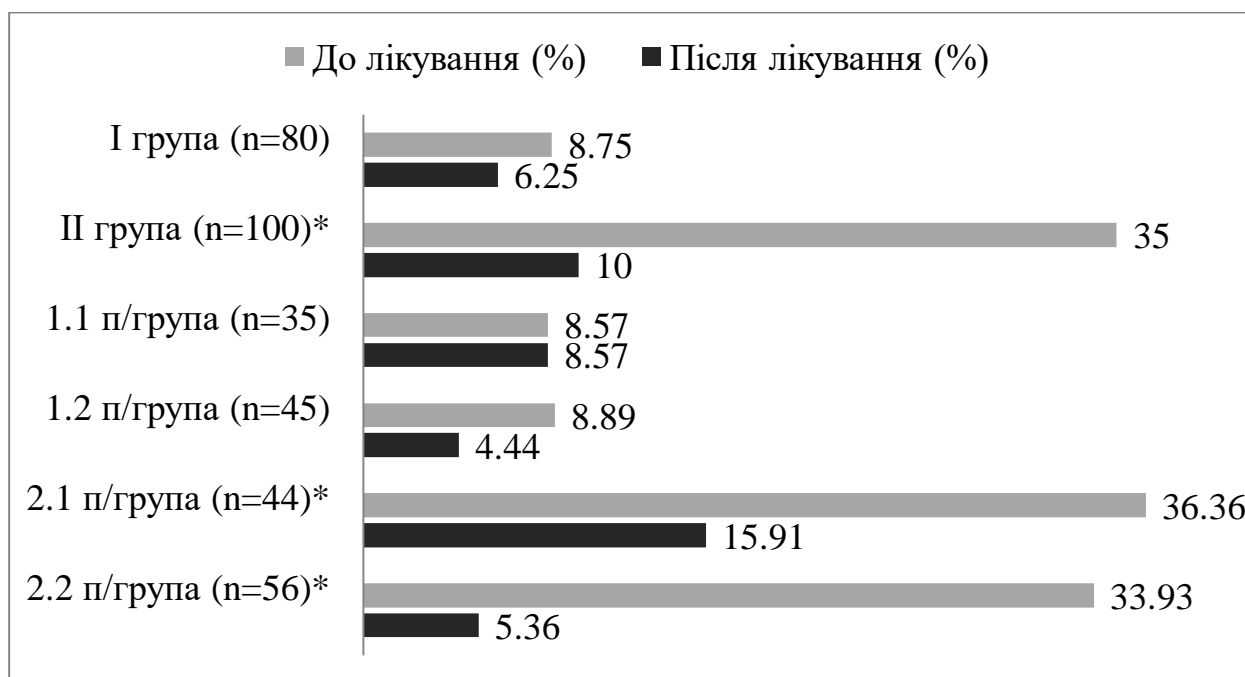


Рисунок 5.9 Динаміка когнітивних порушень у обстежених хворих I та II груп за результатами Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA) на фоні комплексного лікування

Примітка: * – ($p < 0,05$) статистично достовірна різниця між показниками.

Згідно з результатами MoCA, також найкраща статистично достовірна ($p < 0,05$) динаміка показників когнітивних розладів відзначалася у хворих II групи (з 35,0% до 10,0%). При цьому, аналізуючи ці показники за підгрупами, нами було встановлено зниження частоти порушень когнітивного статусу у хворих 2.1 п/групи на 20,45%, у хворих 2.2 п/групи – на 28,57% відповідно. Такі результати

дають можливість стверджувати, що адекватно підібрана базова терапія у поєднанні з нутрицевтиком та препаратом мелатоніну, дає можливість суттєво знизити прояви психоемоційних зрушень у цих пацієнтів.

Дослідження проявів тривоги та депресії за шкалою HADS у хворих на ХП вказало на переважання клінічних проявів тривоги у хворих на ХП та атеросклероз (II група). При цьому, у хворих на ХП без атеросклеротичних змін (I група) переважали субклінічні прояви тривоги (табл. 5.16).

Таблиця 5.16

Динаміка психоемоційних порушень за шкалою HADS у обстежених хворих I та II груп на фоні комплексного лікування, n(%)

Показник	Обстежені хворі на ХП без атеросклерозу		
	До лікування в I групі загалом (n=80)	Після лікування	
		1.1 п/група (n=35)	1.2 п/група (n=45)
Субклінічні прояви тривоги	48 (60,0%)	16 (45,71%*)	11 (24,24%)
Клінічні прояви тривоги	20 (25,0%)	7 (20,0%*)	2 (4,44%)
Субклінічні прояви депресії	32 (40,0%)	13 (37,14%*)	6 (13,33%)
Клінічні прояви депресії	12 (15,0%)	5 (14,29%*)	1 (2,22%)
	Обстежені хворі на ХП та атеросклероз		
	До лікування в II групі загалом (n=100)	Після лікування	
		2.1 п/група (n=44)	2.2 п/група (n=56)
Субклінічні прояви тривоги	35 (35,0%)	8 (18,18%)	3 (5,36%*)
Клінічні прояви тривоги	61 (61,0%)	12 (27,27%)	5 (8,93%*)
Субклінічні прояви депресії	54 (54,0%)	10 (22,73%)	3 (5,36%*)
Клінічні прояви депресії	27 (27,0%)	7 (15,91%)	2 (3,57%*)

Примітка: * – ($p < 0,05$) статистично достовірна різниця між показниками у підгрупах.

Також у хворих II групи відзначали достовірно вищі показники субклінічних та клінічних проявів депресії. Для встановлення впливу призначеного лікування на дані показники, нами було проведено повторне анкетування досліджуваних пацієнтів

Виявлені зміни вказують на зниження рівня як субклінічних, так і клінічних проявів тривоги/депресії в обох досліджуваних групах. Це дає можливість стверджувати, що призначення комплексного лікування з індивідуально підібраними високими дозами ферментів, ліквідація больового та диспепсичного синдромів, лікування дисбіотичних порушень, чинить позитивний вплив на корекцію психоемоційних розладів у таких пацієнтів. Проте, варто відзначити, що, попри вищі показники за шкалою HADS, у II групі загалом спостерігається їх більш суттєве зниження після проведеного лікування в порівнянні з I групою пацієнтів. Зокрема, рівень субклінічних проявів тривоги знизився до 18,18% у хворих 2.1 п/групи та до 5,36% у 2.2 п/групі; рівень клінічних проявів тривоги – до 27,27% та 8,93%; рівень субклінічних проявів депресії – до 22,73% та 5,36%; рівень клінічних проявів депресії – до 15,91% та 3,57% відповідно ($p < 0,05$). При цьому спостерігається статистично достовірна різниця і у розрізі досліджуваних підгруп також ($p < 0,05$). Такі значення вказують, що корекція дисліпідемічних та дисбіотичних порушень на фоні комплексного лікування хворих на ХП та атеросклероз, сприяє кращому терапевтичному ефекту та нормалізації психоемоційних порушень у цих пацієнтів. При цьому, за рахунок призначення препарату мелатоніну та, імовірно, його здатності впливати на нормалізацію циркадних ритмів, біологічну зміну сну та бадьорості, спостерігалось більш високе та статистично значиме зниження рівня тривоги та депресії.

Для підтвердження наведених вище результатів, було проведено повторне анкетування всіх хворих на ХП після лікування за методикою «Скринінг емоційного стану» (СЕС) (табл. 5.17, 5.18). До лікування у хворих I групи спостерігалось достовірно вищий рівень критичних показників емоційного стану в порівнянні з II групою за шкалою СЕС. При цьому, у хворих II групи переважали зрушення емоційного стану на доклінічному чи клінічному рівні.

Таблиця 5.17

Динаміка критичних показників емоційного стану за шкалою СЕС у обстежених хворих I та II груп на фоні комплексного лікування, n(%)

Показник	Обстежені хворі на ХП без атеросклерозу		
	До лікування в I групі загалом (n=80)	Після лікування	
		1.1 п/група (n=35)	1.2 п/група (n=45)
Гіпоманіакальні відхилення	39 (48,75%)	17 (48,57%)	10 (22,22%*)
Соматоформні відхилення	14 (17,5%)	6 (17,14%)	2 (4,44%*)
Депресивні розлади	12 (15,0%)	5 (14,29%)	2 (4,44%)
Тривожні розлади	15 (18,75%)	4 (11,43%)	2 (4,44%)
	Обстежені хворі на ХП та атеросклероз		
	До лікування в II групі загалом (n=100)	Після лікування	
		2.1 п/група (n=44)	2.2 п/група (n=56)
Гіпоманіакальні відхилення	18 (18,0%)	21 (47,73%*)	14 (25,0%)
Соматоформні відхилення	17 (17,0%)	19 (43,18%)	15 (26,79%)
Депресивні розлади	9 (9,0%)	26 (59,09%*)	19 (33,93%)
Тривожні розлади	6 (6,0%)	28 (63,64%*)	20 (35,71%)

Примітка: * – ($p < 0,05$) статистично достовірна різниця між показниками підгруп

Таблиця 5.18

Динаміка порушень емоційного стану на доклінічному чи клінічному рівні за шкалою СЕС у хворих I та II груп на фоні комплексного лікування, n(%)

Показник	Обстежені хворі на ХП без атеросклерозу		
	До лікування в I групі (n=80)	Після лікування	
		1.1 п/група (n=35)	1.2 п/група (n=45)
Гіпоманіакальні відхилення	11 (13,75%)	5 (14,29%)	5 (11,11%)
Соматоформні відхилення	31 (38,75%)	13 (37,14%)	11 (24,24%)

Депресивні розлади	26 (32,5%)	10 (28,57%)	9 (20,0%)
Тривожні розлади	31 (38,75%)	12 (34,29%)	8 (17,78%)
	Обстежені хворі на ХП та атеросклероз		
	До лікування в II групі (n=100)	Після лікування	
		2.1 п/група (n=44)	2.2 п/група (n=56)
Гіпоманіакальні відхилення	75 (75,0%)	22 (50,0%*)	14 (25,0%)
Соматоформні відхилення	67 (67,0%)	13 (29,55%*)	6 (10,71%)
Депресивні розлади	80 (80,0%)	20 (45,45%*)	10 (17,86%)
Тривожні розлади	87 (87,0%)	18 (40,91%*)	12 (21,43%)

Примітка: * – ($p < 0,05$) статистично достовірною різницею між показниками підгруп.

У хворих I групи відзначалося незначне зниження критичних показників емоційного стану. Зокрема, рівень гіпоманіакальних відхилень після проведеного лікування склав 48,57% у 1.1 п/групі та 22,22% у 1.2 п/групі ($p < 0,05$); соматоформних відхилень – 17,14% та 4,44% ($p < 0,05$); депресивних розладів – 14,29% та 4,44%; тривожних розладів – 11,43% та 4,44% відповідно. У хворих II групи ми спостерігали значне зростання критичних показників емоційного стану до наступного рівня: гіпоманіакальні відхилення – до 47,73% у 2.1 п/групі та 25,0% у 2.2 п/групі ($p < 0,05$); соматоформні відхилення – до 43,18% та 26,79%; депресивні розлади – до 59,09% та 33,93% ($p < 0,05$); тривожні розлади – до 63,64% та 35,71% ($p < 0,05$) відповідно. Такі зміни рівня критичних показників імовірно відбулися за рахунок достовірного зниження цих показників на доклінічному чи клінічному рівні. Вони знаходилися на рівні: гіпоманіакальні відхилення – 50,0% у 2.1 п/групі та 25,0% у 2.2 п/групі ($p < 0,05$); соматоформні відхилення – 29,5% та 10,71% ($p < 0,05$); депресивні розлади – 45,45% та 17,86% ($p < 0,05$); тривожні розлади – 40,91% та 21,43% ($p < 0,05$) відповідно. У хворих I групи різниця між цими показниками була не значною.

Тому, оцінюючи всі показники у комплексі, ми бачимо кращий терапевтичний ефект назначеного лікування у 2.2 п/групі пацієнтів, які додатково отримували нутрицевтик та препарат мелатоніну.

Отже, проведена нами комплексна патогенетично обґрунтована терапія сприяла суттєвому зниженню симптоматичних проявів захворювання, покращенню клінічних та лабораторно-інструментальних показників. Також варто відзначити, що призначення нутрицевтика та препарату мелатоніну є доцільним у всіх хворих на ХП в поєднанні з дисліпідемічними порушеннями для проведення вторинної профілактики та відновлення ліпідного гомеостазу у цих пацієнтів. При цьому, додаткове використання нутрицевтика з гіпохолестеринемічними, протизапальними та антиоксидантними властивостями супроводжується більш вираженими позитивними змінами у хворих на ХП та атеросклероз, а у хворих на ХП без атеросклеротичних змін може використовуватися для профілактики виникнення дисліпідемічних порушень та оксидативного стресу. Комплексна терапія з використанням високих доз ферментів, нутрицевтика та мелатоніну, сприяє зменшенню ЗСН ПЗ у досліджуваних пацієнтів, покращенню показників ліпідограми, зниженню рівня греліну, відновленню дисбіотичних та психоемоційних порушень у цих пацієнтів.

Отже, результати проведеного комплексного лікування встановили, що комплексна терапія з використанням високих доз ферментів, нутрицевтика та мелатоніну на фоні БЛ у хворих на ХП та атеросклероз є найбільш ефективною та патогенетично обґрунтованою і при цьому:

- призводить до зменшення вираженості клінічних симптомів (больового та проявів кишкової диспепсії);
- сприяє покращенню показників ліпідограми;
- призводить до зменшення ступенів вираженості дисбіотичних змін, що, у свою чергу, сприяє покращенню психоемоційного стану таких пацієнтів;
- сприяє нормалізації рівня греліну та каллістатину у цих пацієнтів;
- зменшує прояви ЗСН ПЗ за результатами ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ.

