

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

Барані Василь Євгенович

УДК: 616.37-036.1+616.379-008.64]-085

ДИСЕРТАЦІЯ

Особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет
II типу та їх корекція

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


_____ В.Є. Барані

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

Ужгород – 2021

Анотація

Барані В.Є. Особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет II типу та їх корекція. – 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 ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет II типу та розробці ефективних методів їх терапії.

Обстежено 178 хворих на хронічний панкреатит (ХП) на фоні цукрового діабету (ЦД) II типу (I група – n=90) та без ЦД II типу (I група – n=88), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» ЗОР, у хірургічному відділенні №1 Мукачівської центральної районної лікарні ім. Святого Мартина, а також на диспансерному обліку в сімейного лікаря, дільничного терапевта протягом 2019-2021 років. Усі пацієнти, які знаходились під нашим спостереженням, отримували базисну терапію ЦД II типу та ХП згідно з вимогами уніфікованих клінічних протоколів. Залежно від призначеного комплексного методу терапії, усіх хворих на ЦД II типу та ХП (I група) та ХП без ЦД II типу (II група) поділено на дві підгрупи: 1.1 та 2.1 підгрупи обстежених хворих отримували лише базисне лікування (БЛ); 1.2 та 2.2 підгрупи хворих додатково до базисного лікування отримували амінокислотний комплекс, що включає аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату, а також препарат, що містить *Bacillus coagulans* та вітаміни групи В. Для порівняння отриманих результатів наукового дослідження створена контрольна група практично здорових осіб, репрезентативна за віком та статтю (n=20).

Результати отриманих даних указують на виражене зниження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) у хворих на ЦД II типу та ХП, а саме зниження показника фекальної еластази (ФЕ-1) у калі до $96,8 \pm 5,9$ мкг/г (при нормі $231,7 \pm 8,7$ мкг/г у контрольної групи – $p < 0,01$), а також показників ^{13}C -

змішаного тригліцеридного тесту (^{13}C -ЗТДТ) – максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв дослідження до $7,1 \pm 0,4$ % (при нормі $15,1 \pm 1,7$ % у контрольній групі – $p < 0,05$) та сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в 360 хв у кінці дослідження до $14,5 \pm 0,7$ % (при нормі $33,7 \pm 2,9$ % у контрольній групі – $p < 0,01$). При цьому в клінічній картині переважають ознаки диспепсії, метеоризму, а також відчуття переповнення у верхніх відділах живота (у $75,6$ % обстежених – $p < 0,01$).

Результати антропометричного дослідження вказують на порушення індексу маси тіла (ІМТ) у більшості обстежених пацієнтів на ХП. При цьому є різниця в показниках ІМТ в обстежених пацієнтів залежно від наявності чи відсутності ЦД II типу, зокрема серед хворих I групи частіше виявлено пацієнтів з надмірною вагою ($32,2$ % обстежених) та з ожирінням I ст. ($28,9$ % обстежених) – $p < 0,05$, тоді як серед пацієнтів II групи частіше визначали осіб з нормальною вагою ($40,9$ % обстежених – $p < 0,05$). Також у II групі хворих на $17,1$ % частіше діагностовано пацієнтів з дефіцитом маси тіла – $p < 0,01$.

Аналіз показників компонентного складу тіла в досліджуваних нами пацієнтів вказує на надмірне відкладання жирової маси у хворих I групи, тоді як у хворих II групи, навпаки, встановлена тенденція до зниження вмісту жиру у компонентному складі тіла. При цьому у хворих I групи на фоні збільшеної жирової маси тіла діагностовано статистично достовірне зменшення м'язової маси – до $32,71 \pm 2,08$ % у чоловіків, проти $38,78 \pm 1,15$ % у чоловіків контрольної групи ($p < 0,05$) та до $26,60 \pm 3,78$ % у жінок проти $31,08 \pm 1,10$ % у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Такі зміни вказують на порушення трофологічного статусу в обстежених пацієнтів, що виникає при зовнішньосекреторній недостатності (ЗСН) ПЗ та синдромах мальдигестії, мальабсорбції у хворих на ЦД II типу та ХП.

Аналіз мікробіологічного дослідження фекалій вказує на зменшення кількості анаеробної та аеробної мікрофлори товстої кишки (ТК). Кількість *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia* з нормальними ферментативними властивостями, *Enterococcus* максимально відрізнялася від показника контрольної групи у хворих на ЦД II типу та ХП. Це супроводжувалось збільшенням кількості патогенних стафілококів, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Proteus* та грибів роду *Candida* в обстежених із

максимальним відхиленням від норми у пацієнтів I групи. При цьому у хворих I групи встановлено частіше дисбіоз товсті кишки (ДТК) III та II ступенів – у 57,8 % та у 28,9 % обстежених відповідно – $p < 0,01$, тоді як серед хворих II групи частіше встановлено ДТК II та I ступенів – у 59,1 % ($p < 0,01$) та у 29,5 % ($p < 0,05$) обстежених відповідно.

Встановлено суттєве зниження рівня всіх обстежуваних нами вітамінів групи В у хворих на ХП. При цьому найбільш виражене відхилення від норми діагностовано у пацієнтів I групи, а саме – достовірне зниження концентрації вітаміну В9 у сироватці крові до $3,1 \pm 0,4$ нг/мл проти $14,5 \pm 0,9$ нг/мл у контрольній групі – $p < 0,01$; зниження рівня вітаміну В6 у сироватці крові до $6,8 \pm 0,5$ мкг/л, при нормі $18,5 \pm 1,7$ мкг/л у контрольній – $p < 0,01$; зменшення концентрації вітаміну В1 до $37,9 \pm 1,7$ мкг/л, при нормі $73,2 \pm 2,4$ мкг/л у контрольній групі – $p < 0,01$, та вітаміну В12 до $161,7 \pm 5,3$ пг/мл, при нормі $524,1 \pm 9,5$ пг/мл – $p < 0,01$. Слід зазначити, що рівень вітамінів групи В зменшився пропорційно щодо збільшення ступеня ДТК із максимально вираженим відхиленням від норми при ДТК III ступеня у хворих I групи.

Аналіз отриманих даних вказує на статистично достовірне збільшення концентрації цистеїну, метіоніну, лейцину ($p < 0,01$), лізину та проліну ($p < 0,05$) у хворих I групи, що супроводжувалось зменшенням рівня аргініну, триптофану, фенілаланіну ($p < 0,01$), аланіну, аспарагіну, треоніну, орнітину та фенілаланіну ($p < 0,05$) у сироватці крові. У хворих II групи, навпаки, діагностовано збільшення орнітину ($p < 0,05$), а також рівня цистену та проліну.

Встановлено достовірне збільшення рівня гомоцистеїну в сироватці крові з максимальним показником в обстежених хворих I групи (до $33,6 \pm 0,5$ мкмоль/л – $p < 0,01$). При цьому встановлено залежність між зниженням вітамінів групи В та збільшенням концентрації гомоцистеїну ($r = 0,80$; $p < 0,01$ – для вітаміну В6, $r = 0,94$; $p < 0,01$ – для вітаміну В12 та негативну кореляційну залежність між рівнем вітаміну В9 – $r = -0,92$; $p < 0,01$). Зміна показника метіоніну та цистеїну також впливає на рівень гомоцистеїну у сироватці крові у хворих на ЦД II типу та ХП ($r = 0,94$; $p < 0,01$ та $r = 0,88$; $p < 0,01$ відповідно).

Проявом ендотеліальної дисфункції (ЕД) у обстежених хворих є збільшення рівня ендотеліну-1 (ЕнТ-1) на фоні зниження показників ендотелійзалежної (ЕЗВД)

та ендотелійнезалежної вазодилатації (ЕНВД) з максимально вираженим відхиленням від норми у пацієнтів I групи. При цьому рівень ЕнТ-1 в сироватці крові у хворих I групи збільшився в 3,4 рази ($p < 0,01$), тоді як у хворих II групи – лише в 2,2 рази ($p < 0,05$). Також виявлено статистично достовірну зміну індексів Гослінга та Пурсело при доплерографічному дослідженні плєвової артерії (ПА) у хворих I групи, а саме показники склали $2,01 \pm 0,08$ та $1,12 \pm 0,07$ проти $1,61 \pm 0,05$ та $0,75 \pm 0,07$ у контрольної групи - $p < 0,05$.

На сповільнення кровотоку вказують зміни показників пікової систолічної швидкості кровотоку (V_{ps}) та кінцевої діастолічної швидкості кровотоку (V_{ed}) по судинах черевної порожнини. Найбільш виражені зміни при цьому встановлено при дослідженні верхньої брижової артерії у хворих на ЦД II типу та ХП, а саме – зменшення V_{ps} та V_{ed} до $0,84 \pm 0,06$ – $p < 0,01$ та до $0,13 \pm 0,04$ – $p < 0,05$ відповідно. При цьому доведено роль зміни рівня гомоцистеїну та ЕнТ-1 у хворих на ЦД II типу та ХП за даними кореляційного аналізу у формуванні порушень кровотоку по магістральних судинах черевної порожнини, що кровопостачають ПЗ.

Проведений аналіз отриманих даних вказує на зміни рівнів гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові в обстежених нами пацієнтів. Встановлено достовірне збільшення рівня соматостатину (ССТ) у сироватці крові з максимальними змінами у хворих I групи (збільшення його рівня до $0,789 \pm 0,051$ пг/мл – $p < 0,01$) на фоні зниження концентрації холецистокініну (ХЦК) (до $0,49 \pm 0,14$ нг/мл – $p < 0,01$) та гастрину (ГН) (до $40,09 \pm 1,08$ пг/мл – $p < 0,01$).

Доведено зв'язок між зміною рівнів ГІГ та вираженістю ЗСН ПЗ у обстежених нами пацієнтів. У хворих I групи встановлено сильну залежність між динамікою рівня ССТ у сироватці крові та показниками ФЕ-1 та показника ^{13}C -ЗТДТ ($r = 0,92$; $p < 0,01$ та $r = 0,90$; $p < 0,01$ відповідно), середньої сили зв'язок між рівнем ХЦК та сильну залежність між концентрацією ГН у сироватці крові у цих пацієнтів. У хворих II групи лише рівень ХЦК корелював з показником ФЕ-1 та ^{13}C -ЗТДТ ($r = 0,64$; $p < 0,05$ та $r = 0,70$; $p < 0,05$).

Дослідження кислотоутворюючої функції (КУФ) шлунку вказує на її порушення у хворих на ЦД II типу та ХП, що виникають на фоні діабетичної

автономної нейропатії (ДАН) та вегетативної дисфункції у цих пацієнтів. При цьому вираженість ДАН у хворих I групи залежить від зміни вуглеводного обміну, а саме показники тесту Ewing корелюють з рівнем HbA1c, інсуліну ($r = 0,90$; $p < 0,01$ та $r = 0,92$; $p < 0,01$), а також встановлено негативний зв'язок між НОМА-IR ($r = -0,88$; $p < 0,01$).

Комплексна терапія, що включає призначення високих доз поліферментного препарату, інгібітора протонної помпи на фоні модифікації способу життя та додаткове призначення амінокислотного комплексу (аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату), а також препарату, що містить *Bacillus coagulans* та вітаміни групи B, позитивно вплинула на клінічні прояви ураження ПЗ у обстежуваних хворих на ЦД II типу та ХП на фоні зменшення вираженості ЗСН ПЗ. Виявлено достовірне збільшення рівня ФЕ-1 із максимально вираженим позитивним ефектом у 1.2 підгрупі пацієнтів, а саме її збільшення до $164,5 \pm 2,3$ мкг/г – $p < 0,01$.

Проведена комплексна терапія у хворих на ЦД II типу та ХП також виявилась ефектним методом для корекції ДТК. При цьому встановлено достовірне зменшення ДТК III ступеня на 53,8 % ($p < 0,01$) у хворих 1.2 підгрупи, що супроводжувалось збільшенням кількості пацієнтів у цій підгрупі з ДТК I ст. (52,0 % обстежених – $p < 0,01$) та відсутністю проявів ДТК (у 28,0 % обстежених – $p < 0,05$). Позитивні зміни в кількісному і якісному складі мікрофлори товстої кишки супроводжувались збільшенням концентрації вітамінів групи B у сироватці крові.

Проведена комплексна терапія, що включала додаткове призначення амінокислотного комплексу та препарату з *Bacillus coagulans* та полівітамінів, виявилась більш ефективною щодо динаміки рівнів вільних амінокислот сироватки крові у хворих на ЦД II типу та ХП, ніж тільки БЛ. У хворих 1.2 підгрупи діагностовано достовірне збільшення рівня триптофану, аргініну, орнітину, аспарангіну на фоні зменшення концентрації метіоніну та цистеїну у сироватці крові.

Ці зміни супроводжувались зменшенням вираженості ознак ЕД, на що вказує зниження рівня гомоцистеїну та ЕнТ-1 у сироватці крові, також із максимальним терапевтичним ефектом у хворих 1.2 підгрупи (до $19,4 \pm 0,8$ мкмоль/л та $0,78 \pm 0,15$ фмоль/мл – $p < 0,05$). Ці зміни супроводжувались покращенням швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах черевної порожнини.

На фоні проведеного лікування виявлено позитивні зміни показників ГІГ у сироватці крові у всіх підгрупах обстежуваних нами пацієнтів. У хворих 1.1 підгрупи рівень ССГ у сироватці крові зменшився в 1,2 рази ($p < 0,05$) та в 1,3 рази у хворих 1.2 підгрупи ($p < 0,01$). У пацієнтів 2.1 та 2.2 підгруп концентрація ССТ у сироватці крові зменшилась в 1,1 та 1,2 рази відповідно ($p < 0,05$). Встановлено залежність між нормалізацією показників вуглеводного обміну на ГІГ. Сильний зв'язок встановлено між рівнем інсуліну ($r = 0,84$; $p < 0,01$), НОМА-IR ($r = 0,80$; $p < 0,01$) та показником ССТ, а також зниження рівня ССТ позитивно вплинуло на показники ^{13}C -ЗТДТ ($r = 0,74$; $p < 0,01$) та ФЕ-1 ($r = 0,78$; $p < 0,01$) у хворих 1.2 підгрупи.

Отже, важливе значення для ефективного лікування хворих з ЦД II типу та ХП має модифікація способу життя в поєднанні з медикаментозним лікуванням, що спрямовано на підтримку нормоглікемії та зниження симптомів малябсорбції, малдігестії, що виникають на фоні ЗСН ПЗ, а також корекція амінокислотного дисбалансу та вітамінної недостатності, що виникають при ДТК у цих пацієнтів і сприяють виникненню ЕД, що, у свою чергу, призводить до порушення кровопостачання ПЗ і зменшує функціональну спроможність як екзокринної, так і ендокринної частин ПЗ.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлена доцільність визначення рівня фекальної еластази-1 у калі та проведення ^{13}C -змішаного тригліцеридного дихального тесту для виявлення вираженості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на ЦД II типу. Вперше доведено взаємозв'язок між зниженням рівня фолієвої кислоти, піридоксину, ціанокобаламіну та підвищенням концентрації гомоцистеїну у сироватці крові у хворих на ЦД II типу та ХП на фоні ДТК у цих пацієнтів. Вперше встановлено взаємозв'язок між зміною концентрації гомоцистеїну у сироватці крові та вираженістю ЕД, а також доведена їх роль у формуванні порушення кровопостачання органів черевної порожнини у хворих на ЦД II типу та ХП. Розширено наукові відомості щодо формування гіпергомоцистеїнемії та його взаємозв'язок із порушенням рівня метіоніну та цистеїну у сироватці крові, що виникають при дисбіозі товстої кишки у хворих на ЦД II типу та ХП. Уточнено наукові дані про особливості зміни концентрації соматостатину, гастрину,

холецистокініну у сироватці крові та їх причетність до форування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ЦД II типу. Доповнено наукові знання про вплив високих доз поліферментних препаратів на ендокринну функцію ПЗ у хворих на ЦД II типу та ХП. Вперше доведено доцільність використання амінокислотного комплексу, що містить аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату для нормалізації амінокислотного дисбалансу в організмі, а також зниження рівня гомоцистеїну у сироватці крові у хворих на ЦД II типу та ХП. Вперше хворим на ЦД II типу та ХП запропоновано комплексне лікування з використанням препарату, до складу якого входять фолієва кислота, вітамін B12 та *Bacillus coagulans* для нормалізації вираженості дисбіозу товстої кишки, а також покращення концентрації вітамінів групи В у сироватці крові у цих пацієнтів. Запропонований диференційований підхід до лікування хворих на ЦД II типу та ХП залежно від вираженості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, амінокислотного дисбалансу, дисбіотичних порушень, змін рівнів вітамінів групи В та ознак ЕД.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлена інформативність визначення рівня фекальної еластази-1 у калі та проведення ¹³C-змішаного тригліцеридного дихального тесту для раннього виявлення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на ЦД II типу. Доведена доцільність визначення рівня фолієвої кислоти, піридоксину, ціанокобаламіну, тіаміну для проведення їх корекції та профілактики формування гіпергомоцистеїнемії і, як наслідок, ЕД у хворих на ЦД II типу та ХП. Обґрунтовано необхідність оцінки ступеня ДТК та рівнів вільних амінокислот сироватки крові (ВАКСК) у хворих на ЦД II типу та ХП для призначення комплексного лікування, що сприяє профілактиці збільшення рівня гомоцистеїну, а також порушення стану судинного ендотелію в цих пацієнтів. Виявлена доцільність визначення рівня гастрину, соматостатину, холецистокініну у сироватці крові для прогнозування форування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ЦД II типу. Аргументована ефективність використання високих доз поліферментних препаратів для корекції ЗСН ПЗ, а також ендокринної дисфункції ПЗ у хворих на ЦД II типу та ХП. Обґрунтована

доцільність призначення амінокислотного комплексу, що містить аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату для корекції клінічних проявів ЗСН ПЗ, також нормалізації рівня ВАКСК та зниження показника гомоцистеїну у сироватці крові у хворих на ЦД II типу та ХП. Встановлено необхідність проведення комплексного лікування у хворих на ЦД II типу та ХП із використанням препарату, до складу якого входять фолієва кислота, вітамін В12, *Bacillus coagulans* для корекції вираженості ДТК, рівнів вітамінів групи В у сироватці крові, а також для профілактики та корекції ЕД у цих хворих. Доведена ефективність проведення комплексної терапії у хворих на ЦД II типу та ХП із використанням високих доз поліферментного препарату у поєднанні з ІІІ на фоні модифікації способу життя та нормалізації рівня цукру у сироватці крові, амінокислотного комплексу (аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату) та препарату, до складу якого входять фолієва кислота, вітамін В12, *Bacillus coagulans*, для корекції ЗСН ПЗ, ДТК, вітамінного забезпечення, амінокислотного дисбалансу, ЕД у цих пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет II типу, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, гастроінтестинальні гормони (соматостатин, холецистокінін, гастрин), дисбіоз товстої кишки, вітаміни групи В, гомоцистеїн, вільні амінокислоти сироватки крові, ендотеліальна дисфункція, лікування.