Матеріали розділу висвітлені у таких статтях:

1. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2018). Динаміка показників ліпідного профілю у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз на фоні комплексної терапії із використанням урсодезоксихолевої кислоти. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 127-131.
2. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2019). Вплив мелатоніну на перебіг хронічного панкреатиту та атеросклерозу. *Сімейна медицина*, (5-6), 77-80.
3. Sirchak, Y., & Opalenyk, S. (2020). Dynamics of Indicators of Psychoemotional Condition in Patients with Chronic Pancreatitis and Atherosclerosis on the Background of Intestinal Dysbiosis Correction. *Galician Medical Journal*, 27(1), 8-12.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Атеросклероз є епідемією XXI століття, особливо серед жителів високорозвинених країн світу. Зростання показників поширеності шкідливих звичок, незбалансоване висококалорійне харчування, вживання жирної та вуглеводної їжі, гіподинамія та ожиріння призводять до формування атеросклерозу та виникнення важких захворювань, які з ним пов'язані. В ході міжнародних епідеміологічних досліджень та крупних клінічних випробовувань, було встановлено та доведено асоціації між ССЗ, пов'язаними з атеросклерозом, та метаболічними порушеннями, проте механізми цих взаємозв'язків досі залишаються нез'ясованими [199]. Грізними наслідками атеросклерозу є ішемічна хвороба серця та інсульт, які займають перше та третє місце серед причин смерті в усьому світі. Це становить 84,5% у структурі серцево-судинної смерті. До інших, менш поширених ускладнень атеросклерозу відносять атеросклероз аорти та периферичних судин. Згідно з даними ВООЗ, щорічна летальність від ССЗ в світі складає 17,7 млн., серед яких 7,4 млн. – через ІХС [200].

Хронічний панкреатит посідає третє місце (8,4 %) серед усіх захворювань шлунково-кишкового тракту, які призводять до первинної інвалідності, а його поширеність складає від 33 до 44 осіб на 100000 населення. При цьому захворювання, що супроводжуються ураженням тканини підшлункової залози, є складними через важкість ранньої діагностики та лікування. Основними причинами виникнення хронічного панкреатиту є надмірне споживання алкоголю та куріння тютюну, ожиріння та метаболічні порушення, які є тотожними з такими при атеросклерозі. Щодо впливу гіперліпідемії на розвиток ХП, наводяться дані, які свідчать про можливе виникнення жирової дистрофії ПЗ, стеатопанкреатиту [201].

При цьому, висока частота ураження та ріст показника інвалідності серед осіб працездатного віку від хронічного панкреатиту та атеросклерозу складає важливий економічний та соціальний аспекти щодо пошуку нових, ранніх діагностичних маркерів та терапевтичних підходів до лікування таких пацієнтів.

Тому мета нашої роботи – підвищити ефективність лікування хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз шляхом розробки диференційованих методів їх лікування на основі вивчення особливостей патогенезу та клінічного перебігу.

Завдання дослідження

1. Вивчити особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту та ступінь зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на атеросклероз.
2. Дослідити компонентний склад тіла у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.
3. Дослідити зміни рівня греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз залежно від особливостей порушення показників ліпідограми.
4. Виявити особливості динаміки показника каллістатину у сироватці крові хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз залежно від ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та ендотеліальної дисфункції.
5. Оцінити психоемоційний стан та ступінь когнітивних розладів у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз залежно від вираженості дисбіотичних змін у даних пацієнтів.
6. Розробити комплексну диференційовану терапію хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз з урахуванням дисліпідемічних порушень, ступеня недостатності зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, дисбіотичних змін, порушень психоемоційного стану та ендотеліальної дисфункції.

Об'єкт дослідження – ураження підшлункової залози у хворих на атеросклероз.

Предмет дослідження – лабораторно-інструментальні дисліпідемічні порушення, порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, дисфункція ендотелію, дисбіотичні зміни та психоемоційні порушення у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Обстежено та проведено комплексне лікування 180 пацієнтів на хронічний панкреатит та хронічний панкреатит в поєднанні з атеросклерозом, віком від 25 до 85 років. Середній вік склав $55,64 \pm 10,95$ років. Чоловіків було 77 (42,78%), жінок – 103 (57,22%) відповідно. Контрольну групу склало 30 практично здорових осіб без ознак ураження травної та серцево-судинної системи за результатами анамнестичних даних, огляду, даних об'єктивного обстеження, результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження та аналізу амбулаторних карток, віком від 27 до 75 років, середній вік яких складав $47,4 \pm 6,3$ років. Чоловіків було 15 (50,0%), жінок – 15 (50,0%). Критеріями виключення були: хворі на ХП біліарної етіології, хворі на рак ПЗ, хворі на ЦД 1 та 2 типів та хворі, наявність інфекційних, автоімунних, неврологічних та психічних розладів, ниркової/печінкової недостатності, хворі з артеріальною гіпертензією III стадії, стенокардією, гострим інфарктом міокарду або гострим інфарктом міокарду в анамнезі, кардіосклерозом постінфарктним, гострими порушеннями мозкового кровообігу, порушеннями серцевого ритму та провідності, вадами серця, онкологією, з наявністю будь-яких хронічних захворювань в стадії декомпенсації, вагітні та годуючі жінки, хворі, які перенесли оперативне втручання на ПЗ та будь-яке оперативне втручання протягом останнього місяця, а також хворі, які відмовилися від участі у дослідженні.

Дослідження проводилися за згодою пацієнтів та їх повною інформованістю, а методика їх проведення відповідала основним положенням GCP (1996 р.), Гельсінській Декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) та наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Залежно від наявності атеросклеротичних порушень, всіх хворих було поділено на 2 групи. До 1 групи увійшло 80 хворих на хронічний панкреатит без атеросклеротичних змін віком від 25 до 80 років, середній вік – $51,23 \pm 9,86$ років. 2 групу склало 100 хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з атеросклерозом віком від 26 до 85 років, середній вік – $59,18 \pm 11,39$ років. Для 2 групи необхідною

умовою було наявність атеросклеротичних змін в ліпідогамі (зокрема, підвищення ТГ понад 1,7 ммоль/л або специфічне лікування дисліпідемії; зниження ЛПВЩ до 1,03 ммоль/л і нижче у чоловіків і менше ніж 1,29 ммоль/л у жінок або специфічне лікування; підвищення показника КА вище 3) та за результатами дуплексного сканування судин шії.

Лікування хворих на хронічний панкреатит проводили керуючись локальними протоколами, зокрема уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на ХП, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 638, від 10.09.2014 року. Лікування атеросклерозу проводили керуючись уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 152 від 02.03.2016 року).

Всі обстежені нами хворі отримували комплексну терапію на фоні базисного лікування ХП та атеросклерозу. Хворі на атеросклероз в якості базисного лікування отримували розувастатин в дозуванні 10 мг/добу, ацетилсаліцилову кислоту у малих дозах (100 мг/добу) та індивідуально підібрану антигіпертензивну терапію. Базисне лікування хворих на ХП включало індивідуально підібрані високі дози замісної ферментної терапії, призначення селективних спазмолітиків, блокаторів протонної помпи, урсодезоксихолієвої кислоти, за необхідності – ненаркотичних анальгетиків. Ступінь важкості кишкового дисбіозу визначали згідно класифікації Куваєвої І. Б., Ладодо К., хворим призначали антибактеріальні препарати в поєднанні з флуконазолом та пробіотик. Усіх хворих І групи було поділено на 2 п/групи: 1.1 п/група отримувала БЛ; 1.2 п/група – додатково отримувала нутрицевтик «АрмоЛППД» та препарат мелатоніну. Хворих II групи також було поділено на 2 п/групи залежно від призначеного лікування: 2.1 п/група – також отримувала БЛ; 2.2 п/група – додатково отримувала нутрицевтик «АрмоЛППД» та препарат мелатоніну.

Аналіз отриманих результатів встановив, що клінічний перебіг хронічного панкреатиту у хворих на атеросклероз перебігав із переважанням больового (93,0%), диспепсичного синдромів (зниження апетиту – 84,0 %; нудота – 77,0 %; метеоризм – 66,0%) та синдрому зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (стеаторея – 65,0%; проноси – 62,0%; поліфекалія – 49,0%). При цьому біль був тупий, ниючий, оперізуючий з локалізацією у верхніх відділах живота (переважно в надчеревній ділянці та лівому підребер'ї) та іррадіацією в спину, рідше – ліве плече, лопатку, який виникав через 30-40 хвилин після вживання їжі.

Під час вивчення лабораторних показників аналізу крові у хворих I групи відзначалося зниження кількості еритроцитів (до $3,9 \pm 0,3 \times 10^{12}/\text{л}$), гемоглобіну (до $128,5 \pm 2,9$ г/л) та тромбоцитів (до $246,3 \pm 7,1 \times 10^9/\text{л}$). У хворих II групи відзначалося компенсаторне підвищення рівня еритроцитів (до $5,1 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{л}$) та гемоглобіну (до $153,7 \pm 2,2$ г/л), а також зміни запального характеру у вигляді лейкоцитозу (до $9,9 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$). У всіх досліджуваних хворих на ХП відзначалося підвищення рівня ГГТ (до $68,56 \pm 8,55$ од/л у хворих I групи та $79,13 \pm 19,6$ у хворих II групи), що вказує на токсичне (імовірно, алкогольне) ураження організму досліджуваних пацієнтів. Рівень α -амілази у сироватці крові склав $135,3 \pm 4,6$ Од/л у I групі та $164,9 \pm 3,7$ Од/л у II групі.

ІМТ у хворих на ХП без атеросклеротичних порушень знаходився на рівні $18,49 \pm 0,95$ кг/м², що відповідає дефіциту маси тіла та порушенню трофологічного статусу у даних пацієнтів. ІМТ у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом знаходився на рівні $26,26 \pm 2,17$ кг/м², що відповідає надмірній масі тіла. Після проведення аналізу показників складу тіла у досліджуваних хворих, нами було встановлено дефіцит жирової та м'язової маси тіла у всіх хворих I групи та надмірний вміст жиру при дефіциті м'язової маси («приховане» ожиріння) у хворих II групи.

Під час проведення УЗД, у всіх 100,0% пацієнтів відзначалися сонографічні зміни ПЗ, характерні для ХП. Нерівність контурів ПЗ відзначалася частіше у досліджуваних хворих II групи (91,0%) порівняно з I групою (82,5%) пацієнтів;

підвищення ехогенності тканини ПЗ у 50,0% хворих II групи проти 27,5% у I групі; зниження ехогенності у 22,0% проти 58,8%; змішана ехогенність у 28,0% проти 13,75%. Також в обох досліджуваних групах відзначалося збільшення розмірів ПЗ порівняно з контрольною групою.

За результатами копрограми у 91,25% пацієнтів I групи було виявлено стеаторею, у 57,5% – креаторею, у 46,25% – амилорею. У хворих II групи стеаторея відзначалася у 91,0%, креаторея – у 74,0%, амилорея – у 66,0% пацієнтів відповідно.

Більш суттєві порушення екскреторної функції ПЗ відзначалися у хворих II групи (за результатами ^{13}C -ЗТДТ відзначалося зниження максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження до $6,5 \pm 0,58\%$ та сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження до $17,9 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$)) проти хворих I групи (зниження максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження до $8,3 \pm 0,24\%$ та зниження сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження до $21,96 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$)). Разом з тим, згідно з результатами мультифакторного регресійного аналізу ($p < 0,05$), встановлено вплив проатерогенних показників ліпидограми на формування ЗСН ПЗ (зокрема, ключовими у виникненні ЗСН ПЗ за ^{13}C -ЗТДТ (максимальною концентрацією $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження) були ЗХС ($B = -2,84$ $p = 0,008$), ЛПНЩ ($B = -3,19$; $p = 0,002$), ТГ ($B = -0,80$; $p = 0,02$); за ^{13}C -ЗТДТ (максимальною концентрацією $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження) також були ЛПНЩ ($B = -3,24$; $p < 0,01$), ЗХС ($B = -2,74$; $p < 0,01$), ТГ ($B = -0,69$; $p < 0,01$)). Аналіз наших результатів свідчить про високу чутливість та інформативність ^{13}C -ЗТДТ вже на ранніх етапах формування ЗСН ПЗ у хворих на ХП.

Згідно з дослідженнями інших авторів, було встановлено здатність етанолу впливати на підвищення концентрації греліну у сироватці крові при ХП [202]. Отримані нами дані щодо високої концентрації греліну у сироватці крові хворих на ХП II групи пацієнтів вказують на його системний вплив у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом. У хворих I групи середні значення сироваткового греліну знаходилися на рівні $173,704 \pm 3,796$ нг/мл, у II групі – на рівні $291,699 \pm 17,65$ нг/мл, у контрольній групі – $108,167 \pm 4,73$ нг/мл відповідно. А

встановлена від'ємна кореляційна залежність між змінами показників ^{13}C -ЗТДТ, ^{13}C -АДТ та змінами рівня греліну у сироватці крові обох досліджуваних груп (у I групі на рівні $r=-0,6747$ ($p=0,0001$) при аналізі ^{13}C -ЗТДТ на 360 хв. дослідження та $r=-0,3941$ ($p=0,0001$) при аналізі ^{13}C -АДТ на 360 хв. дослідження; у II групі на рівні $r=-0,6908$ ($p=0,0001$) та $r=-0,3225$ ($p=0,001$) відповідно) вказує на можливий інгібуючий вплив греліну на зовнішньосекреторну активність ПЗ при ХП, його участь у формуванні ХП та регуляції ферментативної активності ПЗ зокрема.