Список публікацій здобувача

Статті у журналах, що входять до переліку фахових видань України, та у закордонних виданнях:

1. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., & Фабрі З.Й. (2019) *Клінічні особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит*. Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". 2 (60), 63-67.

(<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/34206>)

(Фахове видання, що включене до переліку наукових фахових видань України)

2. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., Фабрі З.Й., & Сірчак С.С. (2020) *Зміни трофологічного статусу у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет*. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2 (42), 161-171. (<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/11336>)

DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11336>

(Фахове видання, що включене до переліку наукових фахових видань України)

3. Сірчак Є.С., Барані В.Є., & Фабрі З.Й. (2020) *Особливості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет і хронічний панкреатит*. Проблеми клінічної педіатрії 1–2 (47–48), 52-59.

DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.53-59

(Фахове видання, що включене до переліку наукових фахових видань України)

4. Сірчак Є. С., & Барані В. Є. (2020) *Оцінка ефективності замісної ферментної терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит*. Український журнал медицини, біології та спорту. № 6 (28), Том 5, 163-169.

<https://jmbs.com.ua/pdf/5/6/jmbs0-2020-5-6-163.pdf>

DOI: 10.26693/jmbs05.06.163

(Фахове видання, що включене до переліку наукових фахових видань України)

5. Сірчак Є.С., Фабрі З.Й., & Барані В.Є. (2020) *Фактори, що впливають на формування хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу в Закарпатській області*. Україна. Здоров'я нації. № 4 (62), 103-107.

<http://healty-nation.uzhnu.edu.ua/article/view/220394>

DOI: <https://doi.org/10.24144/2077-6594.4.0.2020.220394>

(Фахове видання, що включене до переліку наукових фахових видань України)

6. Сірчак Є.С., Барані В.Є., & Фабрі З.Й. (2020) *Порушення вмісту вітамінів групи В при дисбіозі кишечника у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2-го типу*. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. № 4 (44), 146-151.

(<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/download/11766/11134/41848>)

DOI 10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11766

(Фахове видання, що включене до переліку наукових фахових видань України)

7. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Сірчак С.С., & Реґо О.Ю. (2021) *Доцільність використання препарату L-Бетаргін у хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит*. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. № 1 (45), 119-124.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/12002>

DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i1.12002>

(Фахове видання, що включене до переліку наукових фахових видань України)

8. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Петричко О.І., & Реґо О.Ю. (2021) *Рівень гастроінтестинальних гормонів та їх динаміка на фоні замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу*. Гастроентерологія. № 1, Том 55, 7-13.

<http://gastro.zaslavsky.com.ua/issue/view/13904/7480>

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229429>

(Фахове видання, що включене до переліку наукових фахових видань України)

9. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij Ye. Barani, Oksana I. Petrichko, & Nelli V. Bedey (2021) *Peculiarities of changes in homocysteine levels depending on vitamin status in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes*. Wiadomosci Lekarskie. Tom LXXIV, ISSUE 1, 98-101.

(<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202101119.pdf>)

(Scopus)

10. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij Ye. Barani, Olena M. Odoshevska, & Oksana I. Petrichko (2021) *Peculiarities of determining the gastric acid secretion and diabetic autonomic neuropathy in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes*. Wiadomosci Lekarskie. Tom LXXIV, ISSUE 4, 981-985.

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202104132.pdf>

(Scopus)

Тези та статті, опубліковані в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій:

11. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., Фабрі З.Й., Сіксай Л.Т., Сірчак С.С., & Гольча А.І. (2020) *Можливості використання ^{13}C -змішаного тригліцеридного дихального тесту у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит*. Збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». 321-325.

12. Сірчак Є.С., Барані В.Є., & Коваль В.Ю. (2020) *Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет* / Гастроентерологія. № 4, Том 54, 113–114.

[http://gastro.org.ua/images/konf/Gastro-4_\(tom54\).pdf](http://gastro.org.ua/images/konf/Gastro-4_(tom54).pdf)

13. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Фабрі З.Й., Сірчак С.С., Петричко О.І., & Реґо О.Ю. (2021) *Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу*. Збірник праць XIV Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». 216-220.

Інші публікації:

14. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Фабрі З.Й., & Сірчак С.С. (2021) *Корекція дисбіозу товстої кишки та її вплив на динаміку рівнів вільних амінокислот у сироватці крові у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу*. Терапевтика. Том 2, № 1, 51-56.

ANNOTATION

Barani V.Ye. Peculiarities of Pancreatic Lesions in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Their Correction. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health Care, Specialty 222 Medicine. State University “Uzhhorod National University”, Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhhorod, 2021.

The dissertation is devoted to the study of the peculiarities of pancreatic lesions in patients with type 2 diabetes mellitus and the development of effective methods of their treatment.

The study involved 178 patients with chronic pancreatitis (CP), on the background of type 2 diabetes mellitus (DM) (group I, n = 90) and without type 2 diabetes mellitus (group II, n = 88). The patients were hospitalized in the Endocrinology and Gastroenterology Departments of Municipal Non Profit Enterprise “Transcarpathian Regional Clinical Hospital Named After Andrii Novak”, in Surgery Department No.1 of Mukachevo Central District St. Martin Hospital, or were on outpatient observation by district family doctors in the period of 2019-2021. All patients under our observation received basic therapy for type 2 DM and CP according to the requirements of unified clinical protocols. Depending on the prescribed complex method of therapy, all patients with type 2 DM and CP (group I) and CP without type 2 DM (group II) were divided into two subgroups. Subgroups 1.1 and 2.1 of the examined patients received only basic treatment (BT). Subgroups 1.2 and 2.2 of patients in addition to basic treatment received an amino acid complex, including arginine, betaine, L-carnitine, citrate ions, a drug containing Bacilluscoagulans and B vitamins. Also, a control group of practically healthy individuals, representative by age and sex (n = 20), was formed to compare the results of the research.

The results obtained indicate a pronounced decrease in the exocrine function of the pancreas in patients with type 2 DM and CP, namely, a decrease in fecal elastase (FE-1) in the stool to $96.8 \pm 5.9 \mu\text{g} / \text{g}$ (with the normal rate of $231.7 \pm 8.7 \mu\text{g} / \text{g}$ in the control group – $p < 0,01$), as well as indicators of ^{13}C -mixed triglyceride breath test (^{13}C -MTBT) - the maximum concentration of $^{13}\text{CO}_2$ up to $7.1 \pm 0.4\%$ (with the normal rate of $15.1 \pm 1.7\%$ in

the control group – $p < 0.05$) between 150 and 210 minutes of study and a total concentration of $^{13}\text{CO}_2$ up to $14.5 \pm 0.7\%$ at the 360 minute at the end of the study (with the normal rate of $33.7 \pm 2.9\%$ in the control group – $p < 0.01$). At the same time, in the clinical picture there were signs of dyspepsia, flatulence and a feeling of fullness in the upper abdomen (75.6% of subjects – $p < 0,01$).

The results of the anthropometric study indicate a violation (changes) of body mass index (BMI) in most of the examined patients with CP. At the same time, there is a difference in BMI in the examined patients depending on the presence or absence of type 2 DM. Thus, group I had more patients with overweight (32.2% of patients) and Class 1 obesity (28.9% of patients) – $p < 0.05$, while group II included more patients with normal weight (40.9% of subjects – $p < 0.05$). Also, in the second group the rate of patients diagnosed with a deficit of body weight was 17.1% higher – $p < 0,01$.

The analysis of body composition indicates excessive fat deposition in patients of group I, while patients of group II, on the contrary, demonstrate a tendency towards reduction of the fat content in body composition. At the same time, on the background of increased body fat amount in group I patients a statistically significant decrease in muscle mass was up to $32.71 \pm 2.08\%$ in males, against $38.78 \pm 1.15\%$ in males in the control group ($p < 0.05$) and up to $26.60 \pm 3.78\%$ in females against $31.08 \pm 1.10\%$ in females of the control group ($p < 0.05$). Such changes indicate a violation of trophological status in the examined patients, which occurs due to exocrine pancreatic insufficiency (EPI) and syndromes of maldigestion and malabsorption in patients with type 2 DM and CP.

The analysis of microbiological study of feces indicates a decrease in the number of anaerobic and aerobic microflora of the colon. The amount of Bifidobacterium, Lactobacillus, Escherichia with normal enzymatic properties and Enterococcus in patients with type 2 DM and CP was maximally different from that in the control group. This was accompanied by an increase in the number of pathogenic staphylococci Klebsiella, Clostridium, Proteus and fungi of the genus Candida with the maximum deviation from the norm in patients of group I. At the same time, in group I colonic microbiota dysbiosis (CMD) of III and II degrees was found in 57.8% and in 28.9% of the examined patients respectively

($p < 0.01$), while in group II dysbiosis of II and I degrees was found in 59.1% ($p < 0.01$) and in 29.5% ($p < 0.05$) of the examined patients, respectively.

There was a significant decrease in the level of all examined B vitamins in patients with CP. Moreover, the most pronounced deviation from the norm was diagnosed in patients of group I. Thus, a significant decrease was detected in the concentration of vitamin B9 in the serum to 3.1 ± 0.4 ng / ml against 14.5 ± 0.9 ng / ml in the control group – $p < 0.01$; decrease in the level of vitamin B6 in the blood serum to 6.8 ± 0.5 μ g / l, with the normal range of 18.5 ± 1.7 μ g / l in the control group – $p < 0.01$; decrease in the concentration of vitamin B1 to 37.9 ± 1.7 μ g / l, with the normal range of 73.2 ± 2.4 μ g / l in the control group – $p < 0.01$, and vitamin B12 to 161.7 ± 5.3 pg / ml, with the normal range of 524.1 ± 9.5 pg / ml – $p < 0.01$. It should be noted that the level of B vitamins decreased in proportion to the increase in the degree of CMD with the most pronounced deviation from the norm in patients of group I with III degree CMD.

The analysis of the obtained data indicates a statistically significant increase in the concentration of cysteine, methionine, leucine ($p < 0.01$), lysine and proline ($p < 0.05$) in patients of group I, accompanied by a decrease in arginine, tryptophan, phenylalanine ($p < 0.01$), alanine, asparagine, threonine, ornithine and phenylalanine ($p < 0.05$) in blood serum. In patients of group II, on the contrary, an increase in ornithine ($p < 0.05$), as well as the level of cysteine and proline was observed.

There was a significant increase in the level of homocysteine in blood serum with the maximum values in the examined group I (up to 33.6 ± 0.5 μ mol / l – $p < 0.01$). Moreover, there was a dependence between a decrease in B vitamins and an increase in the concentration of homocysteine ($r = 0.80$; $p < 0.01$ for vitamin B6, $r = 0.94$; $p < 0.01$ for vitamin B12 and a negative correlation between the level of vitamin B9 $r = -0.92$, $p < 0.01$. Changes in methionine and cysteine also affect the level of serum homocysteine in patients with type 2 DM and CP ($r = 0.94$; $p < 0.01$ and $r = 0.88$; $p < 0.01$, respectively)

Endothelial dysfunction (ED) in the examined patients was manifested as an increase in the level of endothelin-1 (ENT-1) against the background of declining endothelium-dependent (EDVD) and endothelium-independent vasodilation (EIVD) with the most pronounced deviation from the norm in the patients of group I. At the same time, the level

of EnT-1 in the serum of patients of group I increased 3.4 times ($p < 0.01$), while in patients of group II it increased only 2.2 times ($p < 0.05$). There was also a statistically significant change in the Gosling and Purcelo indices during dopplerographic examination of the pleural artery (PA) in patients of group I, the indicators being 2.01 ± 0.08 and 1.12 ± 0.07 against 1.61 ± 0.05 and 0.75 ± 0.07 in the control group – $p < 0.05$.

Slowing blood flow is indicated by changes in peak systolic blood flow velocity (Vps) and end diastolic blood flow velocity (Ved) in the vessels of the abdominal cavity. The most pronounced changes were found in the study of the superior mesenteric artery in patients with type 2 DM and CP, namely a decrease in Vps and Ved to 0.84 ± 0.06 – $p < 0.01$ and up to 0.13 ± 0.04 – $p < 0.05$, respectively. At the same time, the role of changes in the level of homocysteine and EnT-1 in patients with type 2 DM and CP was proved in the formation of blood flow disorders in the main vessels of the abdominal cavity that supply blood to the pancreas.

The analysis of the obtained data indicates changes in the levels of gastrointestinal hormones in the serum of the examined patients. A significant increase in the level of somatostatin (SST) in the serum was detected, with maximum changes in patients of group I (up to 0.789 ± 0.051 pg / ml – $p < 0.01$) on the background of a decrease in the concentration of cholecystokinin (CCK) (up to 0.49 ± 0.14 ng / ml – $p < 0.01$) and gastrin (GN) (up to 40.09 ± 1.08 pg / ml – $p < 0.01$).

The study proved the connection between the change in GIG levels and the severity of EPI in examined patients. In patients of group I there was a strong relationship between the dynamics of the level of SST in blood serum and indicators of FE-1 and ^{13}C -MTBT ($r = 0.92$; $p < 0.01$ and $r = 0.90$; $p < 0.01$, respectively), the average relationship between the level of CCK and the strong relationship between the concentration of GN in the serum of these patients. In patients of group II, only the level of CCK correlated with the index of FE-1 and ^{13}C -MTBT ($r = 0.64$; $p < 0.05$ and $r = 0.70$; $p < 0.05$).

Violation of the acid-forming function (ACF) of the stomach occurred in patients with type 2 DM and CP against the background of diabetic autonomic neuropathy (DAN) and autonomic dysfunction in these patients. In this case, the severity of DAN in patients of group I depends on changes in carbohydrate metabolism, in particular, the Ewing test

correlates with the level of HbA1c, insulin ($r = 0.90$; $p < 0.01$ and $r = 0.92$; $p < 0.01$). Also, a negative relationship between HOMA-IR ($r = -0.88$; $p < 0.01$) was found.

Complex therapy, including the prescription of high doses of polyenzyme drug, proton pump inhibitor combined with lifestyle modification, the additional prescription of amino acid complex (arginine, betaine, L-carnitine, citrate ions), and a drug containing Bacilluscoagulans and B vitamins, influenced the clinical manifestations of pancreatic lesions in the examined patients with type 2 DM and CP on the background of a decrease in the severity of EPI.

There was a significant increase in the level of FE-1 with the most pronounced positive effect in subgroup 1.2 of patients, up to $164.5 \pm 2.3 \mu\text{g} / \text{g}$ – $p < 0.01$.

Complex therapy in patients with type 2 DM and CP was also an effective method for the correction of CMD. At the same time, a significant decrease in III degree CMD by 53.8% ($p < 0.01$) in patients of subgroup 1.2 was accompanied by an increase in the number of I degree CMD patients in this subgroup (52.0% of respondents – $p < 0.01$) and the absence of manifestations of CMD (28.0% of respondents – $p < 0.05$). Positive changes in the quantitative and qualitative composition of the microflora of the colon were accompanied by an increase in the concentration of B vitamins in the serum.

Complex therapy, which included additional prescription of an amino acid complex and a preparation with Bacilluscoagulans and multivitamins, proved to be more effective on the dynamics of serum free amino acid levels in patients with type 2 DM and CP than in those on BT. Patients in subgroup 1.2 showed a significant increase in the levels of tryptophan, arginine, ornithine, asparagine against the background of a decrease in the concentration of methionine and cysteine in the serum.

These changes were accompanied by a decrease in the severity of ED indicated by a decrease in the level of homocysteine and EnT-1 in the serum, with the maximum therapeutic effect in patients of subgroup 1.2 (up to $19.4 \pm 0.8 \mu\text{mol} / \text{l}$ and $0.78 \pm 0, 15 \text{ fmol} / \text{ml}$ – $p < 0.05$). These changes were accompanied by an improvement in blood flow velocity through the main vessels of the abdominal cavity.

As a result of the treatment, positive changes in the serum GIG in all subgroups of our examined patients were observed. The level of SST in blood serum decreased 1,2 times

($p < 0.05$) in patients of subgroup 1.1 and 1.3 times in patients of subgroup 1.2 ($p < 0.01$). In patients of subgroups 2.1 and 2.2, the concentration of SST in blood serum decreased by 1.1 and 1.2 times, respectively ($p < 0.05$). The dependence between normalization of carbohydrate metabolism on GIG was established. Strong correlation was established between insulin levels ($r = 0.84$; $p < 0.01$), HOMA-IR ($r = 0.80$; $p < 0.01$) and the SST indicator. Also, the decrease in the SST level had a positive effect on the indicators ^{13}C -MTBT ($r = 0.74$; $p < 0.01$) and FE-1 ($r = 0.78$; $p < 0.01$) in patients of subgroup 1.2.

Therefore, the following factors are important for the effective treatment of patients with type 2 DM and CP: lifestyle modification in combination with medical treatment aimed at maintaining normoglycemia and reducing the symptoms of malabsorption and maldigestion arising from EPI, as well as providing amino acid balance and correction of vitamin deficiencies that occur in CMD and contribute to ED, which in turn leads to disruption of blood supply to the pancreas and reduces the functional capacity of both exocrine and endocrine parts of the pancreas.

Scientific novelty of the obtained results. The expediency of determining the level of fecal elastase-1 in the stool and conducting a ^{13}C -mixed triglyceride breath test to determine the severity of exocrine insufficiency of the pancreas in patients with type 2 DM was established. For the first time, an association between a decrease in folic acid, pyridoxine, cyanocobalamin and an increase in serum homocysteine levels in patients with type 2 DM and CP has been demonstrated on the background of CMD of these patients. For the first time, the relationship between changes in the concentration of homocysteine in the serum and the severity of ED and their role in the formation of impaired blood supply to the abdominal organs in patients with type 2 DM and CP has been established. Scientific information on the formation of hyperhomocysteinemia and its relationship with serum methionine and cysteine levels, which occur in colon microbiota dysbiosis in patients with type 2 DM and CP, has been expanded. Scientific data on the peculiarities of changes in the concentration of somatostatin, gastrin, cholecystokinin in the serum and their involvement in the foraging of exocrine insufficiency in patients with type 2 DM have been clarified. Scientific knowledge on the effect of high doses of polyenzyme drugs on the endocrine function of the pancreas in patients with type 2 DM and CP has been supplemented. For the

first time, the feasibility of using an amino acid complex containing arginine, betaine, L-carnitine, citrate ions to normalize amino acid imbalance in the body, as well as reducing the level of homocysteine in the serum patients with type 2 DM and CP has been proved. For the first time, patients with type 2 DM and CP were offered a comprehensive treatment using folic acid, vitamin B12 and Bacilluscoagulans to normalize the expression of colon microbiota dysbiosis, as well as to improve the concentration of B vitamins in the serum. A differentiated approach to the treatment of patients with type 2 DM and CP was offered depending on the severity of exocrine insufficiency of the pancreas, amino acid imbalance, dysbiotic disorders, changes in levels of B vitamins, and signs of ED.

The practical significance of the obtained results. The informativeness of determining the level of fecal elastase-1 in feces and conducting a ^{13}C -mixed triglyceride breath test for early detection of exocrine pancreatic insufficiency in patients with type 2 DM has been established. The expediency of determining the level of folic acid, pyridoxine, cyanocobalamin, thiamine for their correction and prevention of hyperhomocysteinemia and, as a consequence, ED in patients with type 2 DM and CP has been proved. The need to assess the degree of colonic microbiota dysbiosis and levels of SFAA in patients with type 2 DM and CP has been justified for the prescription of complex treatment, which helps prevent an increase in homocysteine levels, as well as vascular endothelial disorders in these patients. The expediency of determining the level of gastrin, somatostatin, cholecystokinin in the serum to predict the foraging of exocrine insufficiency of the pancreas in patients with type 2 DM has been proved. The expediency of prescribing an amino acid complex containing arginine, betaine, L-carnitine, citrate ions has been substantiated for the correction of clinical manifestations of EPI, as well as normalization of SFAA levels and reduction of serum homocysteine in patients with type 2 DM and CP. The effectiveness of the use of high doses of polyenzyme drugs has been substantiated for the correction of EPI, as well as endocrine dysfunction of the pancreas in patients with type 2 DM and CP. The need for comprehensive treatment in patients with type 2 DM and CP using a drug that includes folic acid, vitamin B12, Bacilluscoagulans has been established for the correction of the severity of CMD, serum levels of B vitamins, as well as for the prevention and correction of ED in these patients. Complex therapy with high doses of polyenzyme drug in

combination with PPI on the background of lifestyle modification and normalization of serum glucose, amino acid complex (arginine, betaine, L-carnitine, citrate ions) and the drug, which contains folic acid, vitamin B12, Bacilluscoagulans for the correction of EPI, CMD, vitamin supply, amino acid imbalance and ED has proved effective in these patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, gastrointestinal hormones (somatostatin, cholecystokinin, gastrin), colonic microbiota dysbiosis, B vitamins, homocysteine, serum free amino acids, endothelial dysfunction, treatment.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 24 |
| ВСТУП..... | 27 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ..... | 36 |
| 1.1. Метаболічні та гормональні зміни при цукровому діабеті II типу та їх вплив на ураження судинної системи в організмі..... | 36 |
| 1.2. Діабетична нейропатія та її вплив на формування ускладнень при цукровому діабеті II типу..... | 41 |
| 1.3. Мікрофлора кишечника при цукровому діабеті II типу при хронічному панкреатиті..... | 43 |
| 1.4. Цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит – два кардинально різні захворювання одного й того ж органу..... | 46 |
| 1.5. Дослідження зовнішньо секреторної недостатності підшлункової залози..... | 51 |
| 1.6.Сучасна стратегія лікування хронічного панкреатиту при цукровому діабеті II типу..... | 54 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 58 |
| 2.1. Загальна характеристика обстежених хворих..... | 58 |
| 2.2. Клінічні та лабораторні методи обстеження..... | 60 |
| 2.2.1. Лабораторні методи дослідження крові..... | 61 |
| 2.2.1.1. Загальноприйняті методи дослідження крові..... | 61 |
| 2.2.1.2. Визначення активності α -амілази в сечі..... | 62 |
| 2.2.1.3. Копрологічне дослідження..... | 62 |
| 2.2.2. Спеціальні лабораторні методи дослідження..... | 63 |
| 2.2.2.1. Методи дослідження крові..... | 63 |
| 2.2.2.2. Методи дослідження калу..... | 64 |
| 2.2.3. Інструментальні методи дослідження..... | 65 |
| 2.2.3.1. Ультразвукове дослідження органів панкреато-біліарної зони та магістральних судин черевної порожнини, а також інструментальне визначення ендотеліальної дисфункції..... | 65 |

| | |
|---|-----|
| 2.2.3.2. Проведення дихальних тестів..... | 66 |
| 2.2.3.2.1. ¹³ C –змішаний тригліцеридний дихальний тест..... | 66 |
| 2.2.3.2.2. ¹³ C –амілазний дихальний тест..... | 67 |
| 2.2.3.3. Ендоскопічне дослідження в обстежених хворих..... | 67 |
| 2.2.3.4. Внутрішньошлункова експрес рН-метрія в обстежених хворих | 68 |
| 2.2.3.5. Проведення біоімпедансометрії..... | 68 |
| 2.2.3.6. Дослідження діабетичної автономної нейропатії..... | 68 |
| 2.3. Характеристика методів лікування в обстежених хворих..... | 69 |
| 2.4. Методика статистичної обробки результатів..... | 70 |
| РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗОВНІШНЬО- СЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ..... | 71 |
| РОЗДІЛ 4. ДИСБІОЗ ТОВСТОЇ КИШКИ, РІВЕНЬ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ФАКТОРАМИ, ЩО ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ СУДИННИЙ ТОНУС У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ..... | 86 |
| 4.1 Дисбіоз товстої кишки, вітамінне забезпечення організму та їх зв'язок з амінокислотним складом крові у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет II типу..... | 86 |
| 4.2 Показники ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет II типу..... | 98 |
| РОЗДІЛ 5. РІВНІ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ ГОРМОНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ, ДІАБЕТИЧНА АВТОНОМНА НЕЙРОПАТІЯ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ФОРМУВАННЯ УРАЖЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ..... | 107 |
| 5.1 Рівні гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові та їх вплив на прогресування ураження підшлункової залози при цукровому діабеті II типу..... | 107 |
| 5.2 Діабетична автономна нейропатія у хворих на цукровий діабет II типу та її вплив на ураження підшлункової залози..... | 113 |

| | |
|--|-----|
| РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ..... | 118 |
| АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 153 |
| ВИСНОВКИ..... | 171 |
| ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ..... | 173 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 174 |
| ДОДАТКИ..... | 195 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АБО – аналіз біоелектричного опору
АГ – артеріальна гіпертензія
АТ – артеріальний тиск
БІМ – біоімпедансометрія
БЛ – базисне лікування
БТ – засна терапія
ВАКСК – вільні амінокислоти сироватки крові
ВБА – верхня брижова артерія
ВЖК – вільні жирні кислоти
ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я
ВСР – варіабельністьсерцевого ритму
ГГЦ – гіпергомоцистеїнемія
ГІГ – гастроінтестинальні гормони
ГН – гастрин
ГЦ – гомоцистеїн
ДАН – діабетична автономна нейропатія
ДАС – діастолічний артеріальний тиск
ДЕ – дисфункція ендотелію
ДН – діабетична нейропатія
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ДПК – дванадцятипала кишка
ДТК – дисбіоз товстої кишки
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕЗВД – ендотелій-залежна вазодилатація
ЕНВД – ендотелій-незалежна вазодилатація
ЕнТ-1 – ендотелін-1
ЗСН – зовнішньосекреторна недостатність
ЗФТ – замісна ферментна терапія

ІМТ – індекс маси тіла
ІПП – інгібітори протонної помпи
ІР – інсулінорезистентність
ІТС – індекс талія/стегно
ІФА – імуноферментний аналіз
ІХС – ішемічна хвороба серця
КЖК – коротколанцюгові жирні кислоти
КУО – колонієутворююча одиниця
КУФ – кислотоутворююча функція шлунку
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
МРТ – магнітно-резонансна томографія
МС – метаболічний синдром
МТК – мікрофлора товстої кишки
ОбТ – обвід талії
ООН – Організація Об'єднаних Націй
ОС – обвід стегна
ОЧП – органи черевної порожнини
ПА – плечова артерія
ПЗ – підшлункова залоза
ССТ - соматостатин
УДХК – урсодезоксихолієва кислота
УЗД – ультразвукове дослідження
ФЕ-1 – фекальна еластаза-1
ФЕГДС - фіброезофагогастродуоденоскопія
ФІ – функціональний інтервал
ХП – хронічний панкреатит
ХС – холестерин
ХЦК – холецистокінін
ЦД – цукровий діабет
ЦНС – центральна нервова система

ЧВА – черевний відділ аорти

ЧС – черевний стовбур

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ADA – American Diabetes Association (Американська діабетична асоціація)

^{13}C – вуглець- 13

^{13}C -АДТ – ^{13}C -амілазний дихальний тест

^{13}C -ЗТДТ – ^{13}C -змішаний тригліцеридний дихальний тест

CO_2 – вуглекислота

EASD – European Association for the Study of Diabetes (Європейська асоціація по вивченню діабету)

GALT – gut-associated lymphoid tissue

HbA_{1c} – глікозильований гемоглобін

HOMA-IR – homeostasis model assessment method for insulin resistance (індекс інсулінорезистентності)

ICA – islet cell antibodies

IDF – International Diabetes Federation (Міжнародна діабетична федерація)

NO – оксид азоту

PP – панкреатичний поліпептид

PI – Pulsatility Index (індекс пульсації, індекс Гослінга)

RI – Resistivity Index (індекси судинного опору, індекс Пурсело)

TA_V – максимальна швидкість кровотоку

$V_{\text{diastolic}}$ – максимальна діастолічна швидкість

V_{ed} – кінцева діастолічна швидкість кровотоку

VIP – vasoactive intestinal peptide

V_{max} – максимальна лінійна швидкість кровотоку

V_{min} – мінімальна лінійна швидкість кровотоку

V_{ps} – пікова систолічна швидкість кровотоку

V_{systolic} – максимальна систолічна швидкість

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження Діабет – перше неінфекційне захворювання, визнане Організацією Об'єднаних Націй (ООН) епідемією XXI століття. При цьому більше ніж 85,0 – 90,0 % випадків діабету – це цукровий діабет (ЦД) II типу. Перший глобальний звіт Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо діабету демонструє, що кількість дорослих, що живуть з діабетом, з 1980 р. зросла майже в чотири рази (до 422 млн дорослих). Це різке зростання значною мірою обумовлено зростанням саме ЦД II типу [1, 2, 3, 4].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної діабетичної федерації (IDF), чисельність хворих на ЦД у світі у 1985 році складала 30 млн осіб серед дорослого населення віком 20–79 років, у 1995 році – сягнула 135 млн осіб, у 2000 році ця цифра зросла до 150,9 млн (4,6 % населення світу), у 2003 році – склала 194 млн (5,1 %), у 2010 році – 285 млн (6,4 %), у 2011 році – 366 млн осіб (8,3 %), 2012 році – 371 млн (8,3%), а у 2013 році – 382 млн (8,3%). При цьому на діабет 2 типу припадає 90 % всіх випадків діабету у світі. Прогнозується, що до 2030 року кількість хворих на діабет збільшиться до 552 млн (9,9 %, або 1 хворий на ЦД на 10 здорових дорослих), а до 2035 – до 592 млн (10,1 %). Більше того, за даними IDF, у світі мешкає до 183 млн осіб із недиагностованим ЦД, що становить 50 % від діагностованих випадків [5, 6].

Станом на сьогодні відзначається зростання захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) у загальній структурі захворювань органів травлення [7, 8]. За останні 30 років кількість хворих на ХП зросла у 2 рази [9]. За даними науково-дослідного Інституту гастроентерології НАМН України, у країні налічується близько 1 млн хворих на ХП [10]. Захворюваність у європейських країнах коливається від 5 до 10 на 100 000 населення із середнім показником виживання 20 років, розрахункова поширеність становить близько 120/100 000 [11]. Дискусія на тему, як пов'язані між собою ЦД та ХП, ведеться досить давно, поряд із цим дотепер немає чітких положень щодо тактики ведення таких пацієнтів, а сформульовані положення мають недостатній рівень доказовості [12]. Підшлункова залоза (ПЗ) – унікальний

орган, спільне існування в якому ендокринної та екзокринної частин спонукало в останні роки проведення досліджень, спрямованих на визначення функціональних зв'язків між цими двома частинами одного й того ж органу, хоча і з фізіологічної, і з клінічної точки зору легше вивчити ці дві частини та їх функції ПЗ окремо. Доведено безперечне існування острівцево–ацинарної осі, на що вказує факт, що інсулін та інші біологічно активні речовини, які виробляються острівцями ПЗ, безпосередньо регулюють і мають важливе значення для підтримки нормальної функціональної активності ацинарних клітин підшлункової залози, що особливо наглядно на прикладі виділення амілази, що підтверджується «феноменом ореолу, або гало-феноменом». З іншого боку, гіперстимуляція клітин ПЗ під час тривалої гіперінсулінемії (ЦД II типу, ожиріння), а також вплив інших острівцевих гормонів, які контактують з ацинусами, можуть послабити вироблення панкреатичних ферментів підшлунковою залозою [13].

Діагностика функціонального стану екзокринної частини ПЗ є однією зі складних проблем сучасної медицини. Це пов'язано з особливостями клінічних проявів хронічного панкреатиту (ХП), латентний період до появи яких може тривати більше 20 років. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, до теперішнього часу є труднощі щодо отримання чистого панкреатичного соку для проведення лабораторних досліджень, наявні методики недостатньо специфічні та чутливі, пов'язані з ризиком виникнення ускладнень при їх проведенні [14], що утруднює ранню діагностику зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ і впливає на тактику ведення хворих на ХП, особливо при його поєднанні з ЦД II типу. Поряд із цим, слід зауважити, що на теперішній час не існує єдиної стандартизованої дози щодо призначення замісної ферментної терапії (ЗФТ) у хворих із ЗСН ПЗ, підхід має бути індивідуальним для кожного конкретного пацієнта. Також обговорюється можливість використання різних форм ЗФТ, залежно від переважання клінічних проявів ЗСН ПЗ [15].

Отже, діагностика та лікування хворих на ХП у поєднанні з ЦД II типу є актуальною та складною проблемою сучасної медицини і потребує всебічного багатопрофільного втручання лікарів різних спеціальностей. При цьому важливе

значення при проведенні ефективного лікування має спрямуватись на корекцію різних патогенетичних ланок формування ендокринної та екзокринної недостатності ПЗ із урахуванням змін трофологічного статусу, вітамінного забезпечення та дисбіозу товстої кишки (ДТК), що виникають на фоні малябсорбції та мальдігестії при ЗСН ПЗ, а також вираженості ендотеліальної дисфункції, порушення кровопостачання ПЗ, що взаємопов'язані з порушенням вуглеводного обміну та регуляторним впливом гастроінтестинальних гормонів (ГІГ) у таких пацієнтів.

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

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365) за 2018-2020 рр.

Мета і завдання дослідження

Мета роботи – підвищити ефективність терапії хворих на хронічний панкреатит при цукровому діабеті II типу шляхом розробки комплексного лікування на основі вивчення особливостей зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, зміни рівня гастроінтестинальних гормонів, вітамінів групи В, вільних амінокислот у сироватці крові, дисбіозу товстої кишки, ендотеліальної дисфункції у цих пацієнтів.

Завдання дослідження

1. Визначити клінічні особливості ЗСН ПЗ у хворих на цукровий діабет II типу.
2. Дослідити порушення рівнів вітамінів групи В у сироватці крові залежно від вираженості дисбіозу товстої кишки у хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит.
3. Охарактеризувати особливості порушення концентрації гомоцистеїну у сироватці крові залежно від змін показників вільних амінокислот сироватки крові у хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит.
4. Встановити вираженість дисфункції ендотелію та її вплив на швидкісні показники кровотоку по судинах черевної порожнини у хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит.