При цьому, у формуванні рівня греліну в сироватці крові ключову роль відігравали: ІМТ ($B=5,71$; $p<0,01$); вміст жиру в організмі ($B=1,02$; $p<0,01$); рівні ТГ ($B=26,49$; $p<0,01$); ЗХС ($B=-16,43$; $p=0,004$); ЛПНЩ ($B=13,34$; $p=0,01$), а також ступінь ЗСН ПЗ за результатами ^{13}C -ЗТДТ (зокрема, сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження ($B=-15,65$; $p<0,01$) та максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження ($B=-9,99$; $p<0,01$)) та ^{13}C -АДТ (максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження ($B=-8,72$; $p<0,01$)).

Згідно з дослідженнями Танашиян М.М., принципово важливою ланкою патогенезу атеросклерозу та його ускладнень (атеротромбоз, атеро- і тромбоемболія, атероокклюзія) є ендотеліальна дисфункція [203]. Визначення ЕЗВД у хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом також вказувало на виражену ДЕ та проявлялося зниженням ЕЗВД до $7,9\pm 0,8\%$ у хворих II групи та до $10,0\pm 0,6\%$ у хворих I групи проти $14,4\pm 0,9\%$ у контрольній групі. Також у всіх хворих на ХП в поєднанні з атеросклерозом було виявлено патологічні зміни за результатами проведеного ультразвукового дуплексного сканування судин шії, що проявлялися зниженням середніх швидкостей кровотоку (пікової систолічної швидкості та середньої за часом максимальної швидкості кровотоку).

Рівень каллістатину сироватки крові у хворих на ХП без атеросклерозу склав $33,268\pm 2,89$ нг/мл, у хворих на ХП та атеросклероз – $14,652\pm 3,92$ нг/мл, у контрольній групі – $25,38\pm 3,0$ нг/мл, що вказує на участь каллістатину у захисних механізмах організму при ХП та виснаження його резервів в ендотеліальних та гладком'язових клітинах організму, як реакції на хронічний системний запальний процес, при атеросклерозі. Виявлена кореляційна залежність між рівнем

каллістатину та рівнем ЗХС $r=-0,65$ ($p=0,0001$); між рівнем каллістатину та ЛПНЩ $r=-0,63$ ($p=0,0001$); між рівнем каллістатину та ТГ $r=-0,47$ ($p=0,0001$); між рівнем каллістатину та ЛПДНЩ $r=-0,47$ ($p=0,0001$); між рівнем каллістатину та КА $r=-0,43$ ($p=0,0001$) підтверджує його роль як каллікреїн-зв'язуючого білка та інгібітора серинової протеази у пригніченні атеросклерозу. Також було встановлено вагому роль у формуванні рівня каллістатину у сироватці крові хворих на ХП та атеросклероз показників ліпідограми (рівень ЗХС ($B=-22,34$; $p<0,01$), ЛПНЩ ($B=-20,47$; $p<0,01$), ТГ ($B=-4,44$; $p<0,01$)) та показників ^{13}C -ЗТДТ (максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження ($B=2,19$; $p=0,0001$) та сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження ($B=1,39$; $p<0,01$)).

Цікаво, що останні дослідження показали, що дисбіоз кишечника також може сприяти розвитку атеросклерозу. Drosos et al. (2015), Gregory et al. (2015), Jie et al. (2017), Wang et al. (2011) повідомили про механізм виникнення серцево-судинних захворювань, залежно від мікробіоти кишечника, підкресливши складний взаємозв'язок між мікробіотою кишечника і серцево-судинними захворюваннями. Щорічно накопичуються дані, які вказують на те, що мікробіота кишечника відіграє причинну роль в патогенезі атеросклерозу, модулюючи запалення та вироблення мікробних метаболітів (Kasahara et al., 2017) [204]. Виявлені нами зміни підтвержують дану теорію, оскільки у хворих на ХП без атеросклерозу здебільшого виявляли дисбіоз I та II ступенів (у 30,0% та 51,25% пацієнтів). Дисбіоз III ступеню відзначався лише у 18,75% обстежуваних. Натомість, у хворих на ХП та атеросклероз переважав дисбіоз II та III ступеню (26,0% та 63,0% пацієнтів). При цьому I ступінь дисбіозу відзначався лише у 11,0% таких пацієнтів.

Аналіз показників порушення когнітивного статусу вказував на достовірно частіші розлади у хворих на ХП у поєднанні з атеросклерозом (70,0%) порівняно з хворими на ХП без атеросклеротичних змін (37,5%). Зокрема, за шкалою MMSE, легкий когнітивний розлад відзначався у 37,0% проти 27,5%; деменція легкого ступеня – у 19,0% проти 8,75%; деменція помірного ступеня – у 13,0% проти

1,25%; важка деменція – у 1,0% та не відзначалася у I групі хворих відповідно. За результатами MoCA, порушення когнітивного статусу також достовірно частіше відзначалося у хворих на ХП та атеросклероз (у 35,0% випадків проти 8,75%). При цьому, було встановлено сильний кореляційний зв'язок між ступенем дисбіотичних порушень та ступенем когнітивних порушень за шкалою MMSE ($r=0,734$; $p<0,05$), а також кореляційний зв'язок середньої сили між ступенем дисбіотичних порушень та ступенем когнітивних порушень за шкалою MoCA ($r=0,539$; $p<0,05$), що підтверджує важливий вплив порушень мікрофлори товстої кишки на формування когнітивних розладів у хворих на ХП та атеросклероз.

Аналізуючи ступінь психоемоційних порушень за шкалою HADS, у пацієнтів I групи переважали субклінічні прояви тривоги (60,0%), а у пацієнтів II групи – клінічні прояви тривоги (61,0%). При цьому, в обох досліджуваних групах переважали субклінічні прояви депресії (у 40,0% I групи та 63,0% II групи відповідно). При цьому, було встановлено паралельно зі зростанням важкості дисбіотичних порушень – підвищення рівня тривоги за шкалою HADS ($r=0,655$; $p<0,05$) та рівня депресії за шкалою HADS ($r=0,571$; $p<0,05$), що підтверджує вплив дисбіозу товстої кишки на формування психоемоційних порушень у хворих на ХП та атеросклероз.

Проведене комплексне лікування у хворих на ХП та атеросклероз сприяло зменшенню клінічних проявів захворювань. Зменшення проявів больового синдрому ($p<0,05$) відзначалося у пацієнтів всіх підгруп, а у хворих 2.2 п/групи біль зменшився з 92,9% до 10,7% ($p<0,01$). Проведення комплексної терапії, направленої на основні патогенетичні ланки розвитку ХП та атеросклерозу, в результаті призвело до зниження проявів ЗСН ПЗ. Зокрема, найкращий клінічний ефект спостерігався у хворих 2.2 групи (достовірне зменшення частоти проносів з 53,57% до 3,57%, $p<0,05$; поліфекалії – з 44,64% до 3,57%, $p<0,05$; стеатореї – з 60,71% до 7,14%, $p<0,05$ відповідно), які додатково отримували нутрицевтик та препарат мелатоніну.

Призначення базисного комплексного лікування супроводжувалося зменшенням частоти виникнення швидкої втомлюваності, слабкості, порушень

сну у всіх пацієнтів. При цьому, на фоні проведеного лікування, у хворих I групи частота виникнення швидкої втомлюваності знизилася з 78,8% до 18,75%; загальної слабкості – з 95,0% до 21,25%; порушення сну – з 48,8% до 12,5% відповідно. У хворих II групи показник швидкої втомлюваності знизився з 80,0% до 18,0%; загальної слабкості – з 94,0% до 22,0%; порушення сну – з 49,0% до 11,0%; а призначення до комплексної терапії нутрицевтика «АрмоЛППД» та препарату мелатоніну супроводжувалося статистично достовірним зниженням частоти виникнення головного болю у цих пацієнтів (з 75,0% до 7,14%).

Проведене диференційоване лікування хворих на ХП та атеросклероз також позитивно вплинуло на лабораторні показники крові у цих пацієнтів. У хворих 2.2 п/групи, які додатково отримували нутрицевтик та препарат мелатоніну, рівень ГГТ знизився до $29,29 \pm 3,55$ ОД/л відповідно.

Максимальна тенденція до нормалізації показників ліпідограми відзначалася у хворих 2.2. групи, які до складу комплексної терапії додатково отримували нутрицевтик «АрмоЛППД» та препарат мелатоніну. У цих пацієнтів рівень ТГ знизився до $2,0 \pm 0,14$ ммоль/л, ЗХС – до $5,03 \pm 0,71$ ммоль/л, ЛПНЩ – до $4,86 \pm 0,71$ ммоль/л, ЛПДНЩ – до $0,54 \pm 0,13$ ммоль/л, КА – до $4,34 \pm 0,98$, ЛПВЩ – підвищився до $1,24 \pm 0,12$ ммоль/л відповідно. Результати проведених досліджень свідчать про позитивний вплив комплексної терапії хворих, які до складу БЛ додатково отримували нутрицевтик та препарат мелатоніну.

Результати досліджень вказують на тенденцію до нормалізації показників біоімпедансометрії у хворих 2.2 п/групи, які після проведеного лікування знаходилися на рівні: $29,39 \pm 4,79\%$ жирової маси та $24,6 \pm 1,36$ кг/м² – ІМТ.

Призначення високих доз ферментних препаратів (50000 ОД ліпази 3 рази на добу) на фоні комплексної диференційованої терапії з додаванням нутрицевтика та препарату мелатоніну, підтвердили свою патогенетичну обґрунтованість та призвели до зменшення стеатореї за результатами копрограми у хворих 1.1 п/групи з 91,42% до 34,29%; 1.2 п/групи – з 91,11% до 31,11%; 2.1 п/групи – з 90,91% до 25,0%; а 2.2 п/групи – з 91,07% до 17,86% ($p < 0,05$) відповідно. При цьому, згідно з результатами ¹³C-ЗТДТ відзначалося підвищення

максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 та 210 хв. дослідження у 1.1 п/групі до $9,23\pm 0,19\%$, у 1.2 п/групі – до $9,83\pm 0,15\%$, у 2.1 п/групі – до $7,6\pm 0,19\%$, у 2.2 п/групі – до $8,1\pm 0,39\%$ ($p<0,05$), що вказує на тенденцію до відновлення зовнішньосекреторної функції ПЗ у даних пацієнтів; а показник сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження – до $26,14\pm 0,34\%$, до $27,59\pm 0,44\%$, до $20,08\pm 0,84\%$ та до $22,33\pm 0,52\%$ ($p<0,05$) відповідно.

За результатами ^{13}C -АДТ після лікування показник сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ на 360 хв. дослідження підвищився у хворих 1.1 п/групи до $14,37\pm 0,49\%$; у хворих 1.2 п/групи – до $15,47\pm 0,38\%$; у хворих 2.1 п/групи – до $14,49\pm 0,49\%$; у 2.2 п/групі – до $15,36\pm 0,37\%$ ($p<0,05$) відповідно.

Призначене лікування також супроводжувалося достовірним зниженням рівня греліну у сироватці крові пацієнтів 2.1 п/групи – до $276,249\pm 7,23$ нг/мл; у 2.2 п/групі (які додатково отримували нутрицевтик та мелатонін) – до $249,302\pm 6,32$ нг/мл, а також покращенням показників ДЕ. Зокрема, статистично достовірне підвищення ЕЗВД (до $9,8\pm 0,5\%$) та ЕНВД (до $22,1\pm 0,4\%$) відзначалося у пацієнтів 2.2 п/групи, які додатково, окрім БЛ, отримували нутрицевтик з гіпохолестеринемічними і антиоксидантними властивостями компонентів та мелатонін.

Проведення повторного визначення рівня каллістатиту у сироватці крові досліджуваних нами пацієнтів, підтвердило виявлену нами раніше важливу роль каллістатина у обмеженні запального процесу та збереженні ендотеліальної вистілки судин, а також його роль як інгібітора калікреїн-кінінової системи (зниження його рівня 1.1 п/групи до $25,985\pm 1,29$ нг/мл; 1.2 п/групи – до $24,165\pm 1,53$ нг/мл та підвищення рівня у 2.1 п/групі до $24,531\pm 2,16$ нг/мл; у 2.2 п/групи – до $26,493\pm 2,48$ нг/мл), $p<0,05$.

Доведена ефективність призначення до складу комплексної терапії хворих на ХП та атеросклероз нутрицевтика «АрмоЛППД» та препарата мелатоніну для корекції дисбіозу товстої кишки, а також когнітивних та психоемоційних порушень: у цих хворих дисбіоз III ступеня зменшився на $60,72\%$; II ступеня – на

12,5%; I ступеня – підвищився (за рахунок зменшення II та III ступеня дисбіозу) на 35,72%; а у 37,5% – взагалі не відмічали дисбіотичні зміни.

Отже, проведена нами комплексна терапія хворих на ХП та атеросклероз сприяла суттєвому зниженню як симптоматичних проявів захворювання, так і покращенню лабораторно-інструментальних показників, а додаткове призначення нутрицевтика та препарату мелатоніну підтвердило свою доцільність у всіх хворих на ХП та атеросклероз.

Також доведено, що додаткове призначення таким пацієнтам нутрицевтика з гіпохолестеринемічними, протизапальними та антиоксидантними властивостями сприяє кращій динаміці змін у хворих на ХП та атеросклероз, а у хворих на ХП без атеросклерозу – дає можливість провести первинну профілактику дисліпідемічних порушень та ЕД. Комплексна терапія з використанням замісної терапії високими дозами ферментів, нутрицевтика та мелатоніну, сприяє зменшенню ЗСН ПЗ у досліджуваних пацієнтів, покращенню показників ліпідограми, зниженню рівня греліну, відновленню дисбіотичних та психоемоційних порушень у цих пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні проведено узагальнення відомих теоретичних аспектів, а також запропоновано новий підхід до вирішення завдань щодо особливостей формування, клінічного перебігу, діагностики та лікування хронічного панкреатиту в поєднанні з атеросклерозом.

1. Клінічний перебіг хронічного панкреатиту у хворих на атеросклероз характеризується переважанням больового синдрому (93,0%), проявів шлункової диспепсії (зниження апетиту – 84,0%; нудота – 77,0%) та кишкової диспепсії (стеаторея – 65,0%; проноси – 62,0%; поліфекалія – 49,0%; метеоризм – 66,0%), що виникає на фоні більш вираженої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози за результатами C^{13} -ЗТДТ (зниження максимальної концентрації $^{13}CO_2$ між 150 та 210 хв. дослідження – до $6,5 \pm 0,58\%$; сумарної концентрації $^{13}CO_2$ в кінці 360 хв. дослідження – до $17,9 \pm 1,2\%$).

2. У хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз встановлено «приховану» форму ожиріння за рахунок підвищення вмісту жирової маси (у жінок – $38,42 \pm 5,13\%$; у чоловіків – $28,0 \pm 5,15\%$) та дефіциту м'язової маси (у жінок – $26,73 \pm 1,75$ кг; у чоловіків – $33,12 \pm 1,77$ кг) при значенні ІМТ $26,26 \pm 2,17$ кг/м².

3. У хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз встановлено підвищення рівня греліну у сироватці крові до $291,699 \pm 17,65$ нг/мл. При цьому, встановлена його пряма залежність від показників ліпідного обміну, а саме: ТГ – $r=0,5657$ ($p=0,0001$); ЗХС – $r=0,8228$ ($p=0,001$); ЛПНЩ – $r=0,8203$ ($p=0,001$); ЛПДНЩ – $r=0,5657$ ($p=0,0001$); КА – $r=0,5957$ ($p=0,0001$). Також результат мультифакторного регресійного аналізу вказує на вплив ІМТ ($B=5,71$; $p<0,01$); вмісту жиру в організмі ($B=1,02$; $p<0,01$), а також ступеня ЗСН ПЗ за результатами ^{13}C -ЗТДТ на рівень греліну у сироватці крові таких пацієнтів.

4. У хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз спостерігається зниження рівня каллістатину у сироватці крові до $14,652 \pm 3,92$ нг/мл і його рівень прямо залежить від ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози за результатами ^{13}C -змішаного тригліцеридного ($r=0,52073$; $p=0,0001$), ^{13}C -

амілазного ($r=0,56859$; $p=0,0001$) дихальних тестів та ступеня вираженості дисфункції ендотелію ($r=0,744$; $p=0,0001$). Також результат мультифакторного регресійного аналізу вказує на вагому роль показників ліпідограми (рівень ЗХС ($B=-22,34$; $p<0,01$), ЛПНЩ ($B=-20,47$; $p<0,01$), ТГ ($B=-4,44$; $p<0,01$)) на рівень каллістатину у сироватці крові досліджуваних нами пацієнтів.

5. У хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз встановлено наявність дисбіозу II та III ступенів у 26,0% та 63,0% відповідно. При цьому ступінь дисбіозу корелює з показниками когнітивних порушень за шкалою MMSE ($r=0,734$; $p<0,05$) та шкалою MoCA ($r=0,539$; $p<0,05$), а також від ступеня дисбіозу прямо залежить підвищення рівня тривоги ($r=0,655$; $p<0,05$) та депресії ($r=0,571$; $p<0,05$) за шкалою HADS.

6. Використання нутрицевтика та препарату мелатоніну на фоні базисного лікування у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз є ефективним методом корекції дисліпідемічних порушень, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, дисбіотичних змін та порушень психоемоційного стану, що дає змогу достовірно зменшити рівень ТГ до $2,0\pm 0,14$ ммоль/л, ЗХС – до $5,03\pm 0,71$ ммоль/л, КА – до $4,34\pm 0,98$, ІМТ – до $24,6\pm 1,36$ кг/м².

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз варто проводити біоімпедансне дослідження компонентного складу тіла для виявлення «прихованого» ожиріння, а також фекальну еластазу-1, C¹³-ЗТДТ та C¹³-АДТ для оцінки ступеня ЗСН ПЗ.
2. У хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози слід виконувати посів калу на дисбіоз та проводити корекцію виявлених дисбіотичних змін для профілактики порушень психоемоційного стану у даних пацієнтів.
3. Хворим на хронічний панкреатит та атеросклероз слід включати рекомендації щодо визначення рівня греліну та каллістатину у сироватці крові для прогнозування перебігу вказаного поєданого захворювання.
4. Хворим на хронічний панкреатит із пограничним рівнем показників ліпідограми та дисліпідемією слід призначати нутрицевтик з гіпохолестеринемічними та антиоксидантними властивостями компонентів (10 мг полікосанолів; 200 мг ферментованого *Monascus purpureus* рису (червоного ферментованого рису), що еквівалентно 3 мг монаколіна; 0,2 мг фолієвої кислоти; 2,0 мг коензиму Q10 (CoQ10) та 0,5 мг астаксантину) по 1 таблетці на добу, під час вживання їжі, протягом 1 місяця, а також препарат мелатоніну по 3 мг на добу, за 30 хвилин до сну, протягом одного місяця, для профілактики виникнення та лікування атеросклерозу і психоемоційних порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hirth, M., Weiss, C., Hardt, P., Gubergrits, N., Härtel, N., Ebert, M. P., & Schneider, A. (2019). Analysis of the course of chronic pancreatitis: pancreatic burnout rates are only increased in a subgroup of patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreas*, 48(5), 726-733.
2. Löhr, J. M., Dominguez-Munoz, E., Rosendahl, J., Besselink, M., Mayerle, J., Lerch, M. M., ... & Keller, J. (2017). United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European gastroenterology journal*, 5(2), 153-199.
3. Степанов, Ю. М., Скирда, І. Ю., & Петішко, О. П. (2019). Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. *Гастроентерологія*, 53(1), 1-6.
4. Capurso, G., Archibugi, L., Pasquali, P., Aceti, A., Balducci, P., Bianchi, P., ... & Colantonio, P. (2017). Prevalence of chronic pancreatitis: results of a primary care physician-based population study. *Digestive and Liver Disease*, 49(5), 535-539.
5. Бабінець, Л. С., & Шевченко, Н. О. (2017). Актуальність вікового аспекту клінічного перебігу і ведення хворих на хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 5-11.
6. Lechner, K., McKenzie, A. L., Kränkel, N., Von Schacky, C., Worm, N., Nixdorff, U., ... & Krauss, R. M. (2020). High-Risk Atherosclerosis and Metabolic Phenotype: The Roles of Ectopic Adiposity, Atherogenic Dyslipidemia, and Inflammation. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 18(4), 176-185.
7. Nikolic, S., Dugic, A., Steiner, C., Tsolakis, A. V., Löfman, I. M. H., Löhr, J. M., & Vujasinovic, M. (2019). Chronic pancreatitis and the heart disease: Still terra incognita?. *World Journal of Gastroenterology*, 25(44), 6561.
8. Oikonomou, E. K., & Antoniadou, C. (2019). The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nature Reviews Cardiology*, 16(2), 83-99.
9. Shulman, G. I. (2014). Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *New England Journal of Medicine*, 371(12), 1131-1141.

10. Stahl, E. P., Dhindsa, D. S., Lee, S. K., Sandesara, P. B., Chalasani, N. P., & Sperling, L. S. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American college of cardiology*, 73(8), 948-963.
11. White, M. G., Shaw, J. A., & Taylor, R. (2016). Type 2 diabetes: the pathologic basis of reversible β -cell dysfunction. *Diabetes care*, 39(11), 2080-2088.
12. Fournet, M., Bonté, F., & Desmoulière, A. (2018). Glycation damage: A possible hub for major pathophysiological disorders and aging. *Aging and disease*, 9(5), 880.
13. Kasikara, C., Doran, A. C., Cai, B., & Tabas, I. (2018). The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis. *The Journal of clinical investigation*, 128(7), 2713-2723.
14. Scholz, G. H., & Hanefeld, M. (2016). Metabolic vascular syndrome: new insights into a multidimensional network of risk factors and diseases. *Visceral medicine*, 32(5), 319-326.
15. Ren, J., Sowers, J. R., & Zhang, Y. (2018). Metabolic stress, autophagy, and cardiovascular aging: from pathophysiology to therapeutics. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(10), 699-711.
16. Bennett, M. R., Sinha, S., & Owens, G. K. (2016). Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circulation research*, 118(4), 692-702.
17. Метельская, В. А. (2018). Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. *Российский кардиологический журнал*, (8), 65-73.
18. Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., & Lewington, S. (2016). Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circulation research*, 118(4), 535-546.
19. Khan, M. A., Hashim, M. J., Mustafa, H., Baniyas, M. Y., Al Suwaidi, S., AlKatheeri, R., Alblooshi, F., Almatrooshi, M., Alzaabi, M., Al Darmaki, R. S., & Lootah, S. (2020). Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*, 12(7), e9349.
20. Корнацький, В. М., Дорогой, А. П., & Мороз, Д. М. (2015). Методологія профілактики і ранньої діагностики хвороб системи кровообігу в сучасних умовах. *Український кардіологічний журнал*, (1), 75-80.

21. Гаркуша, С. Л., & Корзун, В. Н. (2015). Досвід роботи кабінету корекції ліпідного спектра крові та лікування різних форм ожиріння у профілактиці виникнення захворювань системи кровообігу. *Довкілля та здоров'я*, 1 (72), 31-34.
22. Теренда, Н. А. (2016). Основні тенденції та прогностні оцінки загальної та первинної захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, (3), 31-35.
23. Чаплінський, Р. Б. (2016). Атеросклероз як один із варіантів артеріосклерозу. *Вісник Кам'янець-Подільського національного університету імені Івана Огієнка. Фізичне виховання, спорт і здоров'я людини*, (9), 420-428.
24. Nordestgaard, B. G., & Langsted, A. (2016). Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of lipid research*, 57(11), 1953-1975.
25. Винокурова, Л. В., Бордин, Д. С., Дубцова, Е. А., Никольская, К. А., Варванина, Г. Г., Смирнова, А. В., ... & Шулятьев, И. С. (2015). Алкогольный панкреатит: патогенетические особенности и тактика терапии. *Русский медицинский журнал*, 23(13), 744-747.
26. Pendharkar, S. A., Mathew, J., Zhao, J., Windsor, J. A., Exeter, D. J., & Petrov, M. S. (2017). Ethnic and geographic variations in the incidence of pancreatitis and post-pancreatitis diabetes mellitus in New Zealand: a nationwide population-based study. *NZ Med J*, 130(1450), 55-68.
27. Joffe, B. I., Krut, L., Bank, S., Marks, I. N., & Keller, P. (1970). Serum lipid levels in diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism*, 19(1), 87-90.
28. Lévy, P., Domínguez-Muñoz, E., Imrie, C., Löhr, M., & Maisonneuve, P. (2014). Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European gastroenterology journal*, 2(5), 345-354.
29. Мігенько, Б. О. (2015). Хронічний панкреатит та постхолецистектомічний синдром, підходи до лікування. *Вісник наукових досліджень*, (3), 11-14.
30. Roberts, S. E., Morrison-Rees, S., John, A., Williams, J. G., Brown, T. H., & Samuel, D. G. (2017). The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*, 17(2), 155-165.

31. Dominguez-Munoz, J. E., Drewes, A. M., Lindkvist, B., Ewald, N., Czakó, L., Rosendahl, J., ... & Lerch, M. M. (2018). Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 18(8), 847-854.
32. Löhr, J. M., Dominguez-Munoz, E., Rosendahl, J., Besselink, M., Mayerle, J., Lerch, M. M., ... & Keller, J. (2017). United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European gastroenterology journal*, 5(2), 153-199.
33. Majumder, S., & Chari, S. T. (2016). Chronic pancreatitis. *The Lancet*, 387(10031), 1957-1966.
34. Мишанич, Т. В., Созонюк, О. В., & Архій, Е. Й. (2015). Гемодинамічні зміни у хворих на хронічний панкреатит на фоні ішемічної хвороби серця. *Гастроентерологія*, 56(2), 42-47.
35. Lahariya, C. (2016). Vaccine epidemiology: a review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 5(1), 7.
36. Xiao, A. Y., Tan, M. L., Wu, L. M., Asrani, V. M., Windsor, J. A., Yadav, D., & Petrov, M. S. (2016). Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 1(1), 45-55.
37. Pendharkar, S. A., Mathew, J., & Petrov, M. S. (2017). Age-and sex-specific prevalence of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas: a population-based study. *Digestive and Liver Disease*, 49(5), 540-544.
38. Yadav, D., Timmons, L., Benson, J. T., Dierkhising, R. A., & Chari, S. T. (2011). Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *American Journal of Gastroenterology*, 106(12), 2192-2199.
39. Nøjgaard, C., Bendtsen, F., Becker, U., Andersen, J. R., Holst, C., & Matzen, P. (2010). Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(4), 384-390.