5. Вивчити особливості зміни рівнів гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові у хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит.
6. Оцінити вплив діабетичної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит на порушення кислотоутворюючої функції шлунка в цих пацієнтів.
7. Розробити комплексну диференційовану схему лікування хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит з урахуванням вираженості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, порушення рівнів вільних амінокислот та вітамінів групи В у сироватці крові, дисбіозу товстої кишки й ендотеліальної дисфункції у цих пацієнтів.

Об'єкт дослідження – ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет II типу.

Предмет дослідження – лабораторно-інструментальні зміни зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, кислотоутворюючої функції шлунку, порушення складу тіла, прояви діабетичної автономної нейропатії, ендотеліальна дисфункція, дисбіотичні зміни, лабораторні показники вітамінів групи В, гомоцистеїну, ендотеліну-1, соматостатину, холецистокініну, гастрину, ендотеліну, вільних амінокислот у сироватці крові у хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні (показники загального аналізу та біохімічного аналізу крові, визначення рівня інсуліну, С-пептиду, глікозильованого гемоглобіну, гастрину, соматостатину, холецистокініну, гомоцистеїну, ендотеліну-1, вітамінів групи В, вільних амінокислот у сироватці крові, кал на дисбактеріоз, кал на визначення показника фекальної еластази-1); інструментальні методи дослідження (ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), ультразвукове дуплексне дослідження судин черевної порожнини, плечової артерії, ^{13}C -змішаний тригліцеридний та ^{13}C -амілазний дихальні тести), тести для визначення діабетичної автономної нейропатії, статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлена доцільність визначення рівня фекальної еластази-1 у калі та проведення ¹³C-змішаного тригліцеридного дихального тесту для виявлення вираженості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на ЦД II типу.

Вперше доведено взаємозв'язок між зниженням рівня фолієвої кислоти, піридоксину, ціанокобаламіну та підвищенням концентрації гомоцистеїну у сироватці крові у хворих на ЦД II типу та ХП на фоні ДТК у цих пацієнтів.

Вперше встановлено взаємозв'язок між зміною концентрації гомоцистеїну у сироватці крові та вираженістю ендотеліальної дисфункції (ЕД), а також доведена їх роль у формуванні порушення кровопостачання органів черевної порожнини у хворих на ЦД II типу та ХП.

Розширено наукові відомості щодо формування гіпергомоцистеїнемії та її взаємозв'язок із порушенням рівня метіоніну та цистеїну у сироватці крові, що виникає при дисбіозі товстої кишки у хворих на ЦД II типу та ХП.

Уточнено наукові дані про особливості зміни концентрації соматостатину, гастрину, холецистокініну у сироватці крові та їх причетність до формування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ЦД II типу.

Доповнено наукові знання про вплив високих доз поліферментних препаратів на ендокринну функцію ПЗ у хворих на ЦД II типу та ХП.

Вперше доведено доцільність використання амінокислотного комплексу, що містить аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату для нормалізації амінокислотного дисбалансу в організмі хворих на ЦД II типу та ХП, а також зниження рівня гомоцистеїну у сироватці крові цих пацієнтів.

Вперше запропоновано комплексне лікування хворих на ЦД II типу та ХП із використанням препарату, до складу якого входять фолієва кислота, вітамін В12 та *Bacillus coagulans* для нормалізації вираженості дисбіозу товстої кишки, а також покращення концентрації вітамінів групи В у сироватці крові цих пацієнтів.

Запропонований диференційований підхід лікування хворих на ЦД II типу та ХП залежно від вираженості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози,

амінокислотного дисбалансу, дисбіотичних порушень, змін рівнів вітамінів групи В та ознак ЕД.

Практичне значення одержаних результатів

Встановлена інформативність визначення рівня фекальної еластази-1 у калі та проведення ¹³С-змішаного тригліцеридного дихального тесту для раннього виявлення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на ЦД II типу.

Доведена доцільність визначення рівня фолієвої кислоти, піридоксину, ціанокобаламіну, тіаміну для проведення їх корекції та профілактики формування гіпергомоцистеїнемії і, як наслідок, ЕД у хворих на ЦД II типу та ХП.

Обґрунтовано необхідність оцінки ступеня ДТК та рівнів вільних амінокислот сироватки крові (ВАКСК) у хворих на ЦД II типу та ХП для призначення комплексного лікування, що сприяє профілактиці збільшення рівня гомоцистеїну, а також порушення стану судинного ендотелію у цих пацієнтів

Виявлена доцільність визначення рівня гастрину, соматостатину, холецистокініну у сироватці крові для прогнозування формування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ЦД II типу.

Аргументована ефективність використання високих доз поліферментних препаратів для корекції ЗСН ПЗ, а також ендокринної дисфункції ПЗ у хворих на ЦД II типу та ХП.

Обґрунтована доцільність призначення амінокислотного комплексу, що містить аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату для корекції клінічних проявів ЗСН ПЗ, а також нормалізації рівня вільних амінокислот та зниження показника гомоцистеїну у сироватці крові у хворих на ЦД II типу та ХП.

Встановлено необхідність проведення комплексного лікування у хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит із використанням препарату, до складу якого входять фолієва кислота, вітамін В12, *Bacillus coagulans*, для корекції вираженості дисбіозу товстої кишки, рівнів вітамінів групи В у сироватці крові, а також для профілактики та корекції ендотеліальної дисфункції у цих хворих.

Доведена ефективність проведення комплексної терапії у хворих на ЦД II типу та ХП із використанням високих доз поліферментного препарату у поєднанні з ІПП на

фоні модифікації способу життя та нормалізації рівня цукру у сироватці крові, амінокислотного комплексу (аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату) та препарату, до складу якого входять фолієва кислота, вітамін В12, *Bacillus coagulans*, для корекції ЗСН ПЗ, ДТК, вітамінного забезпечення, амінокислотного дисбалансу, ЕД у цих пацієнтів.

Впровадження результатів дослідження в практику

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику гастроентерологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А.Новака» Закарпатської обласної ради (акти впровадження від 06 квітня 2021 року; від 26 травня 2021 року; від 02 червня 2021 року); терапевтичного відділення Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області (акти впровадження від 21 квітня 2021 року; від 27 травня 2021 року); хірургічного відділення №1 Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області (акт впровадження від 18 лютого 2021 року); відділення для дорослих КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради» (акти впровадження від 25 березня 2021 року; від 08 квітня 2021 року); ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (акти впровадження від 02 лютого 2021 року; від 27 травня 2021 року); відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» (акт впровадження від 11 лютого 2021 року); відділення денного стаціонару КНП ЦПМСД №2 м.Вінниця (акт впровадження від 18 лютого 2021 року), а також у науково-методичну роботу кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб (акт впровадження від 02 червня 2021 року), кафедри факультетської терапії (акт впровадження від 27 квітня 2021 року) та кафедри госпітальної терапії (акт впровадження від 29 квітня 2021 року) ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики - сімейної медицини ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (акт впровадження від 17 травня 2021 року); кафедри внутрішньої та сімейної медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова (акт впровадження від 14 квітня 2021 року).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є науковим дослідженням здобувача. Дисертантом проведено огляд літературни, відбір пацієнтів для наукового дослідження та їх розподіл на групи та підгрупи, обробка первинної документації, забір біологічного матеріалу, проведення лабораторних досліджень, аналіз отриманих результатів, проведення функціональних тестів та проб. Усі наведені в дисертації наукові результати проведених досліджень здобувач отримав особисто. Здобувачем розроблено та обґрунтовано схеми комплексного лікування хворих на ХП та ЦД II типу, проведено статистичну обробку отриманих даних, формулювання висновків, практичних рекомендацій, оформлення дисертації згідно з вимогами. У наукових роботах, що опубліковані у співавторстві, не використано ідеї співавторів.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційного дослідження були обговорені та апробовані на 74-ій, 75-ій підсумкових конференціях професорсько-викладацького складу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 2020-2021); IV міжнародній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук», 24 жовтня 2020 р., м. Миколаїв (*Оцінка ефективності замісної ферментної терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит*); XIII міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 3-4 квітня 2020 р., санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області (*Можливості використання ¹³C-змішаного тригліцеридного дихального тесту у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит*); Всеукраїнському симпозиумі з лікування пацієнтів працездатного віку, 16-17 вересня 2020 р., м. Дніпро (*Фактори, що впливають на формування хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет в Закарпатській області*); XII Українському гастроентерологічному тижні, 24-25 вересня 2020 р., м. Дніпро (*Особливості трофологічного статусу у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет*); «VIII науковій сесії інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в

теоретичній та клінічній гастроентерології», 26-27 листопада 2020 р., м. Дніпро (*Особливості трофологічного статусу у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет*); XIV міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 12-13 квітня 2021 р., санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області (*Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу*); засіданні кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «УжНУ» (м. Ужгород, 2021).

Публікації

Результати дисертації опубліковані в 14 наукових працях, з яких 2 статті в іноземних виданнях, що включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, 8 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 та 1 стаття в іншому виданні.

Обсяг і структура дисертації

Робота створена відповідно до вимог Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Дисертація написана українською мовою, викладена на 215 сторінках машинописного тексту, обсяг основного тексту становить 173 сторінки. Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, опису використаних матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів з описом результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел (всього 187 наукових джерел, з них 94 кирилицею та 93 латиницею), 21 сторінок додатків (список публікацій за темою дисертації, апробація результатів наукового дослідження, акти впровадження у лікувальну практику та навчальний процес).

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Метаболічні та гормональні зміни при цукровому діабеті II типу та їх вплив на ураження судинної системи в організмі

Метаболічний синдром (МС), за визначенням, не є хворобою, а є групою окремих метаболічних факторів ризику, включаючи абдомінальне ожиріння, гіперглікемію, гіпертригліцеридемію, гіпертонію та низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Ці фактори ризику можуть різко збільшити поширеність ЦД II типу та серцево-судинних захворювань. Поширеність МС сильно залежить від статі, віку, соціально-економічного статусу та етнічного походження когорт дослідження [16-18].

Діабет належить до числа найбільш поширених захворювань людства. В різних країнах світу кількість хворих на ЦД складає від 4,0 до 7,0-8,3 % загальної популяції [19-22]. Відповідно до епідеміологічних досліджень, у 2000 році на ЦД II типу страждало 150 мільйонів осіб, зі збільшенням цього показника до 2031 року до 336 мільйонів [23]. За даними Міжнародної діабетичної федерації, на цей час кількість хворих на ЦД становить 422 млн осіб [3] і збільшується з кожним роком [24]. В Україні на початок 2011 року було зареєстровано 1 813 000 хворих на ЦД. Із них близько 95,0 % – пацієнти з ЦД II типу [3]; захворюваність та поширеність ЦД за останні 10–15 років в нашій країні збільшилася у 2 рази – переважно через зростання кількості хворих на ЦД II типу [5]. Проте кількість осіб з недіагностованим діабетом реально перевищує наведені дані у 3–4 рази [3].

Цукровий діабет – неінфекційна епідемія XXI сторіччя, хронічні ускладнення цієї хвороби стають причиною передчасної смерті, зниження якості життя, ранньої інвалідизації, а також частого виникнення хронічних мікро- та макросудинних ускладнень. [3, 4, 25-27]. Отже, ЦД II типу – надзвичайно поширене захворювання, що характеризується порушенням усіх видів метаболізму, що з часом призводить до розвитку хронічних ускладнень, передусім з боку серцево-судинної системи [28, 29].

Характерні для ЦД II типу порушення вимагають постійної корекції, що включає нормалізацію не тільки вуглеводного і ліпідного видів обміну, а й інших

ланок метаболізму. При обстеженні і лікуванні хворих на ЦД з обмінними порушеннями недостатньо уваги приділяють порушенню процесів перенесення метильних груп. Прикладом реакції трансметилування є відновлення метіоніну з гомоцистеїну. Метильований тетрагідрофолат постачає метильні групи для формування активної метильованої форми вітаміну В12, необхідної для метилування гомоцистеїну (ГЦ). Для підтримання достатнього рівня реакції при наявності метаболічного стресу необхідний адекватний рівень вітаміну В12 і фолієвої кислоти. Дефіцит вітаміну В12 або фолієвої кислоти призводить до підвищення рівня циркулюючого ГЦ, що є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [30-32]. Метіонін може бути відновлений з ГЦ за допомогою метіонінсинтази, що використовує як донора метильної групи 5-метилтетрагідрофолат при наявності вітаміну В12. [30, 33, 34]. Отже, ГЦ є проміжним продуктом обміну метіоніну, який має два шляхи метаболізму: за рахунок переносу сульфатної групи або за рахунок метилування. В першому випадку реакція відбувається за присутності вітаміну В6, в другому – вітаміну В12 та фолієвої кислоти. Гомоцистеїн синтезується в організмі лише з метіоніну, тобто не може потрапити в організм з їжею [35, 36].

При порушенні з тієї чи іншої причини внутрішньоклітинного метаболізму ГЦ надлишковий рівень гомоцистеїну потрапляє у позаклітинний простір і далі в кров, запобігаючи тим самим його токсичному впливу на клітину, але сприяючи виникненню гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) та впливу ГЦ на клітини ендотелію. Вважають, що ГГЦ - висоінформативний показник розвитку хвороб серцево-судинної системи, більш інформативний, ніж рівень холестерину [30, 37].

Аналіз причин формування ГГЦ дозволяє умовно встановити три її типи. До першого типу віднесена ГГЦ, причини виникнення якої не можуть бути усунені. Це - належність до білої чи жовтої раси, чоловіча стать, похилий вік, менопауза, геохімічні особливості регіону тощо. Сюди ж відносяться вроджені дефекти ферментів, що беруть участь у виведенні ГЦ та обміні вітамінів група В (В2, В6, В9, В12). До другого типу належить ГГЦ, причини виникнення якої можуть бути за бажання повністю усунені (низька фізична активність, зловживання чаєм, кавою, алкоголем, паління, підвищений ІМТ, прийом ліків, що сприяють збільшенню рівня гомоцистеїну).

Третій тип асоційований із станами та захворюваннями, за яких причина виникнення ГГЦ невідома (ниркова недостатність, серцево-судинні захворювання, ЦД, псоріаз, остеопороз та інші) [38].

Механізмами впливу гомоцистеїнемії на судини вважають пошкодження ендотелію під дією оксидативного стресу, порушення виділення оксиду азоту, зміни гомеостазу та активації запальних шляхів. Гіпергомоцистеїнемія як незалежний фактор ризику атеросклерозу судин корелює з ендотеліальною дисфункцією [30, 39, 40] і є незалежним фактором розвитку мікро- та макроангіопатій при ЦД [41]. Накопичуючись в організмі, гомоцистеїн ушкоджує внутрішню стінку артерій, що призводить до розривів ендотелію [42, 43]. Отже, ГЦ, модулюючи клітинні реакції метилювання, впливає на розвиток серцево-судинних ускладнень [30, 44].

Гіпергомоцистеїнемія, характерна для пацієнтів з ЦД II типу, може бути наслідком гіперглікемічної терапії, оскільки цукрознижувальні препарати провокують дефіцит вітаміну B₁₂ та фолієвої кислоти і, відповідно, підвищення рівня гомоцистеїну [41]. Є поодинокі наукові праці, у яких виявлено порушення обміну вітаміну D при ГГЦ [45]. При цьому 81,8% українців страждають на дефіцит вітаміну D, 13,6% – мають недостатність і лише у 4,6% – встановлено нормальний рівень вітаміну D у сироватці крові. Недостатність вітаміну D асоційована з розвитком ожиріння у дітей і, як наслідок, є фактором розвитку інсулінорезистентності (ІР) [46].

Проведені дослідження показали, що рівень ГЦ в плазмі крові був підвищений у хворих на ЦД і найбільш ймовірним механізмом, за допомогою якого ГЦ викликає судинну проблему, є зміна функцій ендотелію. Дослідження, спрямовані на вивчення ролі ГЦ при судинних патологіях, указують на його підвищення за наявності інших факторів ризику серцево-судинних захворювань, таких як вік, діабет, ожиріння та порушення показників ліпідів, куріння [47, 48].

К. Okumura зі співавт. виявили достовірно вищий рівень ГЦ у хворих на ЦД II типу і макроангіопатії порівняно з пацієнтами без макросудинних уражень. Проспективне популяційне дослідження (спостереження протягом 5 років) продемонструвало, що ГГЦ є фактором ризику загальної смертності у пацієнтів з ЦД

II типу незалежно від основних серцево-судинних факторів ризику і рівня альбуміну. Крім того, ГГЦ виявилася сильнішим (\approx у 2 рази) фактором ризику смерті у пацієнтів з ЦД II типу, ніж в осіб без ЦД II типу.

Не менший інтерес викликає можлива участь ГГЦ в патогенезі діабетичної нейропатії (ДН). Серед факторів ризику розвитку ДН, як відомо, виділяють тривалість ЦД, тривалість періодів вираженої гіперглікемії, рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), наявність серцево-судинної патології, артеріальної гіпертензії, вживання алкоголю, куріння. Однак показано, що при ЦД II типу жорсткий контроль глікемії не забезпечує додаткових переваг щодо профілактики ДН. Є гіпотеза, згідно з якою високий рівень ГГЦ є одним з факторів щодо виникнення/прогресування ДН. Результати проведених досліджень *in vitro* припускають або пряму цитотоксичність ГГЦ, або ГГЦ опосередковане окисне пошкодження ендотеліальних клітин з розвитком як макроангіопатії, так і мікроангіопатії на рівні *vasa nervorum* [48]. Також обговорюється нейротоксичний вплив ГГЦ [49]. Отже, ЦД належить до захворювань, при яких ризики виникнення гіпергомоцистеїнемії можуть бути більш вираженими порівняно із загальною популяцією [48], тому діагностику гіпергомоцистеїнемії необхідно проводити скринінговим методом для виявлення людей із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та проведення профілактичних заходів щодо його зниження [50].

На цей час у рутинній клінічній практиці залишається актуальною проблема недостатньо ранньої ініціації терапії ЦД II типу, що призводить до збільшення частоти мікро- та макросудинних ускладнень у пацієнтів [25]. Важливу роль у патогенезі діабетичних порушень відіграють зміни системи гемостазу та порушення реологічних функцій – ендотелію судин, тромбоцитів, фібринолізу та гемокоагуляції [51]. Дисфункція ендотелію (ДЕ) судин є ранньою патофізіологічною ознакою і незалежним предиктором несприятливого прогнозу при більшості форм серцево-судинних захворювань [52], виступаючи провідним патогенетичним механізмом та фактором ризику розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності, аритмій, ожиріння, дисліпідемій, ЦД, неалкогольної жирової хвороби печінки тощо [53].

Анатомічно ендотелій представлений моношаром пласких клітин мезенхімального походження, що укриває внутрішню поверхню кровоносних, лімфатичних судин та порожнин серця. Ендотелій – це не просто бар'єр або фільтр. Згідно із сучасними уявленнями, сукупність клітин ендотелію утворює гігантський паракринний орган масою 1,5–1,8 кг та загальною площею близько 600 м², що представлений у всіх структурах організму людини. Саме ендотелій відіграє провідну роль у тонкій регуляції рівноважного стану протилежних процесів: вазоконстрикція/вазодилатація (тонус судин); синтез/інгібування факторів судинної проліферації (ріст та анатомічна будова судин); синтез/інгібування факторів фібринолізу та агрегації тромбоцитів (гемостаз); прозапальні/протизапальні фактори (місцеве запалення) [50, 54-59]. Положення ендотелію, який вистилає зсередини стінки судин, робить його вразливим щодо різних впливів, таких як гіпоксія, підвищення вмісту різних біологічно активних речовин, включно з цитокінами, лейкотрієнами та ін., що викликає "сприятливі" умови для порушення функції ендотелію [44, 60-62].

Ендотеліальна дисфункція проявляється порушеннями продукції ендотеліну (ЕТ)-1, ангіотензину-II, тромбоксану, простагліцину, ендотеліальних факторів релаксації і гіперполяризації, фактору росту фібробластів і адреномодуліну, характеризується збільшеною ендотеліальною проникністю, експресією адгезивних молекул, прилипанням і міграцією моноцитів [43, 63-65]. Ендотелін-1 є одним із потужних вазоконстрикторних агентів – він у 100 разів більш активний, ніж ангіотензин II. У підвищених концентраціях він викликає стійкий спазм та подальшу проліферацію гладеньких м'язів медії. Вазоконстрикторний ефект ЕТ-1 призводить до підвищення периферичного опору, зокрема, судин серця, мозку та нирок. Цей пептид відіграє важливу роль у патогенезі багатьох серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань [50, 54].

Установлено, що інсулінорезистентність (ІР) і ЕД є тісно асоційованими станами. Можна припустити, що ендотеліальна дисфункція є інтегральним аспектом синдрому ІР і сприяє її збільшенню, зростанню реактивності судин, що веде до кардіоваскулярних ускладнень [66, 67]. В експериментальних дослідженнях на

тваринах доведено негативний вплив як активного, так і пасивного куріння на стан судинного ендотелію та ендотелій-залежну вазодилатацію (ЕЗВД) [68].

Гомоцистеїн також має прямий цитотоксичний вплив на ендотелій, інгібуючи ріст клітин останнього. Встановлено, що при ГГЦ має місце потовщення базальних мембран судин дрібного, середнього та великого калібру, а також відмічається підвищення проникності базальних мембран для білків та інших компонентів плазми. В умовах ГГЦ знижується синтез простагліцину, а також посилюється зростання артеріальних гладком'язових клітин. При цьому, судини втрачають еластичність, зменшується їх здатність до розслаблення, що значною мірою зумовлено дисфункцією ендотелію [60, 69-71]. Гіпергомоцистеїнемія на фоні метаболічно асоційованих розладів зараз розглядається як предиктор макро- і мікроангіопатії [72].

Сучасні напрями лікування ЦД типу 2 повинні включати не тільки нормалізацію порушень вуглеводного обміну, а й можливий позитивний вплив, зокрема й на серцево-судинну систему [28, 73].

1.2 Діабетична нейропатія та її вплив на формування ускладнень при цукровому діабеті II типу

Діабетична нейропатія є поширеним ускладненням діабету I та II типів, що призводить до високої смертності та захворюваності. Поширеність діабетичної нейропатії зростає з віком, тривалістю діабету та неадекватним контролем глюкози в крові. Пізні стадії діабетичної нейропатії пов'язані зі збільшенням захворюваності та смертності [23, 72]. Субклінічна діабетична автономна нейропатія (ДАН) може виникнути протягом року після встановлення діагнозу при ЦД II типу та протягом 2 років при ЦД I типу, тоді як перші симптоми можуть з'явитися через роки. Діабетична автономна нейропатія може проявлятися симптомами ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в результаті реконструкції кишкової нервової системи, спричиненої діабетом. Порушення моторики шлунка впливає на глікемічний контроль, затримуючи всмоктування глюкози, тоді як, з іншого боку, гострий глікемічний дисбаланс може призвести до тимчасових функціональних порушень ШКТ [75].

В останні роки був досягнутий значний прогрес у розумінні біохімічних механізмів, що призводять до діабетичної нейропатії. Порушення обміну речовин викликають функціональні зміни нервових клітин і призводять до структурних змін у нервових тканинах. Ішемія та гіпоксія, спричинена спазмом судин внаслідок ендотеліальної дисфункції, також спричиняють функціональні та структурні аномалії в нервових тканинах. Хронічна гіперглікемія призводить до активації поліольного шляху, що, у свою чергу, активує накопичення сорбітолу та фруктози та знижує рівень натрій-калієвої АТФази. Це змінює метаболізм жирних кислот і збільшує накопичення глікованих кінцевих продуктів та окислювальний стрес. У підсумку цей шлях спричиняє пошкодження нейронів і зменшує кровотік нейронів [5, 76].

Найбільш рання ознака ДАН – зниження варіабельності серцевого ритму (BCP). Неоднорідність кожного серцебиття регулюється балансом між симпатичною та парасимпатичною діяльністю у відповідь на швидкість базального метаболізму. У здорових людей ВРС високий. Зниження BCP пов'язане з тяжкістю та тривалістю ЦД II типу. Для діагностики робоча група Американської діабетичної асоціації (ADA) рекомендує аналіз BCP на основі цілодобового холтерівського моніторингу. Тест за Ewing – класичний і дешевий метод діагностики ДАН, що має високу чутливість та специфічність [23, 27].

Отже, одним із факторів, які можуть відігравати значну роль у перебігу супутніх захворювань шляхом нейро-гуморальної регуляції, є вегетативна нервова система [77]. Пептиди нервового походження (соматостатин, субстанція P, ендорфіни, енкефаліни), що знайдено в клітинах, які продукують гормони ШКТ, а холецистокінін, гастрин виявлено в центральній нервовій системі (ЦНС) та нервових волокнах, що доказує тісний зв'язок травної і нервової систем. Спонтанна рухова активність гладких м'язів травного тракту зумовлена їх автоматизмом. Гуморальні речовини здійснюють регуляцію моторики, безпосередньо впливаючи на міоцити або на нейрони органів травного тракту. Стимулюють моторику вазопресин, окситоцин [78]. Отже, психосоматичні стани, що трапляються в гастроентерологічній клініці, є актуальною проблемою сьогодення. Психосоматичні розлади є причиною скарг у 36,0-71,0 % хворих, які звертаються до лікарів у зв'язку з порушеннями з боку органів

травлення. При захворюваннях органів травлення вторинні психопатологічні прояви відсутні лише у 10,3 % хворих. Окремі фрагментарні астенічні порушення відзначаються у 22,1 % хворих, а у 67,3 % – більш складні психопатологічні зміни стану [79].

1.3 Мікрофлора кишечника при цукровому діабеті II типу та хронічному панкреатиті

Мікрофлора кишечника виконує ряд життєво важливих функцій в організмі людини, в тому числі беруть участь в ліпогенезі і гліконеогенезі, синтезі амінокислот, метаболізмі холестерину; синтезують вітаміни (В комплекс, К, фолієву і нікотинову кислоти); сприяють всмоктуванню вітаміну D і солей кальцію, необхідних для зміцнення кісткової тканини; беруть участь в обмінних (метаболічних) процесах, виробляючи ферменти, медіатори, гістамін, галанін, γ -аміномасляну кислоту та ін.; впливають на процеси травлення, забезпечуючи кінцевий ферментативний гідроліз недорозщеплених у тонкій кишці харчових речовин (целюлози, харчових волокон, оліго- і полісахаридів, білкових субстанцій). Деякі автори вважають виправданим розглядати її як своєрідний екстракорпоральний орган, що забезпечує гомеостаз макроорганізму, поряд з печінкою і підшлунковою залозою [80-83].

Велику увагу вчені приділяють вивченню ролі мікробіоти в розвитку захворювань ПЗ [84], а також обговорюється взаємозв'язок між мікрофлорою кишечника та патогенезом нейроендокринних та метаболічно асоційованих захворювань, таких як ожиріння, цукровий діабет II типу, неалкогольна жирова хвороба печінки [85-89].

Вважається, що джерелом бактерій є «дірявий» кишечник, особливо товста кишка, в якій знаходиться великий резервуар патогенних і комменсальних бактерій. Це викликано дисбактеріозом кишечника, запаленням, зміненою секрецією слизу і, як наслідок, втратою бар'єрної функції кишечника і транслокацією бактерій у кров. Мікробіом кишечника складається з тонкого балансу трильйонів бактерій з тисяч різних видів бактерій, які в широкому сенсі можна розділити на «хороші» (протизапальні) та «погані» (прозапальні). Більше того, бактерії можуть сприяти

розщепленню і всмоктуванню неперетравлених вуглеводів і виробляти численні корисні протизапальні метаболіти. Кишкові мікроби сприяють виникненню запалення мінімального ступеня, що сприяє метаболічним порушенням через механізми, пов'язані з дисфункціями кишкового бар'єру. Специфічні порушення метаболізму, що відбуваються на рівні різних органів (кишечник, жирова тканина, м'язи, печінка, мозок), залежать від модифікацій мікробіоти кишечника. Їх вплив на склад кишкової мікрофлори та активність обговорюється в контексті ожиріння та діабету 2 типу [90, 91].

Дисбактеріоз кишечника у діабетиків може бути викликаний зниженою панкреатичною секрецією амілази. Амілаза – травний фермент, який розщеплює крохмаль у кишечнику, і його експресія і секреція контролюються інсуліном і високвуглеводною дієтою, що знижено у тварин з діабетом. Така втрата секреції амілази може також змінити мікробіом кишечника через те, що величезна кількість неперетравленого крохмалю потрапляє в товсту кишку і призводить до надмірного росту бактерій, що розщеплюють неперетравлений крохмаль (*Bacteroides* spp.). Однак це ніколи не було повністю і спеціально досліджено, і залишається неясним, чи буде знижена амілаза як така в кишечнику корисною чи шкідливою [92].

Попадання в товсту кишку залишків недостатньо перевареної їжі у зв'язку з дефіцитом панкреатичних ферментів стимулює в ній проліферацію бактеріальної флори, за рахунок якої відбувається їх розщеплення (прогресування дисбіозу товстої кишки) з можливим подальшим ретроградним проникненням відповідної бактеріальної флори в тонку кишку, в нормі містить незначну кількість мікроорганізмів, через баугінієвоузаслінку. Формуванню цекоілеального рефлюксу сприяє підвищення тиску в порожнині товстої кишки у зв'язку зі скупченням у ній газоподібних продуктів розщеплення недостатньо засвоєної їжі. І ендотоксини бактерій можуть підвищувати перистальтичну активність кишечника з прискоренням пасажу їжі по ньому, що зменшує час контакту панкреатичних ферментів з харчовими речовинами у сфері порожнинного і мембранного травлення, підсилює діарею. В результаті погіршується перетравлювання компонентів хімусу (ентерогенна панкреатична недостатність). Продукти бактеріального розщеплення їжі в кишечнику

можуть призвести до органічних змін його слизової оболонки (дистрофія, запалення), в результаті чого може погіршуватися всмоктування кінцевих продуктів розщеплення харчових речовин під впливом ферментів ПЗ.

За результатами метааналізу 2017 р. встановлено, що хворим ХП властиві кількісні і якісні зміни складу кишкового мікробіома: зменшення кількості *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* і збільшення чисельності *Enterobacteriaceae*. Наявність супутніх захворювань позначалася на складі мікробіоти: у хворих без цукрового діабету кількість *Bacteroidetes* зменшувалася, а чисельність *Bifidobacteria* зростала за відсутності ЗСН ПЗ [84]. Jandhyala S.M. та співавт. оцінили таксономічні та функціональні зміни в мікрофлорі кишечника у 30 пацієнтів з ХП (16 без діабету, 14 з діабетом) та 10 здорових контрольних осіб. Встановлено збільшення співвідношення *Firmicutes: Bacteroidetes* у пацієнтів з ХП без цукрового діабету та з ним. Також виявлено зменшення чисельності *Faecalibacterium prausnitzii* та *Ruminococcus bromii* хворих на ЦП ХП [93].

Окрім цього, використання метформіну для корекції вуглеводного обміну може сприяти зміні у мікрофлорі товстої кишки у пацієнтів на ЦД II типу [94, 95]. В експерименті на мишах встановлено «додаткову» дію метформіну, а саме - індукцію глибокого зрушення в профілі мікробної спільноти фекалій у діабетичних мишей. Подразнююча дія метформіну на кишечник також опосередковується через інгібування транспортера зворотного захоплення серотоніну, що призводить до посилення перистальтики кишечника та затримки води [96]. В іншому дослідженні доведено, що адаптація мікробіоти до лікування метформіном відповідає за терапевтичний ефект препарату проти діабету II типу, що пов'язують також із відносним збільшенням чисельності видів ешерихій [97], а також *Akkermansia muciniphila* та мікрофлори, що продукує коротколанцюгові жирні кислоти. У хворих на ЦД II типу на фоні прийому метформіну у мікробіоті кишечника встановлено зміну в метаболоміці кишечника з підвищеною здатністю виробляти бутират і пропіонат - речовини, що беруть участь у гомеостазі глюкози. Таким чином, метформін впливає на мікробіом і на толерантність до глюкози [98]. В дослідженні, проведеному у Колумбії, у хворих на ЦД II типу, що приймали метформін, також встановлено зміни

у мікрофлорі кишечника, а саме – збільшення високої відносної кількості *Akkermansia muciniphila* (відповідає за деградацію муцину), а також мікрофлори, що продукує коротколанцюгові жирні кислоти, включно з *Butyrivibrio*, *Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera* та *Prevotella* [99]. Метформін змінює склад мікробіоти кишечника, посилюючи ріст деяких бактерій, таких як *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia spp.* Або *Lactobacillus*, та шляхом зниження рівня *Intestinibacter*. Дослідження *in vitro* також продемонстрували пряму дію метформіну на ріст *A. muciniphila* та *Bifidobacterium adolescentis* [100].

Отже, ЦД II типу асоціюється з дисбактеріозом кишкової мікрофлори, хоча схеми лікування діабету, зокрема й метформін, можуть суттєво змінити мікробний пейзаж. Таким чином, мікробіота кишечника є ключовим гравцем, що регулює фізіологічні реакції в організмі і може регулювати свою структуру та метаболічну активність у відповідь на зміни у стані здоров'я [101], що особливо важливо при ЦД II типу. При цьому виникає необхідність та важливість у корекції мікробіоти кишечника при комплексному лікуванні хворих на ЦД II типу [102].

1.4 Цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит – два кардинально різні захворювання одного й того ж органу

Одним з важливих факторів патогенезу гормонально-метаболічних порушень при ЦД II типу є хронічний оксидативний стрес [30]. Також вагоме місце в патогенезі ХП на фоні ЦД II типу займає хронічна ішемія ПЗ, яка призводить до поступової атрофії ацинусів та острівців Лангерганса, а також жирової дистрофії, заміщення ділянок атрофії сполучною тканиною, метаплазії протокового епітелію, кистозного розширення протоків, що в подальшому призводить до значної перебудови органа, а також до зменшення розмірів залози, результатом чого є прогресування зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності ПЗ. Гіперінсулінемія та гіперпроінсулінемія зумовлюють збільшенню концентрації ангіотензину II, супероксидів та пероксинітритів, що збільшують пошкодження клітин ПЗ, і сприяють їх дистрофічним змінам, внаслідок чого формується, а також поглиблюється ендо- та екзокринна недостатність ПЗ [103].

Підшлункова залоза є секреторною залозою, що забезпечує екзокринну секрецію ацинарними та протоковими клітинами, та ендокринну – клітинами острівців Лангерганса [103]. Острівці підшлункової залози – це скупчення ендокринних клітин, розкиданих по екзокринній частині ПЗ, що становлять 2-3% від загальної кількості клітин. Острівці складаються з п'яти типів ендокринних клітин, відомих як α , β , δ , ϵ і клітини PP/F, які синтезують і секретують, відповідно, глюкагон, інсулін, соматостатин, грелін, поліпептиди ПЗ, котрі є пептидними гормонами. Бета-клітини є найбільш численним типом клітин (60-70%) і утворюють ядро острівців, які розкидані по всьому острівцеві організму людини. Альфа-клітини складають біля 20% і разом з δ -клітинами (1-2%) формують мантію на зовнішньому боці острівців залози [92, 104-107]. Амілін і галанін продукуються в β -клітинах і секретуються разом з інсуліном. Щоб зрозуміти вплив острівцевих пептидів на екзокринну функцію ПЗ, важливо розуміти, що, наприклад інсулін, глюкагон і панкреатичний поліпептид (PP), по суті, унікальні для острівців, але інші, такі як соматостатин, більш поширені в ШКТ, що може вплинути на екзокринну систему ПЗ локально або із системних джерел [92, 108-109].