40. Serrano, J., Andersen, D. K., Forsmark, C. E., Pandol, S. J., Feng, Z., Srivastava, S., & Rinaudo, J. A. (2018). Consortium for the study of chronic pancreatitis, diabetes, and pancreatic cancer: from concept to reality. *Pancreas*, *47*(10), 1208.
41. Petrov, M. S. (2013). Abdominal fat: a key player in metabolic acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, *108*(1), 140-142.
42. Yadav, D., Papachristou, G. I., & Whitcomb, D. C. (2007). Alcohol-associated pancreatitis. *Gastroenterology Clinics of North America*, *36*(2), 219-238.
43. Whitcomb, D. C., Frulloni, L., Garg, P., Greer, J. B., Schneider, A., Yadav, D., & Shimosegawa, T. (2016). Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*, *16*(2), 218-224.
44. Rahman, A., O'Connor, D. B., Gather, F., Koscic, S., Gilgan, J., Mockler, D., ... & Conlon, K. C. (2020). Clinical classification and severity scoring systems in chronic pancreatitis: a systematic review. *Digestive Surgery*, *37*(3), 181-191.
45. Hirth, M., Weiss, C., Rückert, F., Pfuetzer, R. H., Wilhelm, T. J., Hetjens, S., ... & Schneider, A. (2018). Clinical evaluation of the M-ANNHEIM classification: Development of the M-ANNHEIM-Surgery-Score as a new tool to monitor patients with chronic pancreatitis. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, *56*(12), 1481-1490.
46. Tseng, J., Choi, E. A., & Matthews, J. B. (2019). Chronic Pancreatitis. *In Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set*, 1085-1096.
47. Whitcomb, D. C., Shimosegawa, T., Chari, S. T., Forsmark, C. E., Frulloni, L., Garg, P., ... & Isaji, S. (2018). International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology*, *18*(5), 516-527.
48. de la Iglesia-Garcia, D., Vallejo-Senra, N., Iglesias-Garcia, J., López-López, A., Nieto, L., & Domínguez-Muñoz, J. E. (2018). Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, *52*(8), 63-72.

49. Masamune, A., Kume, K., & Shimosegawa, T. (2016). Alcohol as a risk factor for early chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 4(16), 12.
50. Szücs, Á., Marjai, T., Szentesi, A., Farkas, N., Párniczky, A., Nagy, G., ... & Németh, B. C. (2017). Chronic pancreatitis: Multicentre prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group. *PloS one*, 12(2), e0171420.
51. Pelli, H., Sand, J., Laippala, P., & Nordback, I. (2000). Long-term follow-up after the first episode of acute alcoholic pancreatitis: time course and risk factors for recurrence. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 35(5), 552-555.
52. Srinivasan, S., Totiger, T., VanSaun, M., Messaggio, F., Shi, C., Dosch, A., ... & Nagathihalli, N. (2018). Animal model in the prevention of alcoholic pancreatitis, 1249.
53. Huang, W., Booth, D. M., Cane, M. C., Chvanov, M., Javed, M. A., Elliott, V. L., ... & Greenhalf, W. (2014). Fatty acid ethyl ester synthase inhibition ameliorates ethanol-induced Ca²⁺-dependent mitochondrial dysfunction and acute pancreatitis. *Gut*, 63(8), 1313-1324.
54. Judák, L., Hegyi, P., Rakonczay, Z., Maléth, J., Gray, M. A., & Venglovecz, V. (2014). Ethanol and its non-oxidative metabolites profoundly inhibit CFTR function in pancreatic epithelial cells which is prevented by ATP supplementation. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 466(3), 549-562.
55. Fjeld, K., Weiss, F. U., Lasher, D., Rosendahl, J., Chen, J. M., Johansson, B. B., ... & Bugert, P. (2015). A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. *Nature genetics*, 47(5), 518-522.
56. Márta, K., & Hegyi, P. (2019). Uncommon appearance of concurrent liver cirrhosis and chronic pancreatitis: The alcohol metabolism theory. *Digestive and Liver Disease*, 51(4), 559-560.
57. Pham, A., & Forsmark, C. (2018). Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Research*, 7(607), 607.
58. Saluja, A., Dudeja, V., Dawra, R., & Sah, R. P. (2019). Early intra-acinar events in pathogenesis of pancreatitis. *Gastroenterology*, 156(7), 1979-1993.
59. Whitcomb, D. C., LaRusch, J., Krasinskas, A. M., Klei, L., Smith, J. P., Brand, R. E., ... & Guda, N. M. (2012). Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-

PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nature genetics*, 44(12), 1349-1354.

60. Domínguez-Muñoz, J. E., & Phillips, M. (2018). Nutritional therapy in chronic pancreatitis. *Gastroenterology Clinics*, 47(1), 95-106.

61. Tirkes, T., Shah, Z. K., Takahashi, N., Grajo, J. R., Chang, S. T., Venkatesh, S. K., ... & Yadav, D. (2019). Reporting standards for chronic pancreatitis by using CT, MRI, and MR cholangiopancreatography: the consortium for the study of chronic pancreatitis, diabetes, and pancreatic cancer. *Radiology*, 290(1), 207-215.

62. Machicado, J. D., Amann, S. T., Anderson, M. A., Abberbock, J., Sherman, S., Conwell, D., ... & Sandhu, B. S. (2017). Quality of life in chronic pancreatitis is determined by constant pain, disability/unemployment, current smoking and associated co-morbidities. *The American journal of gastroenterology*, 112(4), 633.

63. Keller, C. E., Wilcox, C. M., Gudleski, G. D., Branham, S., & Lackner, J. M. (2018). Beyond abdominal pain: pain beliefs, pain affect, and distress as determinants of quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 52(6), 563.

64. Olesen, S. S., Krauss, T., Demir, I. E., Wilder-Smith, O. H., Ceyhan, G. O., Pasricha, P. J., & Drewes, A. M. (2017). Towards a neurobiological understanding of pain in chronic pancreatitis: mechanisms and implications for treatment. *Pain reports*, 2(6), 625.

65. Drewes, A. M., Bouwense, S. A., Campbell, C. M., Ceyhan, G. O., Delhaye, M., Demir, I. E., ... & Neoptolemos, J. P. (2017). Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 17(5), 720-731.

66. Kemalasari, I., Abdullah, M., & Simadibrata, M. (2018). Chronic Pancreatitis. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*, 19(2), 107.

67. Ткач, С. М., & Швец, О. В. (2014). Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности. *Гастроэнтерология*, 51(1), 49-53.

68. Ферфецька, К. В., & Сидорчук, Л. П. (2016). Вплив поліморфізму гена аро-в (rs 17240441) на продукцію ліпідних фракцій у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. *Клінічна та експериментальна патологія*, 15(2), 175-179.
69. Greer, J. B., Greer, P., Sandhu, B. S., Alkaade, S., Wilcox, C. M., Anderson, M. A., ... & Muniraj, T. (2019). Nutrition and inflammatory biomarkers in chronic pancreatitis patients. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(3), 387-399.
70. Bharmal, S. H., Pendharkar, S. A., Singh, R. G., & Petrov, M. S. (2019). Associations between gastrointestinal humoral factors and pancreatic proteolytic enzymes in alcohol-related versus non-alcohol-related pancreatitis. *Alcohol*, 76, 1-10.
71. Migliori, M., Pezzilli, R., Tomassetti, P., & Gullo, L. (2004). Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. *Pancreas*, 28(4), 359-363.
72. Das, S. L., Kennedy, J. I., Murphy, R., Phillips, A. R., Windsor, J. A., & Petrov, M. S. (2014). Relationship between the exocrine and endocrine pancreas after acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(45), 17196.
73. de la Iglesia, D., Vallejo-Senra, N., López-López, A., Iglesias-Garcia, J., Lariño-Noia, J., Nieto-García, L., & Domínguez-Muñoz, J. E. (2019). Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 34(1), 277-283.
74. de la Iglesia-Garcia, D., Vallejo-Senra, N., Iglesias-Garcia, J., López-López, A., Nieto, L., & Domínguez-Muñoz, J. E. (2018). Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 52(8), 63-72.
75. Perbtani, Y., & Forsmark, C. E. (2019). Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Research*, 8(1991), 8.
76. Luaces-Regueira, M., Iglesias-García, J., Lindkvist, B., Castiñeira-Alvariño, M., Nieto-García, L., Lariño-Noia, J., & Domínguez-Muñoz, J. E. (2014). Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas*, 43(2), 275-280.

77. Raphael, K. L., Chawla, S., Kim, S., Keith, C. G., Propp, D. R., Chen, Z. N., ... & Willingham, F. F. (2017). Pancreatic insufficiency secondary to tobacco exposure: a controlled cross-sectional evaluation. *Pancreas*, *46*(2), 237.
78. Sikkens, E. C., Cahen, D. L., Koch, A. D., Braat, H., Poley, J. W., Kuipers, E. J., & Bruno, M. J. (2013). The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*, *13*(3), 238-242.
79. Min, M., Patel, B., Han, S., Bocelli, L., Kheder, J., Vaze, A., & Wassef, W. (2018). Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: identification, treatment, and consequences. *Pancreas*, *47*(8), 1015.
80. Catanzaro, R., Cuffari, B., Italia, A., & Marotta, F. (2016). Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World journal of gastroenterology*, *22*(34), 7660.
81. Tahtacı, M., Algın, O., Karakan, T., Yürekli, Ö. T., Alışık, M., Köseoğlu, H., ... & Ersoy, O. (2018). Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas?. *The Turkish journal of gastroenterology*, *29*(5), 588.
82. Othman, M. O., Harb, D., & Barkin, J. A. (2018). Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *International journal of clinical practice*, *72*(2), e13066.
83. Shobassy, M., Husainat, N., Tabash, A., Patel, K., El-Serag, H. B., & Othman, M. O. (2019). Endoscopic ultrasound findings in patients diagnosed with exocrine pancreatic insufficiency by low fecal elastase-1. *Gastroenterology Research and Practice*, 5290642-5290642.
84. Shandro, B. M., Nagarajah, R., & Poullis, A. (2018). Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, *9*(5), 39.
85. Haas, S., Krins, S., Knauerhase, A., & Löhr, M. (2015). Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *JOP. Journal of the Pancreas*, *16*(1), 58-62.
86. Whitcomb, D. C. (2016). Peering into the “black box” of the complex chronic pancreatitis syndrome. *Pancreas*, *45*(10), 1361.

87. Sato, A., Irisawa, A., Bhutani, M. S., Shibukawa, G., Yamabe, A., Fujisawa, M., ... & Maki, T. (2018). Significance of normal appearance on endoscopic ultrasonography in the diagnosis of early chronic pancreatitis. *Endoscopic ultrasound*, 7(2), 110.
88. Hernaez, R., & Thrift, A. P. (2017). High negative predictive value, low prevalence, and spectrum effect: Caution in the interpretation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(9), 1355-1358.
89. Arasaradnam, R. P., Brown, S., Forbes, A., Fox, M. R., Hungin, P., Kelman, L., ... & Smith, S. C. (2018). Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology. *Gut*, 67(8), 1380-1399.
90. Erchinger, F., Engjom, T., Jurmy, P., Tjora, E., Gilja, O. H., & Dimcevski, G. (2017). Fecal fat analyses in chronic pancreatitis importance of fat ingestion before stool collection. *PloS one*, 12(1), e0169993.
91. Vanga, R. R., Tansel, A., Sidiq, S., El-Serag, H. B., & Othman, M. O. (2018). Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(8), 1220-1228.
92. Domínguez-Muñoz, J. E., Nieto, L., Vilariño, M., Lourido, M. V., & Iglesias-García, J. (2016). Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreas*, 45(2), 241-247.
93. Lindkvist, B., Phillips, M. E., & Domínguez-Muñoz, J. E. (2015). Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology*, 15(6), 589-597.
94. Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Douidi, M., Baradaran, A., & Nasri, H. (2014). Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *International journal of preventive medicine*, 5(8), 927.
95. Ahmad, A. F., Dwivedi, G., O’Gara, F., Caparros-Martin, J., & Ward, N. C. (2019). The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 317(5), 923-938.

96. Bergheanu, S. C., Bodde, M. C., & Jukema, J. W. (2017). Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Netherlands Heart Journal*, 25(4), 231-242.
97. Губергриц, Н. Б., & Бондаренко, О. А. (2013). Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: как часто сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени?. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, (2), 9-10.
98. Bittar, R., Giral, P., Couvert, P., Cherfils, C., Fesal-Fouquier, V., Koujah, N., ... & Bonnefont-Rousselot, D. (2019). Hypertriglyceridemia And Sensibility To Exogenous Fat. *Atherosclerosis*, 287, e234.
99. Venugopal, S. K., Anoruo, M., & Jialal, I. (2020). Biochemistry, Low Density Lipoprotein. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
100. Klein-Szanto, A. J., & Bassi, D. E. (2019). Keep recycling going: New approaches to reduce LDL-C. *Biochemical Pharmacology*, 164, 336-341.
101. Zhong, S., Li, L., Shen, X., Li, Q., Xu, W., Wang, X., ... & Yin, H. (2019). An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 144, 266-278.
102. Zhao, Y., Hasse, S., Zhao, C., & Bourgoin, S. G. (2019). Targeting the autotaxin–Lysophosphatidic acid receptor axis in cardiovascular diseases. *Biochemical pharmacology*, 164, 74-81.
103. Venugopal, S. K., Anoruo, M., & Jialal, I. (2020). Biochemistry, Low Density Lipoprotein. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
104. Coakley, J. C. (2018). Lipids in children and links to adult vascular disease. *The Clinical Biochemist Reviews*, 39(3), 65.
105. Carr, S. S., Hooper, A. J., Sullivan, D. R., & Burnett, J. R. (2019). Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology*, 51(2), 148-154.
106. Raal, F. J., Hovingh, G. K., & Catapano, A. L. (2018). Familial hypercholesterolemia treatments: guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*, 277, 483-492.
107. Langsted, A., & Nordestgaard, B. G. (2019). Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology*, 51(2), 131-141.