Оскільки острівкові пептиди можуть впливати на інші клітини всередині острівця, ефекти конкретного пептиду можуть бути спрямовані безпосередньо на екзокринні клітини або побічно шляхом впливу на секрецію інсуліну або іншого острівкового пептиду. Крім того, деякі з цих пептидів можуть впливати на регуляцію ЦНС і вагус екзокринної функції ПЗ. Рецептори на екзокринних клітинах ПЗ поряд з прямою дією острівцевих пептидів *in vitro* були ідентифіковані для інсуліну і соматостатину, але не для глюкагону або PP [92, 110-117].

Інсулоацинарна судинна система ПЗ має свої особливості, а саме: більшість острівців розташовані у хвості ПЗ і для забезпечення їх більш інтенсивного функціонування, кількість артерій, вен та капілярів на одиницю об'єму значно більша ніж у головці. Крім цього, судини хвоста ПЗ мають більший розмір, ніж судини головки та тіла ПЗ. Ці особливості зумовлюють більш високий рівень гормонів в екзокринній тканині ПЗ, ніж у судинному кровотоку, таким чином відбувається функціональна взаємодія ендо- та екзокринної тканин ПЗ [10, 103].

Регуляція кровотоку до двох частин ПЗ відрізняється впливом біологічно активних речовин, зокрема стимулятори секреції, такі як холецистокінін (ХЦК) і вазоактивний поліпептид (VIP), збільшують приплив крові до екзокринної частини ПЗ, а глюкоза, що збільшує острівцевий кровотік. У дослідженні на кроликах Lifson N та співавт. прийшли до висновку, що, по суті, весь кровотік до острівців іде згодом в ацинарні капіляри. Значну увагу приділено також шляху капілярів усередині острівців. Інший тип доказів існування острівково-ацинарної порталльної системи було отримано в результаті фізіологічних досліджень, зокрема, з використанням перфузії ПЗ щурів. Інсулін, що додали до перфузата судин, посилює екзокринну відповідь на дію ХЦК і секретину. Глюкоза, яка сама по собі не впливає на екзокринну секрецію, при додаванні до перфузату судин посилює вивільнення інсуліну і підсилює екзокринну секрецію. Оскільки інсулін може надходити тільки з острівців і поступає по венозних дренажах в однопрохідній перфузійній системі, вплив на екзокринну секрецію може відбуватися тільки через те, що ендогенний інсулін досягає екзокринних клітин через порталну систему [92].

J. Keller та співавтори виявили, що інсулін має трофічну та стимулюючу дію на періінсулярні ацинуси, що сприяє підвищенню секреції амілази, бікарбонатів та інших речовин. Цей механізм дії інсуліну називається «гало-феноменом». При ЦД II типу цей феномен зникає та не відновлюється навіть при введенні екзогенного інсуліну, найімовірніше – через відсутність фізіологічного рівня інсуліну в інсулоацинарній системі, що призводить до прогресування екзокринної недостатності ПЗ. Відомо також, що гіперглікемія як безпосередня ознака ЦД II типу проявляє пригнічуючу дію на екзокринну функцію ПЗ [92, 103].

Відомо, що інсулін регулює як кількість, так і активність ряду анаболічних процесів і певних метаболічних ферментів. У екзокринній частині ПЗ найбільш вивчена тканинспецифічна регуляція травного ферменту амілази, яка діє на крохмаль і глікоген, що надходить з їжею. Відомо, що вміст амілази ПЗ знижується більш ніж на 90,0 % при експериментальному діабеті у щурів, і це зниження можна повернути назад введенням інсуліну. Це було вивчено переважно на щурах, які отримували аллоксан або стрептозотин, які викликають загибель бета-клітин і

діабет. Результати клінічних досліджень, а також досліджень на тваринах, доводять, що діабет може призвести до панкреатиту або ускладнити його протікання. При ЦД II типу ризик розвитку гострого панкреатиту зростає приблизно в 3 рази, що можна пояснити втратою прямого захисту інсуліну ацинарних клітин ПЗ через IP [92].

Доведено, що підвищений рівень контрінсулярних гормонів панкреатичних острівців (глюкагону, соматостатину (ССТ)) також має вплив на розвиток ЗСН ПЗ при ЦД II типу. Зокрема, в експериментальних тварин і у хворих на ЦД II типу глюкагон у малих концентраціях сприяє зниженню рівня трипсину та ліпази, а в більших дозах – й амілази. J. Keller та співавтори виявили, що соматостатин зменшує базальну панкреатичну секрецію на 50,0 % і значно інгібує стимульовану секрецію ПЗ. Це відбувається як у результаті прямої пригнічуючої дії ССТ, так і внаслідок зниження утворення ХЦК під впливом соматостатину [103].

Соматостатин – ідентифікований у гіпоталамічних екстрактах як фактор, здатний пригнічувати вивільнення гормону росту. Дослідження, спрямовані на вивчення дії ССТ на екзокринні клітини ПЗ, переважно використовували ізольовані ацинусів ПЗ, що були відокремлені від острівців. Встановлено, що ССТ і синтетичні аналоги інгібують утворення цАМФ через механізм, чутливий до коклюшного токсину, і в більшості випадків інгібують секрецію амілази, що стимулюється VIP або секретином, які діють через цАМФ. Інший імовірний локус дії ССТ для пригнічення екзокринної функції ПЗ знаходиться на рівні еферентного нервового контролю, який ініціюється в дорсальному руховому ядрі блукаючого нерва і проходить через блукаючий нерв, щоб досягти паренхіматозних клітин підшлункової залози [92, 118-119].

Одну з провідних ролей у формуванні ХП відіграє активація власних протеолітичних ферментів (трипсину, хемотрипсину, еластаз). В нормі ці ферменти знаходяться в тканині ПЗ у вигляді проферментів і активуються в просвіті дванадцятипалої кишки (ДПК) для подальшого травлення їжі. У хворих на ХП активація проферментів відбувається всередині ПЗ з подальшим «самоперетравлюванням» тканин при запаленні. При недостатній кількості ферментів

ПЗ в ДПК не відбувається інактивація холецистокінін-релізинг-пептиду, що сприяє підвищенню продукції ХЦК, а також стимулює зовнішню секрецію ПЗ.

Стає зрозуміло, що ПЗ має складну багатокомпонентну нейрогуморальну систему регуляції секреторної активності, що безпосередньо залежить від структурних змін тканини ПЗ. При ЦД II типу та МС підвищується концентрація вільних жирних кислот (ВЖК) в тканині ПЗ, що призводить до збільшення утворення N) і стимуляції апоптозу β -клітин. Поліморбідність ЦД II типу та ХП має причиново-наслідковий характер, враховуючи розвиток на фоні діабету як функціональних порушень ПЗ, так і органічних змін ПЗ, що проявляється ХП. Проблема коморбідності ЦД II типу та ХП зумовлює додаткові труднощі для виставлення діагнозу та проведення адекватного лікування, враховуючи тісні етіопатогенетичні ланки цих станів, що призводить до погіршення якості життя пацієнтів, збільшення витрат на діагностику та лікування, збільшення частоти та тривалості перебування хворих на стаціонарному лікуванні [103]. При чому більше уваги приділяється дослідженню формування ЦД, що виникає на фоні ХП (панкреатогенний ЦД III типу) [120-127], аніж вивченню виникнення ХП у пацієнтів із ЦД II типу.

За результатами досліджень, спрямованих на визначення рівня фекальної панкреатичної еластази-1, зовнішньосекреторна недостатність (ЗСН) ПЗ виявлялася у 28,0–36,0 % випадків, тобто в середньому у 32,0 % всіх досліджуваних хворих на ЦД II типу [103]. Низькі рівні фекальної еластази корелюють з гіршим глікемічним контролем. У багатьох пацієнтів із ЦД підвищуються рівні глюкагону та соматостатину, що призводить до подальшого зниження секреції бікарбонатів, амілази та трипсину [128]. У дослідженні, в якому проводилась оцінка продукції ліпази ПЗ за допомогою ^{13}C -ЗТДТ, було виявлено, що у 80,0 % пацієнтів показники дихального тесту були зниженими, причому у хворих з тяжким перебігом ЦД та середнім ступенем тяжкості захворювання виявлено значне зниження результатів дихального тесту порівняно з іншими досліджуваними пацієнтами. Вкрай суперечливими є дані щодо частоти розвитку панкреатичної недостатності у хворих на ЦД II типу залежно від індексу маси тіла пацієнтів, їх статі, віку, давності захворювання. За даними одного з досліджень, чим «старший вік» ЦД – тим більша

вірогідність панкреатичної недостатності (знижені показники фекальної еластази-1 частіше виявляють при тривалості діабетичного анамнезу понад 10 років). Інші автори вважають, що залежності між тривалістю ЦД та ступенем панкреатичної недостатності немає. Також описується, що зовнішньосекреторна функція ПЗ найчастіше страждає у пацієнтів на ЦД II типу зрілого віку, інші навпаки - вказують на можливість панкреатичної недостатності у хворих на ЦД молодого віку. В іншому дослідженні встановлено, що зовнішня секреція ПЗ частіше знижена у хворих з раннім початком ЦД II типу, його тривалим перебігом, у пацієнтів зі зниженою масою тіла. При обстеженні хворих на ЦД II типу без клінічних симптомів ХП виявлено підвищення активності ліпази крові у 13,0 % хворих, амілази – у 5,0 %, причому в 16,0 % випадків встановлено збільшення одного з цих ферментів, а в 2,0 % – обох ферментів. При ЦД II типу простежуються морфологічні зміни екзокринної тканини ПЗ. Підшлункова залоза у хворих на ЦД II типу має менший розмір порівняно зі здоровими, що пояснюється інволюцією екзокринної тканини. Частіше більш вираженою виявляється атрофія в ділянці тіла ПЗ. Переконливих даних щодо кореляції між морфологічними змінами ПЗ, тривалістю ЦД II типу, а також віком пацієнтів немає. Однак доведено зв'язок між наявністю в крові хворих на ЦД II типу антитіл до клітин острівців (islet cell antibodies – ICA) та формуванням змін протокової системи ПЗ. При ендоскопічній ретроградній панкреатографії виявляються у 59,0 % хворих на ЦД II типу, які мають ICA в крові, але тільки у 9,0 % хворих на ЦД II типу без ICA. Крім того, при ЦД II типу можливе заміщення паренхіми ПЗ жировою тканиною, ліпоматозна псевдогіпертрофія ПЗ, що було показано Н. Таниока, Y. Kawaguchi та співавторами [103].

1.5 Дослідження зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози

У 2013 р. в Україні зареєстровано понад 8 млн хворих з патологією органів травлення. Частка хронічного гепатиту в структурі гастроентерологічних захворювань у 2013 р. становила 4,37 %, цирозу печінки — 0,66 %, захворювань ПЗ — 11,78 %. Ця патологія — провідна причина інвалідизації хворих, а її

епідеміологічні показники продовжують погіршуватися. Приріст поширеності захворювань ПЗ в Україні за останні 5 років є найбільшим (12,8 %) [129].

За статистичними даними, ХП — одне з найбільш розповсюджених захворювань гастроентерологічного профілю. Він діагностується в 10,5 % осіб із захворюваннями органів травлення. Водночас багатьма лікарями-практиками відзначається труднощі на первинному етапі діагностики, що обумовлено атиповим перебігом патологічного процесу з раннім розвитком ускладнень (до 30,0 %), низькою ефективністю лікувальних заходів та високою частотою поєднання з іншими захворюваннями, які нівелюють ознаки ХП [130, 131]. Хронічний панкреатит — багатофакторний, фіброзапальний синдром, при якому повторювані епізоди запалення підшлункової залози призводять до значного заміщення фіброзної тканини, що призводить екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ [11, 132-134]. Хронічний панкреатит — це захворювання, яке призводить до незворотних змін у морфології та функції підшлункової залози [135-138]. Поширеність ХП варіюється, однак у Європі та Сполучених Штатах Америки коливається від 0,2% до 0,6%. Річна захворюваність оцінюється приблизно в 7-10 на 100000 населення [132, 139].

Підшлункова залоза — унікальний орган з подвійною функцією (має екзокринний та ендокринний компоненти), необхідні для перетравлювання, всмоктування і метаболізму нутрієнтів. Нормальне функціонування травлення забезпечується екзокринною частиною ПЗ шляхом гідролізу макронутрієнтів панкреатичними ферментами — ліпазою, амілазою та протеазами (трипсином, хімотрипсином). Екзокринна недостатність ПЗ, що розглядається як наявність мальдигестії та мальабсорбції нутрієнтів, є наслідком первинної втрати функціональної паренхіми та/або вторинного порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ і недостатньої активності панкреатичних ферментів [128, 140].

Наявність зовнішньосекреторної недостатності призводить до багатьох ускладнень. Так, при стеатореї відбувається зниження калоражу їжі, що клінічно проявляється зниженням маси тіла, ураженнями шкіри (сухістю шкіри, випадінням волосся, дерматитами), дисбіозом, який при цьому супроводжує ферментну недостатність, сприяє гіповітамінозу вітамінів А, D, E. Недостатність заліза та

вітаміну В12 сприяє розвитку анемії та нефропатій, а недостатність водорозчинних вітамінів проявляється анорексією і кардіоміопатією. За водянистої діареї розвивається дегідратація, гіпокаліємія [141].

Дослідження зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ є необхідним для визначення важкості ХП. Одним з найкращих методів з точки зору простоти і чутливості для вивчення екзокринної функції ПЗ є визначення рівня фекальної еластази 1 (ФЕ-1). Однак чутливість еластази-1 низька на ранній стадії ХП, і необхідні нові діагностичні інструменти або комбінації різних методів для кращого визначення стану функції ПЗ. Ідеальний тест для діагностики ЗСН ПЗ повинен бути точним, неінвазивним, доступним і легким у виконанні. Тепер для діагностики ЗСН ПЗ доступні дві різні групи тестів (прямі і непрямі). Серед прямих тестів найбільш чутливий метод – аспірація панкреатичного секрету під час введення секретину-холецистокініну/церулеїну (секретінпанкреозіміновий/церулеїновий тест) [10]. Однак цей тест є інвазивним, і він доступний тільки в спеціалізованих центрах. Серед непрямих тестів найбільш часто використовуються кількісне визначення фекального жиру та дослідження рівня ФЕ-1 і кислотний стеатокріт [142, 143]. Кількісне визначення фекального жиру – найточніший серед непрямих методів діагностики ЗСН ПЗ – асоціюється з низкою труднощів: необхідність збору калових мас за 3 доби, дотримання спеціальної дієти (100 г жиру на добу) тощо. Екскреція >6 г жиру з калом вважається патологічною, >20 г – розцінюється як стеаторея. Оптимальним методом діагностики ЗСН ПЗ на сьогодні є ¹³C-ЗТДТ. Цей неінвазивний тест дозволяє не лише непрямим визначити активність панкреатичної ліпази, а й оцінити ефективність ЗФТ вже після прийому першої дози препарату [144].

Рання діагностика ХП залишається складною. Ультразвукове дослідження черевної порожнини для діагностики ХП може використовуватися лише на пізніх стадіях захворювання для візуалізації ускладнень [11]. Останні дослідження показують, що ендоскопічне УЗД може бути менш точним, ніж вважалося раніше, а нові методи магнітно-резонансної томографії (МРТ) можуть бути більш інформативними [132, 145], проте у широкій клінічній практиці використовується

переважно УЗ методи візуалізації ураження ПЗ, що часто призводить до гіпер- або навпаки – гіподіагностики ХП.

1.6 Сучасна стратегія лікування хронічного панкреатиту при цукровому діабеті II типу

Терапевтична стратегія щодо ХП включає відмову від тютюнопаління, використання наркотичних засобів, алкоголю; дотримання дієти; купірування абдомінального болю, кінетичних, кислототвірних, мукоциліарних порушень з боку слизової оболонки шлунка, ДПК; корекцію і попередження прогресування ЗСН ПЗ та надлишкового бактеріального росту, дисбактеріозу [141, 146, 147].

Замісна ферментна терапія (ЗФТ) є основою лікування ЗСН ПЗ. Роль ЗФТ полягають у забезпеченні дефіциту секреції ендогенних ферментів, коригуванні мальдигестії і мальабсорбції та покращенні симптомів [128], а також підвищення якості життя шляхом корекції дефіциту мікронутрієнтів, зменшення або купірування абдомінальних симптомів, попередження схуднення, м'язової атрофії та кардіоваскулярних ускладнень. Призначаючи замісну терапію, необхідно дотримуватися сучасних вимог до ферментних препаратів: вони повинні бути тваринного походження, містити достатню кількість ферментів, які забезпечують повний гідроліз нутрієнтів у ДПК, вони повинні бути захищеними від перетравлювання шлунковим соком, швидко перемішуватись із їжею, сприяючи одночасному пасажу ферментів із їжею через пілоричний відділ шлунка у ДПК. Крім того, вони повинні швидко вивільнюватись у верхніх відділах тонкої кишки, не повинні мати жовчні кислоти, не повинні бути токсичними [11].

На цьому ж етапі може виникнути необхідність призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП). За біліарного ХП використовують урсодезоксихолеву кислоту (УДХК): вона здатна інгібувати скоротливу активність жовчного міхура, панкреатичну секрецію і викид панкреатичного поліпептиду, не впливаючи на антродуоденальну моторику. Завдяки цьому створюється функціональний спокій біліарно-панкреатичної зони в міжтравний період. Використання УДХК у хворих на

ЦД сприяє зниженню рівня глюкози в крові за рахунок збільшення секреторних гранул у β -клітинах і, відповідно, росту продукції інсуліну.