108. Katsiki, N., & Mikhailidis, D. P. (2018). Lipids: a personal view of the past decade. *Hormones*, 17(4), 461-478.
109. Alempijevic, T., Dragasevic, S., Zec, S., Popovic, D., & Milosavljevic, T. (2017). Non-alcoholic fatty pancreas disease. *Postgraduate medical journal*, 93(1098), 226-230.
110. Pinte, L., Balaban, D. V., Băicuș, C., & Jinga, M. (2019). Non-alcoholic fatty pancreas disease—practices for clinicians. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 57(3), 209-219.
111. Tariq, H., Nayudu, S., Akella, S., Glandt, M., & Chilimuri, S. (2016). Non-alcoholic fatty pancreatic disease: a review of literature. *Gastroenterology research*, 9(6), 87.
112. Begovatz, P., Koliaki, C., Weber, K., Strassburger, K., Nowotny, B., Nowotny, P., ... & Roden, M. (2015). Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia*, 58(7), 1646-1655.
113. Tahtacı, M., Algın, O., Karakan, T., Yürekli, Ö. T., Alışık, M., Köseoğlu, H., ... & Ersoy, O. (2018). Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas?. *The Turkish journal of gastroenterology*, 29(5), 588.
114. Scherer, J., Singh, V., Pitchumoni, C. S., & Yadav, D. (2014). Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis-an update. *Journal of clinical gastroenterology*, 48(3), 195.
115. Melitas, C., & Meiselman, M. (2018). Metabolic pancreatitis: pancreatic steatosis, hypertriglyceridemia, and associated chronic pancreatitis in 3 patients with metabolic syndrome. *Case reports in gastroenterology*, 12, 331-336.
116. Pedersen, S. B., Langsted, A., & Nordestgaard, B. G. (2016). Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA internal medicine*, 176(12), 1834-1842.
117. Ферфецька, К. В. (2013). Роль метаболічного синдрому в розвитку хронічного панкреатиту (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*, 17(2 (66)), 174-177.

118. Ou, H. Y., Wang, C. Y., Yang, Y. C., Chen, M. F., & Chang, C. J. (2013). The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PloS one*, 8(5), e62561.
119. Гончарова, Н. Н., Колесник, В. П., Сомкина, Е. А., Белоусов, О. В., & Денисенко, Д. А. (2019). Состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы, 354-361.
120. Колесникова, Л., Даренская, М. А., & Колесников, С. И. (2017). Свободнорадикальное окисление: взгляд патолога. *Бюллетень сибирской медицины*, 16(4), 16-29.
121. Tokudome, T., Otani, K., Miyazato, M., & Kangawa, K. (2019). Ghrelin and the heart. *Peptides*, 111, 42-46.
122. Napolitano, T., Silvano, S., Vieira, A., Balaji, S., Garrido-Utrilla, A., Friano, M. E., ... & Collombat, P. (2018). Role of ghrelin in pancreatic development and function. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20, 3-10.
123. Ukkola, O. (2015). Ghrelin and atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*, 26(4), 288-291.
124. Colldén, G., Tschöp, M. H., & Müller, T. D. (2017). Therapeutic potential of targeting the ghrelin pathway. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 798.
125. Rodriguez, A., Gómez-Ambrosi, J., Catalán, V., Gil, M. J., Becerril, S., Sáinz, N., ... & Frühbeck, G. (2009). Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *International journal of obesity*, 33(5), 541-552.
126. Sangiao-Alvarellos, S., Vazquez, M. J., Varela, L., Nogueiras, R., Saha, A. K., Cordido, F., ... & Dieguez, C. (2009). Central ghrelin regulates peripheral lipid metabolism in a growth hormone-independent fashion. *Endocrinology*, 150(10), 4562-4574.
127. Груздева, О. В., Бородкина, Д. А., Белик, Е. В., Акбашева, О. Е., Паличева, Е. И., & Барбараш, О. Л. (2019). Грелин–физиология и патофизиология: в центре внимания сердечно-сосудистая система. *Кардиология*, 59(3), 60-67.
128. Rusu, C. C., Racasan, S., Moldovan, D., Potra, A., Tirinescu, D., Budurea, C., ... & Delean, D. (2018). Ghrelin and acyl ghrelin levels are associated with inflammatory and

- nutritional markers and with cardiac and vascular dysfunction parameters in hemodialysis patients. *International urology and nephrology*, 50(10), 1897-1906.
129. Kurowska, P., Mlyczynska, E., & Rak, A. (2019). Effect of ghrelin on the apoptosis of various cells. A critical review. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 70(1), 3-13.
130. Gimbrone, M. A. (1995). Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *American Journal of Cardiology*, 75(6), 67-70.
131. Shankar, S. K., Mahadevan, A., Satishchandra, P., Kumar, R. U., Yasha, T. C., Santosh, V., ... & Nath, A. (2005). Neuropathology of HIV/AIDS with an overview of the Indian scene. *Indian J Med Res*, 121(4), 468-488.
132. Incalza, M. A., D'Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., & Giorgino, F. (2018). Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*, 100, 1-19.
133. Сысоев, К. А. (2017). Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия*, 23(5), 447-456.
134. Gimbrone Jr, M. A., & García-Cardeña, G. (2016). Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation research*, 118(4), 620-636.
135. Incalza, M. A., D'Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., & Giorgino, F. (2018). Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*, 100, 1-19.
136. Eckard, A. R., Cho, S., O'Riordan, M. A., & McComsey, G. A. (2017). Kallistatin levels in HIV-infected patients and effects of statin therapy. *Biomarkers*, 22(1), 55-62.
137. Yin, H., Gao, L., Shen, B., Chao, L., & Chao, J. (2010). Kallistatin inhibits vascular inflammation by antagonizing tumor necrosis factor- α -induced nuclear factor κ B activation. *Hypertension*, 56(2), 260-267.
138. Pinho, A. V., Chantrill, L., & Rooman, I. (2014). Chronic pancreatitis: a path to pancreatic cancer. *Cancer letters*, 345(2), 203-209.

139. Guo, Y., Li, P., Gao, L., Zhang, J., Yang, Z., Bledsoe, G., ... & Chao, J. (2017). Kallistatin reduces vascular senescence and aging by regulating micro RNA-34a-SIRT 1 pathway. *Aging Cell*, 16(4), 837-846.
140. Chao, J., Li, P., & Chao, L. (2017). Kallistatin: double-edged role in angiogenesis, apoptosis and oxidative stress. *Biological Chemistry*, 398(12), 1309-1317.
141. Yao, Y., Li, B., Liu, C., Fu, C., Li, P., Guo, Y., ... & Chao, J. (2018). Reduced plasma kallistatin is associated with the severity of coronary artery disease, and kallistatin treatment attenuates atherosclerotic plaque formation in mice. *Journal of the American Heart Association*, 7(21), e009562.
142. Chao, J., Bledsoe, G., & Chao, L. (2016). Protective role of kallistatin in vascular and organ injury. *Hypertension*, 68(3), 533-541.
143. Yiu, W. H., Wong, D. W., Wu, H. J., Li, R. X., Yam, I., Chan, L. Y., ... & Tang, S. C. (2016). Kallistatin protects against diabetic nephropathy in db/db mice by suppressing AGE-RAGE-induced oxidative stress. *Kidney International*, 89(2), 386-398.
144. Chao, J., Li, P., & Chao, L. (2017). Kallistatin suppresses cancer development by multi-factorial actions. *Critical reviews in oncology/hematology*, 113, 71-78.
145. Cheng, Z., Lv, Y., Pang, S., Bai, R., Wang, M., Lin, S., ... & Xu, R. (2015). Kallistatin, a new and reliable biomarker for the diagnosis of liver cirrhosis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(3), 194-200.
146. Guo, Y., Li, P., Bledsoe, G., Yang, Z. R., Chao, L., & Chao, J. (2015). Kallistatin inhibits TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition by differential regulation of microRNA-21 and eNOS expression. *Experimental cell research*, 337(1), 103-110.
147. Wolf, W. C., Harley, R. A., Sluce, D., Chao, L., & Chao, J. (1998). Cellular localization of kallistatin and tissue kallikrein in human pancreas and salivary glands. *Histochemistry and cell biology*, 110(5), 477-484.
148. Huang, K. F., Yang, H. Y., Xing, Y. M., Lin, J. S., & Diao, Y. (2014). Recombinant human kallistatin inhibits angiogenesis by blocking VEGF signaling pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, 115(3), 575-584.

149. Gao, L., Li, P., Zhang, J., Hagiwara, M., Shen, B., Bledsoe, G., ... & Chao, J. (2014). Novel role of kallistatin in vascular repair by promoting mobility, viability, and function of endothelial progenitor cells. *Journal of the American Heart Association*, 3(5), e001194.
150. Italiani, P., & Boraschi, D. (2014). From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. *Frontiers in immunology*, 5, 514.
151. Li, B., Sheng, Z., Liu, C., Qian, L., Wu, Y., Wu, Y., ... & Yao, Y. (2019). Kallistatin inhibits atherosclerotic inflammation by regulating macrophage polarization. *Human gene therapy*, 30(3), 339-351.
152. Martinez, F. O., & Gordon, S. (2014). The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000prime reports*, 6, 13-13.
153. Fernández-Velasco, M., González-Ramos, S., & Boscá, L. (2014). Involvement of monocytes/macrophages as key factors in the development and progression of cardiovascular diseases. *Biochemical Journal*, 458(2), 187-193.
154. Saha, B., Bala, S., Hosseini, N., Kodys, K., & Szabo, G. (2015). Krüppel-like factor 4 is a transcriptional regulator of M1/M2 macrophage polarization in alcoholic liver disease. *Journal of leukocyte biology*, 97(5), 963-973.
155. Li, B., Sheng, Z., Liu, C., Qian, L., Wu, Y., Wu, Y., ... & Yao, Y. (2019). Kallistatin inhibits atherosclerotic inflammation by regulating macrophage polarization. *Human gene therapy*, 30(3), 339-351.
156. Forbes, J. D., Van Domselaar, G., & Bernstein, C. N. (2016). The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases. *Frontiers in microbiology*, 7, 1081.
157. Chen, B., Sun, L., & Zhang, X. (2017). Integration of microbiome and epigenome to decipher the pathogenesis of autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity*, 83, 31-42.
158. Ehrlich, S. D. (2016). The human gut microbiome impacts health and disease. *Comptes rendus biologiques*, 339(7-8), 319-323.
159. Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome medicine*, 8(1), 1-11.

160. Pagliari, D., Piccirillo, C. A., Larbi, A., & Cianci, R. (2015). The interactions between innate immunity and microbiota in gastrointestinal diseases. *Journal of Immunology Research*, 2015, 898297.
161. Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(29), 8787.
162. Blacher, E., Levy, M., Tatrovsky, E., & Elinav, E. (2017). Microbiome-modulated metabolites at the interface of host immunity. *The Journal of Immunology*, 198(2), 572-580.
163. Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*, 57(1), 1-24.
164. Wang, C., & Li, J. (2015). Pathogenic microorganisms and pancreatic cancer. *Gastrointestinal Tumors*, 2(1), 41-47.
165. Frosali, S., Pagliari, D., Gambassi, G., Landolfi, R., Pandolfi, F., & Cianci, R. (2015). How the intricate interaction among toll-like receptors, microbiota, and intestinal immunity can influence gastrointestinal pathology. *Journal of immunology research*, 2015, 489821.
166. Pagliari, D., Saviano, A., Newton, E. E., Serricchio, M. L., Dal Lago, A. A., Gasbarrini, A., & Cianci, R. (2018). Gut microbiota-immune system crosstalk and pancreatic disorders. *Mediators of Inflammation*, 2018, 7946431.
167. Lin, L., & Zhang, J. (2017). Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC immunology*, 18(1), 1-25.
168. Sartor, R. B., & Wu, G. D. (2017). Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology*, 152(2), 327-339.
169. Signoretti, M., Roggiolani, R., Stornello, C., Delle Fave, G., & Capurso, G. (2017). Gut microbiota and pancreatic diseases. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 63(4), 399-410.

170. Chonchubhair, H. M. N., Bashir, Y., Dobson, M., Ryan, B. M., Duggan, S. N., & Conlon, K. C. (2018). The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology*, *18*(4), 379-385.
171. Ciocan, D., Rebours, V., Voican, C. S., Wrzosek, L., Puchois, V., Cassard, A. M., & Perlemuter, G. (2018). Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Scientific reports*, *8*(1), 1-12.
172. Frost, F., Kacprowski, T., Rühlemann, M., Bülow, R., Kühn, J. P., Franke, A., ... & Völzke, H. (2019). Impaired exocrine pancreatic function associates with changes in intestinal microbiota composition and diversity. *Gastroenterology*, *156*(4), 1010-1015.
173. Zhou, C. H., Meng, Y. T., Xu, J. J., Fang, X., Zhao, J. L., Zhou, W., ... & Hu, L. H. (2020). Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*, *20*(1), 16-24.
174. Akshintala, V. S., Talukdar, R., Singh, V. K., & Goggins, M. (2019). The gut microbiome in pancreatic disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *17*(2), 290-295.
175. Memba, R., Duggan, S. N., Chonchubhair, H. M. N., Griffin, O. M., Bashir, Y., O'Connor, D. B., ... & Conlon, K. C. (2017). The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: a systematic review. *Pancreatology*, *17*(6), 867-874.
176. Capurso, G., Signoretti, M., Archibugi, L., Stigliano, S., & Delle Fave, G. (2016). Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European gastroenterology journal*, *4*(5), 697-705.
177. Tan, C., Ling, Z., Huang, Y., Cao, Y., Liu, Q., Cai, T., ... & Xu, K. (2015). Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis. *Pancreas*, *44*(6), 868-875.
178. Karimaei, S., Sadeghi, J., Asadian, M., Esghaei, M., Pourshafie, M. R., & Talebi, M. (2016). Antibacterial potential and genetic profile of *Enterococcus faecium* strains isolated from human normal flora. *Microbial pathogenesis*, *96*, 67-71.

179. Jandhyala, S. M., Madhulika, A., Deepika, G., Rao, G. V., Reddy, D. N., Subramanyam, C., ... & Talukdar, R. (2017). Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Scientific reports*, 7, 43640.
180. Smolinska, A., Tedjo, D. I., Blanchet, L., Bodelier, A., Pierik, M. J., Masclee, A. A., ... & van Schooten, F. J. (2018). Volatile metabolites in breath strongly correlate with gut microbiome in CD patients. *Analytica chimica acta*, 1025, 1-11.
181. Lecomte, V., Kaakoush, N. O., Maloney, C. A., Raipuria, M., Huinao, K. D., Mitchell, H. M., & Morris, M. J. (2015). Changes in gut microbiota in rats fed a high fat diet correlate with obesity-associated metabolic parameters. *PloS one*, 10(5), e0126931.
182. Ahmad, A. F., Dwivedi, G., O’Gara, F., Caparros-Martin, J., & Ward, N. C. (2019). The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 317(5), 923-938.
183. Jie, Z., Xia, H., Zhong, S. L., Feng, Q., Li, S., Liang, S., ... & Zhang, D. (2017). The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature communications*, 8(1), 1-12.
184. Христич, Т. Н. (2018). Значение микробиоты в патогенезе метаболических расстройств и развитии дисбиоза при хроническом панкреатите. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, (3), 31-37.
185. Parida, S. K., Pottakkat, B., Raja, K., Vijayahari, R., & Lakshmi, C. P. (2014). Bacteriological profile of pancreatic juice in patients with chronic pancreatitis. *JOP. Journal of the Pancreas*, 15(5), 475-477.
186. Ярошенко, Л. А. (2015). Особенности патогенеза и лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом. *Сучасна гастроентерологія*, (1), 108-112.
187. Tang, W. W., Kitai, T., & Hazen, S. L. (2017). Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation research*, 120(7), 1183-1196.

188. Kitai, T., & Tang, W. H. (2018). Gut microbiota in cardiovascular disease and heart failure. *Clinical Science*, 132(1), 85-91.
189. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті: наказ МОЗ України від 10 вересня 2014 року № 638 [Інтернет] <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0638282-14#Text>
190. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця: наказ МОЗ України від 2 березня 2016 року № 152 [Інтернет] http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ25649.html
191. Гребенів, А. Л. (2001). Пропедевтика внутрішніх хвороб: *Підручник*, 5 видання; Медицина, 592.
192. Івашкін К. Т. & Султанов В. Т. (2000). Пропедевтика внутрішніх хвороб: *Практикум*, Санкт-Петербург; Видавництво «Пітер», 380-399.
193. Чернявський, В. В. (2018). Науково-практичне обґрунтування неінвазивних діагностично-лікувальних підходів при захворюваннях езофагогастродуоденальної зони, печінки, підшлункової залози та кишки: *Автореферат*, 3-5.
194. Русин, В. І., Сірчак, Є. С., & Курчак, Н. Ю. (2014). Оцінка ефективності замісної ферментної терапії за допомогою ¹³C-змішаного тригліцеридного та ¹³C-амілазного дихальних тестів у хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 2 (50), 21-25.
195. Русин, В. І., Сірчак, Є. С., & Курчак, Н. Ю. (2014). Діагностичні можливості ¹³C-змішаного тригліцеридного дихального тесту у хворих після холецистектомії. *Гастроентерологія*, 53(3), 51-55.
196. Babinets, L. S., Shevchenko, N. A., Sasik, G. M., & Zemlyak, O. S. (2018). Дисліпідемія та чинники її поглиблення при коморбідності хронічного панкреатиту і цукрового діабету. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 44-49.

197. Батаева, Ю. Е., Кириченко, В. А., Кульбашевский, В. В., & Сергеев, В. Г. (2017). Метод D. Celermajer и его возможности в оценке функции эндотелия. *Клінічна інформатика і телемедицина*, 12(13), 64-69.
198. Матюха, О. В., & Нічик, О. В. (2006). Експрес-оцінка афективних порушень: скринінг емоційного стану. *Український вісник психоневрології*, 14(4), 48-53.
199. Метельская, В. А. (2018). Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. *Российский кардиологический журнал*, (8), 65-73.
200. World Health Organization. (2017). Cardiovascular diseases (CVDs) fact sheet. *World Health Organization*.
201. Христич, Т. М., & Гонцарюк, Д. О. (2018). Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (3), 20-27.
202. Rasineni, K., Thomes, P. G., Kubik, J. L., Harris, E. N., Kharbanda, K. K., & Casey, C. A. (2019). Chronic alcohol exposure alters circulating insulin and ghrelin levels: role of ghrelin in hepatic steatosis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 316(4), 453-461.
203. Танащян, М. М., Лагода, О. В., Евдокименко, А. Н., Шабалина, А. А., & Раскуражев, А. А. (2018). Церебральный атеросклероз: биомаркерный профиль. *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*, 118(5), 23-29.
204. Ma, J., & Li, H. (2018). The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1082.

ДОДАТКИ

Додаток А.1

Список публікацій за темою дисертації

1. Русин, В. І., Сірчак, Є. С., Опаленик, С. М., & Курчак, Н. Ю. (2017). Порухення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит різного генезу. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», 1 (55), 68-71.* <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/15052> (Особистий внесок - виконала обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих результатів, сформулювала висновки, виконала підготовку статті до друку).
2. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2017). Порухення ліпідного профілю у хворих на хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (1), 59-63.* doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i1.7218 (Особистий внесок - провела клінічне, лабораторне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).
3. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2017). Стратифікація модифікуючих факторів ризику атеросклерозу у хворих на хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 88-93.* doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i4.8357 (Особистий внесок - провела клінічне дослідження, статистичну обробку, оцінила та узагальнила результати, виконала підготовку статті до друку).
4. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2018). Динаміка показників ліпідного профілю у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз на фоні комплексної терапії із використанням урсодезоксихолевої кислоти. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (1), 127-131.* doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8481 (Особистий внесок - виконала клінічні дослідження, статистичне обчислення та аналіз результатів, підготувала статтю до друку).

5. Sirchak, E. S., Opalenyk, S. M., & Kurchak, N. Y. Kallistatin level in patients with combination of chronic pancreatitis and atherosclerosis. *Wiadomości Lekarskie*, TOM LXXI, Nr2 cz I, 315-318. (Особистий внесок - здійснила відбір та клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, узагальнила кінцеві результати).
6. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2018). Клініко-епідеміологічні особливості перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з атеросклерозом. *Медичні перспективи*, 23(3-1), 188-192. [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3\(part1\).142373](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142373) (Особистий внесок - самостійно виконала інформаційний пошук та аналіз сучасних літературних джерел, узагальнила отриману інформацію та підготувала матеріал до друку).
7. Сірчак, Є. С., Русин, В. І., & Опаленик, С. М. (2018). Сучасні підходи до діагностики дисциркуляторної енцефалопатії у хворих на хронічний панкреатит. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина*, 58(2), 125-129. <https://doi.org/10.24144/2415-8127.2018.58.125-129> (Особистий внесок - виконала клініко-лабораторне дослідження, статистичну обробку результатів, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).
8. Sirchak, Y. S., Opalenyk, S. M., & Kurchak, N. Y. (2019). Особливості біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 121-124. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10061> (Особистий внесок - виконала клініко-лабораторні дослідження, статистичний аналіз, сформулювала висновки та підготувала матеріал до друку).
9. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2019). Дослідження рівня греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. *Український журнал медицини, біології та спорту*, (4, № 5), 192-196. doi: 10.26693/jmbs04.05.192 (Особистий внесок - провела клініко-лабораторні дослідження, статистичну обробку та узагальнення даних, підготовку матеріалу до друку).
10. Сірчак, Є. С., & Опаленик, С. М. (2019). Вплив мелатоніну на перебіг хронічного панкреатиту та атеросклерозу. *Сімейна медицина*. (5-6), 77-80.

- doi: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.5-6.2019.193888> (Особистий внесок - провела клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, узагальнила та проаналізувала отримані результати, підготувала статтю до друку).
11. Sirchak, Y. S., Opalenyk, S. M., Petrichko, O. I., & Bedey, N. V. (2019). Effect of kallistatin and ghrelin on the formation of endothelial dysfunction in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis. *Wiadomosci Lekarskie*, 72, 2085-2088. doi: 10.36740/WLek201911104 (Особистий внесок - провела клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, узагальнила та проаналізувала отримані результати, підготувала статтю до друку).
 12. Sirchak, Y., & Opalenyk, S. (2020). Dynamics of Indicators of Psychoemotional Condition in Patients with Chronic Pancreatitis and Atherosclerosis on the Background of Intestinal Dysbiosis Correction. *Galician Medical Journal*, 27(1), 8-12. doi:10.21802/gmj.2020.1.11 (Особистий внесок - провела клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, узагальнила та проаналізувала отримані результати, підготувала статтю до друку).
 13. Сірчак Є. С., Опаленик С. М., & Пічкач Й. І. (2018) Діагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з атеросклерозом. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-й річниці створення кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». 26-27 квітня 2018. м. Івано-Франківськ, 56-57. (Особистий внесок – провела клінічне дослідження хворих, статистичний аналіз, сформулювала висновки).
 14. Сірчак Є.С., Опаленик С.М., Ковач С.В., & Олексик О.Т. (2019) Дисбіотичні зміни у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. *Збірник наукових праць XII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини»*, 380-385. (Особистий внесок – провела аналіз та статистичну обробку даних, підготувала статтю до друку).

15. Сірчак Є. С., Опаленик С. М., & Ковач С. В. (2020) Динаміка показників ліпідограми у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз на фоні комплексної терапії із використанням полікосанолів та червоного ферментованого рису (МОНАКОЛІНУ К). *Збірник наукових праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини»*, 89-94. (Особистий внесок – провела клінічне обстеження та аналіз лабораторних показників, підготувала статтю до друку).

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення дисертаційного дослідження висвітлено на наступних науково-практичних конференціях:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-й річниці створення кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Івано-Франківськ, 26-27 квітня 2018, форма участі – усна доповідь).

2. Міжнародна науково-практична міждисциплінарна конференція «Загальні механізми та закономірності розвитку хвороби та її корекції в аспекті хірургічної, педіатричної та терапевтичної патологій» (м. Ужгород, 18-19 жовтня 2018 року, форма участі – усна доповідь).

3. 73-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького складу Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 26 лютого 2019 року, форма участі – стендова доповідь).

4. XII Міжнародна міждисциплінарна науко-практична конференція «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (санаторій «Квітка Полонини», Закарпатська область, 12-13 квітня 2019 року, форма участі – публікація).

5. 74-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького складу Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 25 лютого 2020 року, форма участі – усна доповідь).

6. XIII Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (Санаторій «Квітка Полонини», Закарпатська область, 3-4 квітня 2020 року, форма участі – публікація).

Додаток Б

Акти впровадження в лікувальний процес



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Декан медичного факультету

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

д.мед.н., проф. О.О. Болдіжар

« 5 » _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Найменування:

«Зміни рівня греліну у хворих з поєднаною патологією: хронічним панкреатитом та атеросклерозом».

Ким запропоновано, адреса виконавців: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.мед.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Сірчак Є.С. Дослідження рівня греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз / Є. С. Сірчак, С. М. Опаленик // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. - Том 4, № 5 (21). - С. 192-196.

Впроваджено: у навчальний процес кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ».

Термін впровадження: вересень-грудень 2020 рр.

Загальна кількість спостережень: практичні заняття та лекції на III курсі.

Ефективність впровадження: поглиблення знань щодо особливостей перебігу та патогенезу хронічного панкреатиту та атеросклерозу.

Примітки, пропозиції: продовжити впровадження.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедрою пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ», д.мед.н., проф. Є.С. Сірчак

« 5 » _____ 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

КНП «Іршавська районна лікарня»

Іршавської районної ради

Закарпатської області

С.В. Караслай

« 03 » _____ 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Оптимізація комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Сірчак Е. С. Клиническая эффективность комплексной терапии больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом с использованием урсодезоксихолиевой кислоты и высоких доз заместительной терапии ферментами поджелудочной железы / Е. С. Сірчак, С. М. Опаленик // Практическая гастроэнтерология. – 2019. - Том 3 Медицинский алфавит № 20 (395). – С. 51-53. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-20\(395\)-51-53](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-51-53)

Впроваджено в роботу: роботу терапевтичного відділення КНП «Іршавська районна лікарня» Іршавської районної ради Закарпатської області

Термін впровадження: 2019-2020 рр.