У лікуванні дистензійного болю при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ, причиною якого може бути синдром надлишкового бактеріального росту у 35,0 % хворих на ХП, достатньо надійним є вживання рифаксиміну по 400 мг 2–3 рази на добу, курсом 7 днів із повторними призначеннями (за необхідності) до 3 місяців [141].

Роль ферментів ПЗ в перетравленні поживних речовин у кишечнику добре вивчена та визнана. Однак участь ферментів ПЗ в механізмах регуляції, відповідальних за регуляцію постпрандіальної глікемії, залишається не до кінця вивченою. Вважається, що регулювання рівня глюкози в крові здійснюється переважно ендокринною частиною ПЗ, печінкою та нирками, а також різними шлунково-кишковими гормонами, які впливають на секрецію інсуліну. Однак непереносимість глюкози разом із затримкою вивільнення інсуліну спостерігалася під час екзокринної недостатності ПЗ як у людей, так і у тварин. У людей вплив замісної терапії ферментами ПЗ на метаболізм глюкози залишається спірним. В експериментальних дослідженнях на моделях молодих свиней з індукованою екзокринною недостатністю ПЗ виявлено, що наявність ферментів підшлункової залози в просвіті кишечника призводить до покращення прямого використання глюкози в крові та покращення продуктивності росту без посилення вивільнення інсуліну. Проте дослідження показали, що використання ферментних препаратів ПЗ може мати помітний позитивний вплив на ефективність інсулінотерапії [133, 148].

Контроль рівня глюкози в крові та інсуліну залежить від різних факторів, і на них можна впливати на різних етапах. Значна кількість публікацій повідомляє про розвиток метаболічного синдрому в людей з меншою активністю амілази підшлункової залози в їх плазмі. У більшості випадків зниження активності амілази ПЗ в плазмі також означає зменшення надходження панкреатичної амілази в дванадцятипалу кишку [148]. Дослідження Hart AP, Bellin MD, Andersen DK (2016) спрямовано на вивчення впливу замісної терапії ферментами ПЗ у пацієнтів з екзокринною недостатністю підшлункової залози на стимульовану секрецію

інкретину та його впливу на глікемічний контроль. Поліпшення глікемічного контролю при ЦД II типу може покращити реакцію на інкретин [149].

Результати недавно опублікованого метааналізу підтверджують, що застосування метформіну асоційоване зі зниженням сироваткового рівня В12. За деякими даними, у 30,0 % пацієнтів, які тривалий час отримують терапію метформіном, виявляється зниження сироваткової концентрації В12 на 14,0-30,0 % внаслідок порушення кишкового всмоктування. Проведений нещодавно систематичний огляд підтвердив, що прийом метформіну асоційований зі зниженням рівня В12 у дозозалежній формі.

Вітамін В12 відіграє важливу роль не тільки у формуванні еритроцитів, але і в функціонуванні мозку і нервової системи загалом. У пацієнтів з ЦД II типу дефіцит В12 може бути пов'язаний з більш важкими проявами ДН. Систематичний огляд і метааналіз, який ставив за мету виявити ефект метформіну щодо ГЦ, показав, що за відсутності прийому вітамінних добавок застосування метформіну справді асоційоване з достовірно більш високим рівнем ГЦ. Багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, проведене в Нідерландах, в якому взяли участь 390 пацієнтів з ЦД II типу, продемонструвало, що прийом метформіну (тривалість спостереження 4,3 року) асоційований не тільки з 19,0 % зниженням рівня В12, а й зі зниженням на 15,0 % рівня фолатів і підвищенням ГЦ на 5,0 %. Таким чином, пацієнти з ЦД II типу можуть формувати групу осіб з очікуваним підвищенням рівня ГЦ на тлі тривалого прийому метформіну в досить високих дозах і / або при наявності у них зниження функції нирок.

Потенційно впливати на синтез ГЦ з метою зниження його рівня можливо не тільки через зменшення надходження в організм речовини-попередника (метіоніну), а й через вплив на метаболізм, зокрема застосовуючи вітаміни групи В. У дослідженні типу випадок-контроль НОРЕ2 було продемонстровано, що застосування вітамінів групи В призводить до достовірного зниження рівня ГЦ. Метааналіз застосування вітамінних добавок для зниження рівня ГЦ показав, що застосування фолієвої кислоти призводить до зниження рівня ГЦ на 25,0 %, застосування вітаміну В12 додатково знижує ГЦ на 7,0 % [48].

Лікування хворих на ЦД II типу та ХП є складним завданням сучасної медицини. При цьому лікування має бути комплексним і включати окрім корекції вуглеводного обміну та ЗФТ засобів, що спрямовані на покращення мікробного складу ТК, вітамінного забезпечення організму зниження рівня біологічно активних речовин, що негативно впливають на стан судинного ендотелію, й, відповідно, на кровопостачання внутрішніх органів. Отже, ЦД II типу, відповідно до аналізу літературних джерел, – є надзвичайно поширеним і небезпечним неінфекційним захворюванням людства. Недостатньо вивченим залишається формування ХП при ЦД II типу, коли одночасно страждають дві кардинально різні функції одного й того ж органу. Обговорюється роль різних гастроінтестинальних гормонів у виникненні ХП, в тому числі і при ЦД II типу, проте роль таких гормонів, як ССТ, ХЦК, ГН та їх взаємозв'язок при поєднаній патології не є однозначними. Багато уваги приділяється вивченню мікрофлори ТК при ЦД II типу та ХП, проте при поєднаному перебігу цих патологічних станів дослідження відсутні. Також недооцінено роль ГГЦ при поєднанні ХП та ЦД II типу, що може виникати на фоні зниження вітамінів групи В, як одного з проявів ЗСН ПЗ та синдрому малябсорбції та мальдігесції. Незважаючи на прогрес медичної науки, відсутні високоінформативні неінвазивні методи для раннього виявлення ЗСН ПЗ, в тому числі і при ЦД II типу, що багато в чому призводить до несвоєчасного призначення адекватного лікування пацієнтам із поєднанням ХП на тлі ЦД II типу. Отже, вищенаведені аргументи і слугували причиною проведення цього наукового дослідження.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

Під нашим спостереженням перебували 178 хворих на ХП у поєднанні з ЦД II типу та без ЦД II типу, які проходили стаціонарне лікування в гастроентерологічному та ендокринологічному відділеннях КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» ЗОР, в хірургічному відділенні №1 Мукачівської центральної районної лікарні ім. Святого Мартина, а також були на диспансерному обліку за місцем проживання в сімейного лікаря, дільничного терапевта, гастроентеролога та ендокринолога протягом 2019-2021 років.

Обстежених хворих на ХП розподілили на дві клінічні групи:

- I групу (основну групу) склали 90 хворих на ХП у поєднанні з ЦД II типу. Серед них чоловіків було 52 (57,8 %), жінок – 38 (42,2 %). Середній вік становив $52,4 \pm 6,2$ років;

- в II групу (групу порівняння) ввійшло 88 хворих на ХП без ЦД II типу. Серед них чоловіків було 64 (72,8 %), жінок 24 (27,2 %). Середній вік становив $45,7 \pm 4,8$ років.

Контрольну групу склали 20 здорових добровільців відповідного віку та статі. Серед них було 11 чоловіків (55,0%) та 9 жінок (45,0%). Середній вік складав $45,2 \pm 5,1$ років.

Перед проведенням досліджень від усіх обстежених нами пацієнтів отримано письмову згоду щодо проведення діагностичних та лікувальних заходів згідно з протоколом дослідження. Методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації, що прийнято Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2016 рр.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Європейській конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (1986 р.), відповідним законодавчими положеннями ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових

товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983р.) та відповідних законів України.

Діагноз ХП виставлено згідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) з доповненнями Я.С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10, а також за Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» [150, 151].

Діагноз ЦД II типу виставлено відповідно до рекомендацій IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [152, 153] та критеріїв European Association for the Study of Diabetes (EASD), ADA, 2019 р [154]. Для визначення ступеня компенсації вуглеводного обміну досліджувався рівень HbA1c,% (таблиця 2.1).

Серед обстежених хворих як I групи, так і II групи частіше виявлено пацієнтів чоловічої статі (57,8 % та 61,4 % обстежених відповідно – $p<0,05$), тоді як жінок в I групі обстежених було 42,2 %, а в II групі 38,6 % пацієнок – $p<0,05$.



Серед обстежених обох груп частіше виявлено хворих віком від 41 до 50 років, а саме – 41,1 % обстежених I групи та 35,2 % пацієнтів II групи. Хворих віком від 51 до 60 років в I групі було 16,7 %, а в II групі – 18,2 % обстежених, тоді як у II групі

хворих частіше встановлено пацієнтів віком 31-40 років (27,3 % хворих), тоді як в I групі в цю вікову категорію потрапило 18,9 % обстежених. Пацієнти віком від 61 до 70 р. майже з однаковою частотою виявлено в обох групах, а саме 10,0 % в I групі та 10,2 % в II групі. Така ж тенденція встановлена і у віковій категорії 20-30 років. Отже, в обох групах обстежених переважали хворі активного, працездатного віку, як представлено на рис.2.1.

Критерії включення обстежених пацієнтів до дослідження були такі: хворі віком від 21 до 70 років з підтвердженим діагнозом ХП (клінічно, лабораторно, інструментально відповідно до вимог чинних клінічних протоколів); хворі з ЦД II типу (середнього ступеня важкості, стадія субкомпенсації); відсутність іншої клінічно значимої патології, окрім ХП та ЦД II типу.

Критерії виключення пацієнтів із цього дослідження: хворі ЦД I типу, хворі з ЦД II типу у стадії декомпенсації; хворі на ХП алкогольної етіології; хворі на рак ПЗ; активна виразка шлунку чи дванадцятипалої кишки; ерозії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки); наявність гелікобактерної інфекції, хворі, яким виконано оперативне втручання на ПЗ та будь-яке оперативне втручання протягом останнього місяця; туберкульоз легень; гострі інфекційні захворювання, в тому числі і перенесена респіраторна інфекція COVID-19 в анамнезі; морбідне ожиріння III ступеня; зловживання алкоголем; психіатричні захворювання, які не дозволяють адекватно визначити стан здоров'я та підписувати інформовану згоду; вагітність та лактація; системні автоімунні захворювання.

2.2. Клінічні та лабораторні методи обстеження

Усіх хворих обстежено за допомогою загальноклінічних методів. Вивчались та деталізувались скарги та анамнез захворювання, проводився фізикальний огляд та аналіз отриманих лабораторно-інструментальних методів дослідження до та після проведення комплексної терапії.

Основну I групу обстежених склали хворі на ХП та ЦД II типу (середній ступінь важкості, субкомпенсований вуглеводний обмін), що характеризувалося відносною відсутністю гіпоглікемічних реакцій, рівнем глюкози в крові натще не вище

8,5 ммоль/л, після їжі – не вище 10 ммоль/л, рівень HbA1c – до 9,0 % на фоні відносно хорошого самопочуття. Компенсація діабету досягалася дотриманням дієтичних рекомендацій і прийомом синтетичного перорального цукрознижувального препарату класу бігуанідів (метформін – в індивідуальному дозуванні).

Під час антропометричного дослідження визначено індекс маси тіла (ІМТ) за наступною формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$$

Обстеженим пацієнтам проводили визначення обводу талії (ОбТ) та обводу стегон (ОС) з подальшим розрахунком індексу талія/стегно (ІТС):

$$\text{ІТС} = \text{ОбТ} / \text{ОС}.$$

Згідно отриманих результатів, відповідно до рекомендацій ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМТ (таблиця 2.1) [155]:

Таблиця 2.1

Інтерпретація результату ІМТ за класифікацією ВООЗ

| Показник ІМТ | Інтерпретація |
|---------------------|--|
| 16,0 і менше | виражений дефіцит маси тіла |
| 16,0 – 18,5 | недостатня маса тіла |
| 18,0 – 24,9 | нормальна маса |
| 25,0 – 29,9 | надмірна маса |
| 30,0 – 34,9 | ожиріння I ступеня |
| 35,0 – 39,9 | ожиріння II ступеня |
| 40,0 і більше | ожиріння III ступеня (морбідне ожиріння) |

2.2.1 Лабораторні методи дослідження крові

2.2.1.1 Загальноприйняті методи дослідження крові

Показники біохімічного аналізу крові та глюкози, активності α -амілази – досліджували на автоматичному біохімічному аналізаторі GBGChemWell 2910 та на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі ВА-88 за загальноприйнятою методикою.

За допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 500 та 560 (Японія), використовуючи реактиви фірми Siemens, проводили визначення рівнів інсуліну, С-пептиду, глікозильованого гемоглобіну ((HbA1c, %) проводили згідно з методикою виробника.

Розраховували індекс інсулінорезистентності (homeostasis model assessment method for insulin resistance) НОМА- IR за формулою:

$$\text{НОМА} = (\text{глікемія натщесерце (ммоль/л)} \times \text{інсулін натщесерце (мкОД/л)}) / 22,5.$$

При нормі - індекс НОМА-IR не перевищує 2,5.

2.2.1.2 Визначення активності α -амілази в сечі

Кількісне визначення активності α -амілази в сечі проводили за методом Каравея (амілокластичний метод зі стійким крохмальним субстратом) за допомогою фотоелектроколориметра. При цьому, α -амілаза гідролізує розщеплення крохмалю з утворенням кінцевих продуктів, які не дають кольорової реакції з йодом. Про активність α -амілази робили висновок після визначення зменшення концентрації крохмалю.

2.2.1.3 Копрологічне дослідження

Для повного мікроскопічного дослідження калу готували 4 вологі препарати:

1) перший взірець калу (нативний препарат) – це суспензія калу. У нативному препараті диференціюються більшість елементів калу: м'язові волокна, рослинна клітковина, нейтральний жир, мила, кишковий епітелій, слиз, яйця гельмінтів, найпростіші, кристали, лейкоцити, еритроцити;

2) для другого препарату кал аналогічно розтирали на предметному склі, але не з водою, а з розчином Люголя подвійної міцності. У таких препаратах можна виявити крохмаль, йодофільну флору, а також диференціювати цисти найпростіших;

3) третій препарат готували у вигляді густої водної емульсії, до якої додали краплю розчину судану III або розчин Састгоффа, для виявлення жиру і продуктів його розщеплення;

4) на четвертому препараті кал розтирали з краплею гліцерину, що служить для просвітлення яєць гельмінтів і допомагає їх виявити.

2.2.2. Спеціальні лабораторні методи дослідження

2.2.2.1 Методи дослідження крові

У сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) на апараті “Humanreader” до та після лікування проводили визначення рівня гастроінтестинальних гормонів, а саме – активність сироваткового соматостатину (ССТ) визначали із застосуванням тест-системи фірми Human Somatostatin EIA-1 Kit фірми RayBiotech No. 1.03930004301; рівень сироваткового холецистокініну (ХЦК) досліджували з використанням набору тест-систем („Peninsula Laboratories”, США); показник сироваткового гастрину (ГН) досліджували за допомогою ELISA Gastrin-EIA test kit Cat. No CS001 30 згідно з методикою виробника. Також за допомогою ІФА проведено визначення ЕнТ-1 з використанням тест-систем фірми «Biomedica» (Австрія).

Усім обстеженим пацієнтам до та після лікування проведено визначення концентрації гомоцистеїну у сироватці крові із використанням тест-системи Cobas 8000 (Roche Diagnostics), а також вітамінів групи В: вітаміну В1 (тіамін) та вітаміну В6 (піридоксин) за допомогою високоефективної рідинної хроматографії із використанням тест-систем (Recipe complet Kit, Німеччина); вітаміну В9 (фолієва кислота) – за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією, використовуючи тест системи Roche Diagnostics (Швейцарія), та вітаміну В12 (ціанокобаламін) – за допомогою імунохімічної хемілюмінесцентної детекції, використовуючи тест системи Abbot Diagnostics (США).

Визначення рівня 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) проводили для оцінки статусу вітаміну D в обстежених хворих за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA – Cobas 6000), використовуючи тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). При цьому рівень < 20 нг/мл оцінювали як дефіцит вітаміну D; $20,0 - < 30$ нг/мл – недостатність, а рівень ≥ 30 нг/мл розцінено як оптимальний.

Кількісне визначення рівнів вільних амінокислот у сироватці крові (ВАКСК) проводили за методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії в ізократичному режимі елюювання з електрохімічним детектуванням (І. Н. Краснова

та інші, 2000 р.) [156]. Під час хроматографії застосовували рідинний хроматограф («Міліхром», Росія) з електрохімічним детектором (потенціал електроду складав +0,75 та +0,85 В). Використовували сорбент Сферисорб ODS із зернистістю 5 мкм, яким наповнили металеву колонку (250*4,0 мм). Рухома фаза становила 18 об. % метанолу, 0,01 М гідрофосфату натрію, 0,01 М дигідрофосфату натрію, 0,002 М ЕДТА (рН 7,0).

2.2.2.2 Методи дослідження калу

Рівень фекальної еластази-1 (ФЕ-1) визначали за допомогою ІФА (тест-системи ScheBo® Biotech AG, Німеччина). Для оцінки отриманих даних використовували наступну інтерпретацію результатів:

- рівень ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу вказувала на збережена зовнішньосекреторну функцію ПЗ;

- рівень ФЕ-1 у калі 150-200 мкг/г калу – легка ЗСН ПЗ;

- рівень ФЕ-1 у калі 100-150 мкг/г калу – вказувала на помірну ЗСН ПЗ;

- рівень ФЕ-1 у калі менше 100 мкг/г калу – важка ЗСН ПЗ.

Для дослідження видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки застосовували забір фекалій у кількості 5-6 грамів у сухий стерильний посуд і транспортували до бактеріологічної лабораторії не пізніше двох годин після відбору без використання консервантів. Посів калових мас для бактеріологічного дослідження здійснили на стандартний набір елективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} - 10^{-9}). Для визначення наявності гемолітичних форм кишкової та кокової мікрофлори використовували 5,0 % кров'яний агар, а для дослідження біфідобактерій застосовували середовище Блаурокка. Для ідентифікації грибів (роду *Candida* та інших патогенних грибів) використовували середовище Сабуро, а для дослідження ентеробактерій біоматеріал посівали на середовище Ендо.