- 1. Кількість пацієнтів:** 75
- 2. Ефективність впровадження:** Використання запропонованого методу комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз довів свою дієвість у порівнянні з хворими, яким було призначене тільки базове лікування. Підтвердженням цього було достовірне зниження клінічних проявів захворювання та суттєве покращення лабораторно-інструментальних показників у цих пацієнтів.
- 3. Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження: завідувача кардіологічним відділенням

« 03 »



_____ 2020 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Декан медичного факультету

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

д.мед.н., проф. О.О. Болдіжар

« 4 » _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Найменування:

«Зміни рівня каллістатину у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз».

Ким запропоновано, адреса виконавців: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.мед.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Sirchak E. S. Kallistatin level in patients with combination of chronic pancreatitis and atherosclerosis / E. S. Sirchak, S. M. Opalenyk, N. Yu. Kurchak // Wiadomosci Lekarskie. – 2018. – TOM LXXI, Nr2 cz I. P. 315-318.

Впроваджено: у навчальний процес кафедри факультетської терапії медичного факультету ДВНЗ «УжНУ».

Термін впровадження: вересень-грудень 2020 рр.

Загальна кількість спостережень: практичні заняття та лекції на IV курсі.

Ефективність впровадження: поглиблення знань щодо особливостей патогенезу та перебігу хронічного панкреатиту та атеросклерозу.

Примітки, пропозиції: продовжити впровадження.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедрою факультетської терапії медичного факультету ДВНЗ «УжНУ», д.мед.н., проф. Т. М. Ганич

« 4 » _____ 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України,
д. мед. наук, професор Ю. М. Степанов



09 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Оптимізація комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Сірчак Е. С. Клиническая эффективность комплексной терапии больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом с использованием урсодезоксихолиевой кислоты и высоких доз заместительной терапии ферментами поджелудочной железы / Е. С. Сірчак, С. М. Опаленик // Практическая гастроэнтерология. – 2019. - Том 3 Медицинский алфавит № 20 (395). – С. 51-53. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-20\(395\)-51-53](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-51-53)

Впроваджено в роботу

Термін впровадження: 2019-2020 рр.

- 1. Кількість пацієнтів:** 25
- 2. Ефективність впровадження:** Використання запропонованого методу комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз довів свою дієвість у порівнянні з хворими, яким було призначене тільки базове лікування. Підтвердженням цього було достовірне зниження клінічних проявів захворювання та суттєве покращення лабораторно-інструментальних показників у цих пацієнтів.
- 3. Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження:

Степанов Ю. М.

«30» 09 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України, д. мед. наук, професор



Степанов

09 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Можливості ранньої діагностики зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Русин В. І. Порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит різного генезу / В. І. Русин, Є. С. Сірчак, С. М. Опаленик // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», випуск 1 (55). – 2017. – С. 68-71.
<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/15052>

1. **Впроваджено в роботу**
2. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
3. **Кількість пацієнтів:** 35
4. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованих методів діагностики зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз є високоінформативними вже на ранній стадії її формування, що дає можливість вчасно та прицільно вибрати правильний терапевтичний підхід.
5. **Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження:

Степанов

«30» 09 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ДУ «Інститут
гастроентерології НАМН
України,

д-мед.наук, професор

Ю.М. Степанов

2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Порушення ліпідного обміну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Сірчак Є. С. Порушення ліпідного профілю у хворих на хронічний панкреатит / Є. С. Сірчак, С. М. Опаленик // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2017. - № 1. – С. 59-63.

DOI 10.11603/1811-2471.2017.v0.i1.7218

1. **Впроваджено в роботу**
2. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
3. **Кількість пацієнтів:** 30
4. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованої схеми діагностичного підходу та оцінки ліпідного обміну у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з атеросклерозом дало можливість покращити вибір лікувальної тактики таких пацієнтів.
5. **Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження:

Скєєрз Скєєрда і.ю.

« 30 » 09 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

Комунального некомерційного підприємства

«Центральна міська клінічна лікарня»

Ужгородської міської ради

І. І. Курах

«18» вересня 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Особливості клініко-епідеміологічної картини хронічного панкреатиту при поєднанні з атеросклерозом.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Сірчак Є. С. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з атеросклерозом / Є. С. Сірчак, С. М. Опаленик // Науковий журнал ДЗ «Медичні перспективи». – 2018. - Том XXIII. - №3, ч. 1. – С. 188-192.

Впроваджено в роботу кардіологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради

Термін впровадження: 2019-2020 рр.

1. Кількість пацієнтів: 110

2. Ефективність впровадження: Знання важливих епідеміологічних аспектів та особливостей клінічного перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з атеросклерозом дозволяє своєчасно встановити та призначити раціональну, патогенетично обгрунтовану комплексну терапію таких пацієнтів.

3. Висновки і пропозиції: рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження з відповідальним кардіологічним відділенням

«18» 09 2020 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

Комунального некомерційного підприємства

«Центральна міська клінічна лікарня»

Ужгородської міської ради

І. І. Курах

«21» вересня 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Особливості діагностики та корекції психоемоційних порушень у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Sirchak, Yelizaveta, and Svitlana Opalenyk. "Dynamics of Indicators of Psychoemotional Condition in Patients with Chronic Pancreatitis and Atherosclerosis on the Background of Intestinal Dysbiosis Correction." *Galician Medical Journal* 27.1 (2020).

DOI: 10.21802/gmj.2020.1.11

Впроваджено в роботу неврологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради

Термін впровадження: 2019-2020 рр.

1. Кількість пацієнтів: 103

2. Ефективність впровадження: Використання запропонованого діагностичного комплексу з метою оцінки стану мікрофлори товстої кишки та її впливу на психоемоційний стан хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з атеросклерозом, дає можливість вчасно провести корекцію виявлених порушень та, відповідно, сприяє швидшому їх відновленню.

3. Висновки і пропозиції: рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження: завідувачий неврологічним відділенням *КМЦ*

Григара В.С.

«21» IX 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.О. ДИРЕКТОРА
КНП «Хустська центральна районна
лікарня ім. Віцинського О. П.»
Хустської районної ради
Закарпатської області
В.І. ЧЕГІЛЬ
2020



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Можливості ранньої діагностики зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Русин В. І. Порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит різного генезу / В. І. Русин, Є. С. Сірчак, С. М. Опаленик // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», випуск 1 (55). – 2017. – С. 68-71.

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/15052>

Впроваджено в роботу терапевтичного відділення №1 КНП «Хустська центральна районна лікарня ім. Віцинського О. П.» Хустської районної ради, Закарпатської області

- 1. Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
- 2. Кількість пацієнтів:** 180
- 3. Ефективність впровадження:** Використання запропонованих методів діагностики зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз є високоінформативними вже на ранній стадії її формування, що дає можливість вчасно та прицільно вибрати правильний терапевтичний підхід.
- 4. Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження: завідувач терапевтичним відділенням № 1



«5» жовт. 2020 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар КП "РОКЛДЦ ім. В. Поліщука"
Рівненської обласної ради

Шустик Р.П.

15.09.2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Зміни рівня каллістатину у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Sirchak E. S. Kallistatin level in patients with combination of chronic pancreatitis and atherosclerosis / E. S. Sirchak, S. M. Opalenyk, N. Yu. Kurchak // Wiadomosci Lekarskie. – 2018. – TOM LXXI, Nr2 cz I. P. 315-318.

Впроваджено в роботу: КП "РОКЛДЦ ім. В. Поліщука" Рівненської обласної ради.

- 1. Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
- 2. Кількість пацієнтів:** 127.
- 3. Ефективність впровадження:** Запропонований доповнений діагностичний комплекс дає можливість встановити ступінь важкості та може слугувати критерієм прогнозування подальшого перебігу хронічного панкреатиту у хворих з поєднаною патологією.
- 4. Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальна за впровадження:

Зав. відділенням виїзної діагностики Гудима М.В.

15.09.2020 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар КП "РОКЛДЦ ім. В. Поліщука"
Рівненської обласної ради

Шустик Р.П.

15.09.2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Зміни рівня греліну у хворих з поєднаною патологією: хронічним панкреатитом та атеросклерозом.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Сірчак Є.С. Дослідження рівня греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз / Є. С. Сірчак, С. М. Опаленик // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. - Том 4, № 5 (21). - С. 192-196.

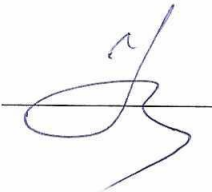
Впроваджено в роботу: КП "РОКЛДЦ ім. В. Поліщука" Рівненської обласної ради.

1. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
2. **Кількість пацієнтів:** 118.
3. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованої доповненої схеми діагностичного комплексу дає можливість прогнозувати перебіг та покращити лікувально-діагностичний підхід до пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з атеросклерозом.
4. **Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальна за впровадження:

Зав. відділенням виїзної діагностики Гудима М.В.

15.09.2020 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

Комунального некомерційного підприємства
«Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака»



Закарпатської обласної ради

Ю. Ю. Яцина

2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Зміни рівня калістатину у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Sirchak E. S. Kallistatin level in patients with combination of chronic pancreatitis and atherosclerosis / E. S. Sirchak, S. M. Opalenyk, N. Yu. Kurchak // Wiadomosci Lekarskie. – 2018. – TOM LXXI, Nr2 cz I. P. 315-318.

Впроваджено в роботу ендокринологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» Закарпатської обласної ради

Термін впровадження: 2019-2020 рр.

- 1. Кількість пацієнтів:** 80.
- 2. Ефективність впровадження:** Запропонований доповнений діагностичний комплекс дає можливість встановити ступінь важкості та може слугувати критерієм прогнозування подальшого перебігу хронічного панкреатиту у хворих з поєднаного патологією.
- 3. Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження: завідувача ендокринологічним відділенням

«05» 09 2020 р.

К. М. Н. Олексик О. Т.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

Комунального некомерційного підприємства
«Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака»



Ю. Ю. Яцина

_____ 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Зміни рівня греліну у хворих з поєднаною патологією: хронічним панкреатитом та атеросклерозом.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Сірчак Є.С. Дослідження рівня греліну у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз / Є. С. Сірчак, С. М. Опаленик // Український журнал медицини, біології та спорту, – 2019. - Том 4. № 5 (21). - С. 192-196.

Впроваджено в роботу ендокринологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» Закарпатської обласної ради

Термін впровадження: 2019-2020 рр.

1. **Кількість пацієнтів:** 100.
2. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованої доповненої схеми діагностичного комплексу дає можливість прогнозувати перебіг та покращити лікувально-діагностичний підхід до пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з атеросклерозом.
3. **Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження: завідувача ендокринологічним відділенням

«05» 09 2020 р.

к. м. н. Олексенк О. Т.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

Комунального некомерційного підприємства
«Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А.Новака»



Ю. Ю. Яцина

_____ 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Оптимізація комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Сірчак Е. С. Клиническая эффективность комплексной терапии больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом с использованием урсодезоксихолиевой кислоты и высоких доз заместительной терапии ферментами поджелудочной железы / Е. С. Сірчак, С. М. Опаленик // Практическая гастроэнтерология. – 2019. – Том 3 Медицинский алфавит № 20 (395). – С. 51-53. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-20\(395\)-51-53](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-51-53)

Впроваджено в роботу гастроентерологічного відділення КНЛ «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А.Новака» Закарпатської обласної ради

Термін впровадження: 2019-2020 рр.

1. **Кількість пацієнтів:** 75

2. **Ефективність впровадження:** Використання запропонованого методу комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз довів свою дієвість у порівнянні з хворими, яким було призначено тільки базове лікування. Підтвердженням цього було достовірне зниження клінічних проявів захворювання та суттєве покращення лабораторно-інструментальних показників у цих пацієнтів.

3. **Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження: завідувач гастроентерологічним відділенням

«*СВ*» *СВ* _____ 2020 р.

Брич Н. І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
ДИРЕКТОР
КНП «Іршавська районна лікарня»
Іршавської районної ради
Закарпатської області
С.В. Караслай
«04» вересня 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Оптимізація комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Установа, автори: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, 88000, вулиця Капушанська, 22, Ужгород, Закарпатська область, проф., д.м.н. Сірчак Є. С., аспір. Опаленик С. М.

Джерело інформації: Сірчак Е. С. Клиническая эффективность комплексной терапии больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом с использованием урсодезоксихолиевой кислоты и высоких доз заместительной терапии ферментами поджелудочной железы / Е. С. Сірчак, С. М. Опаленик // Практическая гастроэнтерология. – 2019. - Том 3 Медицинский алфавит № 20 (395). – С. 51-53. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-20\(395\)-51-53](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-51-53)

Впроваджено в роботу: роботу терапевтичного відділення КНП «Іршавська районна лікарня» Іршавської районної ради Закарпатської області

Термін впровадження: 2019-2020 рр.

- 1. Кількість пацієнтів:** 75
- 2. Ефективність впровадження:** Використання запропонованого методу комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз довів свою дієвість у порівнянні з хворими, яким було призначене тільки базове лікування. Підтвердженням цього було достовірне зниження клінічних проявів захворювання та суттєве покращення лабораторно-інструментальних показників у цих пацієнтів.
- 3. Висновки і пропозиції:** рекомендувати до впровадження в терапевтичних гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях медичних закладів України.

Відповідальний за впровадження: завідувача терапевтичним відділенням

«04» вересня 2020 р.