Кількісну та якісну оцінку складу мікрофлори товстої кишки здійснили за допомогою класифікації дисбактеріозу кишечника Куваєвої-Ладодо (1991 року), відповідно до якого виділяють 4 ступені:

1 ступінь дисбактеріозу товстої кишки (ДТК) проявляється зниженням на 1-2 рівні кількості біфідо- та лактобактерій;

2 ступінь ДТК проявляється зниженням на 3-4 рівні кількості біфідо- та лактобактерій і підвищенням кількості умовно-патогенної флори (стафілококів, протей), при цьому умовно-патогенна флора може мати гемолітичні властивості;

3 ступінь ДТК характеризується значним зниженням кількості анаеробів, що супроводжується поступовим збільшенням числа аеробів; умовно-патогенна флора набуває агресивних властивостей;

4 ступінь ДТК характеризується значними змінами співвідношень облигатних та факультативних мікроорганізмів, різким зниженням функцій кишкової флори, активацією умовно-патогенної флори [80].

2.2.3. Інструментальні методи дослідження

2.2.3.1 Ультразвукове дослідження органів панкреато-біліарної зони та магістральних судин черевної порожнини, а також інструментальне визначення ендотеліальної дисфункції

Ультразвукове дослідження органів панкреатобіліарної зони проводили на апараті ALOKA ProSound 3500 SX (SSD-3500), використовуючи конвексійний, абдомінальний датчик Aloka UST-9123 фірми Hitachi Aloka Medical (Китай). Метод дозволяє визначити розміри підшлункової залози, печінки, селезінки, жовчовивідних шляхів, їх контури, ехоструктуру, наявність або відсутність вільної рідини у черевній порожнині. Також проведено ультразвукове дуплексне сканування черевного відділу аорти (ЧВА), черевного стовбура (ЧС) та верхньої брижової артерії (ВБА), визначаючи максимальну лінійну швидкість кровотоку (V_{max}), мінімальну лінійну швидкість кровотоку (V_{min}), пікову систолічну швидкість кровотоку (V_{ps}), кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (V_{ed}) у вищенаведених судинах. Обстеження пацієнтів проводилося натще.

Для дослідження стану ендотелію судин у обстежених хворих визначали показник ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) у пробі з тимчасовою компресією плечової артерії (ПА) за методом D.Celermajer. Дослідження проводили в режимі двовимірного

сканування із синхронним записом електрокардіограми. Діаметр ПА вимірювали у фазу діастолі у В-режимі, в доплер-режимі визначали зміну швидкості кровотоку до і під час проби з реактивною гіперемією [157-159].

Хворим також визначали індекси судинного опору (Resistivity Index (RI), індекс Пурсело) та індекс пульсації (Pulsatility Index (PS), індекс Гослінга).

Індекс Пурсело відображає стан мікроциркуляторного русла (тонус, стан стінки артеріол і капілярів). У нормі складає 0,5-0,75. Збільшення індексу вказує на зростання периферичного опору кровотоку, а його зменшення – на його зниження.

Індекс Пурсело розраховується за формулою:

$$RI = (V_{systolic} - V_{diastolic}) / V_{systolic}$$

$V_{systolic}$ – максимальна систолічна швидкість,

$V_{diastolic}$ – максимальна діастолічна швидкість

Індекс Гослінга відображає стан опору кровотоку і є більш чутливим показником, ніж Індекс Пурсело, оскільки в розрахунках використовується усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку (TAV), яка раніше реагує на зміну просвіту і тонуусу судини, ніж максимальна систолічна швидкість. В нормі PI складає 1,2-1,5 і розраховується за формулою [160, 161]:

$$PI = (V_{systolic} - V_{diastolic}) / TAV.$$

2.2.3.2 Проведення дихальних тестів

2.2.3.2.1 ^{13}C – змішаний тригліцеридний дихальний тест

Для дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ), окрім проведення копрологічного дослідження, визначення рівня амілази сироватки крові та сечі, фекальної еластази-1, також проводили ^{13}C -змішаний тригліцеридний (^{13}C -ЗТДТ) та ^{13}C -амілазний дихальні тести (^{13}C -АДТ).

При проведенні ^{13}C -ЗТДТ отримали 13 дихальних проб: першу – до прийому пробного сніданку (100 г білого хліба та вершкового масла із розрахунку 0,25 г/кг ваги тіла, у яке додавали суміш тригліцеридів (жирні кислоти, мічені нерадіоактивним ізотопом вуглецю – ^{13}C з розрахунку 4 мг/кг ваги тіла)), а також ще 12 дихальних проб – по одній кожні 30 хв протягом 6 годин. Залежно від концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в дихальних пробах будується крива, що характеризує наявність і ступінь

екзокринної недостатності ПЗ. Панкреатичну екзокринну недостатність, що відображає дефіцит ліпази, визначали при аналізі кривої, яка відображає концентрацію $^{13}\text{CO}_2$ в дихальних пробах (максимальна концентрація між 150 і 210 хв дослідження та сумарна концентрація після 360 хв дослідження). Отримані дихальні проби аналізували на інфрачервоному спектроскопі IRIS (фірма IZINTA, Угорщина).

У нормі максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв дослідження складає більше 8%, а сумарна концентрація на 360 хв дослідження – 30-35% $^{13}\text{CO}_2$. Екзокринна недостатність ПЗ супроводжується зниженням активності інтрадуоденальної панкреатичної ліпази при максимальній концентрації між 150 і 210 хв дослідження менше 8% $^{13}\text{CO}_2$ і сумарній концентрації $^{13}\text{CO}_2$ вкінці 360 хв – менше 23% [162, 163].

2.2.3.2.2 ^{13}C -амілазний дихальний тест

^{13}C -амілазний дихальний тест є більш дешевим методом для дослідження функції ПЗ порівняно з ^{13}C -ЗТДТ. Методика проведення ідентична з методикою ^{13}C -ЗТДТ, тільки як пробний сніданок хворим давали 200 гр кукурудзяних пластівців та 200 мл знежиреного молока. Першу дихальну пробу отримали до прийому пробного сніданку, після чого протягом 6 годин виконували забір ще 12 дихальних проб з інтервалом 30 хв. При нормальній активності панкреатичної амілази, сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці тесту на 360 хв. повинна становити більше 10,0 %, якщо показник менший за 10,0 % – це свідчить про зниження активності панкреатичної амілази і вказує на хронічне ураження ПЗ [162, 163].

2.2.3.3. Ендоскопічне дослідження в обстежених хворих

Фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) проводили за допомогою фіброгастрокопу „Pentax” FG-29V, відеогastroкопу „Pentax” EG-290Kp з відеопроцесором „Pentax” EPK-100p із використанням освітлювача „Pentax” LH-150PC (фірма PENTAX Medical Company, Японія). Ендоскопічне обстеження верхніх відділів ШКТ проводилося всім хворим за загальноприйнятою методикою під місцевою анестезією 10,0 % розчином лідокаїну (аерозоль).

2.2.3.4. Внутрішньошлункова експрес рН-метрія в обстежених хворих

Для дослідження кислотоутворюючої функції шлунку (КУФ) хворим проводили внутрішньошлункову експрес рН-метрію за допомогою комп'ютерної системи за методикою проф. В.Н.Чернобрового. Дослідження проводили вранці (між 7.00 та 9.00 годинами). Для достовірності отриманих даних за 24 години до дослідження в обстежених хворих виключили прийом будь-яких антацидних препаратів. Для оцінки отриманих результатів, враховували функціональний інтервал рН (ФІ рН) у напрямку до зростання кислотності шлунка (від 0 до 5). Також охарактеризували розподіл (у відсотках) на всю протяжність шлунка ФІ рН, в який увійшов індивідуальний функціональний максимум ацидності шлунка.

2.2.3.5 Проведення біоімпедансометрії

Для визначення складу тіла обстеженим хворим проведена біоімпедансометрія (БІМ) на аналізаторі Momert 7 (модель 5863) шляхом аналізу біоелектричного опору (АБО) з використанням п'яти параметрів (вага, біологічний опір тканин, зріст, вік, стать). На основі отриманих даних АБО визначали вміст жирової, м'язової, кісткової маси та рідини в організмі обстежуваних хворих. Референтні значення для вмісту кісткової маси вважали 10,0 % та більше.

2.2.3.6 Дослідження діабетичної автономної нейропатії

Діабетичну автономну нейропатію (ДАН) визначали за допомогою проведення запису кардіальної ритмограми (апарат Polar pro), під час якого проводилося вимірювання серцевого ритму за допомогою сенсору, який накладався на ділянку грудної клітки в місці проєкції верхівки серця з подальшим записом серцевих скорочень.

Оцінку кардіоваскулярної діабетичної нейропатії проводили методом стандартних тестів за Ewing (оцінка зміни ЧСС при повільному глибокому диханні (6 за одну хвилину)); тесту Шелонга (ортостатична проба) та тест 30:15, оскільки ці тести запропоновані як стандарт для визначення ДАН (Сан-Антоніо, 1998 р.) [23, 72].

2.3. Характеристика методів лікування в обстежених хворих

Надання медичної допомоги обстеженим пацієнтам з ХП та ЦД II типу проводили відповідно до чинних клінічних настанов щодо діагностики та лікування МОЗ України (від 10.09.2014 р. № 638 та від 21.12.2012 № 1118) та локальних протоколів. Для контролю рівня глюкози у сироватці крові обстеженим пацієнтам I групи призначали пероральний цукрознижувальний препарат з групи бігуанідів (метформін) на фоні дієтичного харчування та модифікації способу життя.

Комплексну терапію хворі отримували на фоні базисного лікування (БЛ), що включало призначення замісної ферментної терапії з використанням високих доз поліферментного препарату, а саме мінітаблетки Пангрол 25000 чи Мезим капсули 25000 (фірма «Берлін-Хемі», Німеччина) по 1 капсулі 3 рази на добу під час прийому їжі. Одна капсула мінітаблеток містить панкреатин (порошок з підшлункових залоз свиней), що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД Євр.Фарм., мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД Євр.Фарм., мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД Євр.Фарм. Базисна терапія (БТ) також включала прийом інгібітора протонної помпи (ІПП) пантопразол (Контролок, фірми Такеда, Японія) по 40 мг зранку 1 раз на добу за 30-40 хвилин до прийому їжі та селективного спазмолітика – мебеверину гідрохлорид («Аспазмін», АТ «Київський вітамінний завод», Україна) по 200 мг 2 рази на добу до прийому їжі. За необхідності (при вираженому больовому синдромі) – призначено ненаркотичний анальгетик. Тривалість базисного лікування становила 4 тижні. Для корекції дисбіозу товстої кишки хворим додатково призначено рифаксимін («Альфа нормікс», фірми Alfasigma S.p.A. Італія) по 400 мг 2 рази на добу тривалістю 7 днів.

Хворих обох груп поділено на дві клінічні підгрупи залежно від проведеного методу лікування:

1.1 підгрупа (n=40) та 2.1 підгрупа (n=40) хворих отримували лише базисну терапію;

1.2 підгрупа (n=50) та 2.2 підгрупа (n=48) хворих додатково до БТ призначено комплексний препарат Лактовіт форте (фірми Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія), до складу якого входять фолієва кислота (1,5 мг), ціанокобаламін (вітамін

B12 – 15 мкг), Lactic Acid Bacillus (*Bacillus coagulans* (*Lb.sporogenes*) – 120 мільйонів спор) по 2 капсули 2 рази на добу. Також ці хворі додатково до БТ отримували амінокислотний комплекс L-Бетаргін (ТОВ «Ворфартс Фарма»), що містить аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату, по 10 мл 3 рази. Курс лікування вищенаведеними препаратами у складі комплексної терапії у хворих I та II групи становив 1 місяць.

2.4 Методика статистичної обробки результатів

Отримані результати проведених досліджень опрацьовано за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA для Windows v.10.0 (фірми StatSoft Inc, США) з використанням описового, категоріального, порівняльного і кореляційного аналізу. При цьому визначали статистичні величини, вираховували середню арифметичну вибірку (M), середню похибку ($M \pm m$). Вірогідність відмінностей між середніми величинами оцінювали за допомогою коефіцієнта Стюдента при нормальному розподілі величин або з використанням тесту Мана-Уїтні і коефіцієнта Пірсона – при непараметричних величинах. Для визначення вірогідності відмінностей використовували загальноприйняту у проведенні медико-біологічних дослідженнях величину ймовірності похибки «р» ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона з визначенням коефіцієнта кореляції – «г».

Вимірювальна апаратура, що застосовувалась при виконанні цього наукового обстеження, була стандартизована.

Матеріали опубліковано в таких статтях [164]:

1. Сірчак Є.С., Фабрі З.Й., & Барані В.Є. (2020) *Фактори, що впливають на формування хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу в Закарпатській області* // Україна. Здоров'я нації. № 4 (62), 103-107.

<http://healty-nation.uzhnu.edu.ua/article/view/220394>

DOI: <https://doi.org/10.24144/2077-6594.4.0.2020.220394>

РОЗДІЛ 3.
КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ
ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

Провідним клінічним проявом ураження ПЗ у хворих на ЦД II типу є ознаки кишкової та біліарної диспепсії. Скарги на порушення консистенції калу та частоти дефекації майже з однаковою частотою встановлено в обстежених хворих обох груп, а саме у 80,0 % обстежених I групи та у 78,4 % випадків серед пацієнтів II групи.

Таблиця 3.1

Частота і характер проявів диспептичного синдрому в обстежених хворих

| Клінічні прояви | Обстежені хворі, % | |
|---|--------------------|-----------------|
| | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Прояви кишкової диспепсії: | | |
| Скарги на порушення стільця | 80,0 % | 78,4 % |
| - проноси | 13,9 % | 34,8 %* |
| - закрепи, які змінювались проносами | 86,1 %* | 65,2 % |
| Поліфекалія | 43,3 % | 59,1 %* |
| Метеоризм | 68,9 %* | 54,5 % |
| Прояви біліарної диспепсії: | | |
| Нудота | 61,1 % | 63,6 % |
| Блювота | 20,0 % | 15,6 % |
| Відрижка гірким | 66,7 % | 70,5 % |
| Гіркота у роті | 46,7 % | 54,5 %* |
| Відчуття «переповнення» після прийому їжі | 75,6 %** | 46,6 % |

Примітка: у хворих I та II груп різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$;
 ** – $p < 0,01$.

При цьому у хворих I групи ХП у поєднанні з ЦД II типу частіше проявляється змінами стільця, що характеризується скаргою на закрепи, що змінюються проносами (у 86,1 % обстежених – $p < 0,05$), тоді як у хворих II групи частіше діагностовано проноси (у 34,8 % випадків). Поліфекалію на 15,8 % частіше встановлено в II групі обстежених пацієнтів ($p < 0,05$), тоді як у хворих I групи на 14,4 % частіше виявлено метеоризм ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2

Частота і характер больового синдрому в обстежених хворих

| Клінічні прояви | Обстежені хворі, % | |
|--|--------------------|-----------------|
| | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Важкість у животі | 46,7 %* | 36,4 % |
| Больовий синдром: | 53,3 % | 63,6 %* |
| Локалізація | | |
| - у правому підребер'ї | 20,8 % | 39,3 %* |
| - у верхніх відділах живота (ліве підребер'я, епігастральна ділянка) | 29,2 % | 35,7 % |
| без чіткої локалізації, частіше по ходу товстої кишки | 50,0 %** | 25,0 % |
| Характер | | |
| - ниючий | 81,2 %** | 52,1 % |
| - спастичний | 18,8 % | 47,9 %** |
| Тривалість | | |
| - періодична | 75,0 %* | 55,4 % |
| - постійна | 25,0 % | 44,6 %* |

Примітка: у хворих I та II груп різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Слід зазначити, що хворі на ХП у поєднанні з ЦД II типу (I група обстежених), частіше скажились на відчуття дискомфорту, «переповнення» після прийому їжі у верхніх відділах живота – у 75,6 % обстежених I групи проти 46,6 % хворих у II групі

($p < 0,01$). У хворих I групи (ХП у поєднанні з ЦД II типу) ураження ПЗ клінічно частіше проявлялось важкістю в животі – у 46,7 % обстежених ($p < 0,05$), тоді як у хворих II групи переважно діагностовано ознаки больового синдрому (у 63,6 % хворих – $p < 0,05$). У обстежених I групи болі частіше проявлялись періодично – частіше 2-3 рази на місяць (до 75,0 % обстежених – $p < 0,05$). Болі мали ниючий характер (у 81,2 % обстежених – $p < 0,01$) без чіткої локалізації у животі, частіше – по ходу товстої кишки (у 50,0 % обстежених – $p < 0,01$). У хворих II групи частіше виявлено постійні болі (у 44,6 % обстежених – $p < 0,01$), що локалізуються у правому підребер'ї (у 39,3 % обстежених – $p < 0,05$) і мають спастичний характер (у 47,9 % обстежених – $p < 0,01$). Результати представлено у табл. 3.1 та 3.2.

Аналіз результатів копрологічного дослідження вказує на виражену стеаторею, за рахунок жирних кислот в обох групах обстежуваних пацієнтів – табл. 3.3. При цьому у хворих I групи статистично достовірно частіше виявлено стеаторея у калі (на 10,5 % частіше), ніж у пацієнтів II групи – $p < 0,05$.

Таблиця 3.3

Результати копрологічного дослідження в обстежених

| Показник | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі | |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
| | | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Копрологічне дослідження | | | |
| Стеаторея (+) | - | 90,0 %* | 79,5 % |
| Амілорея (+) | - | 45,6 % | 51,1 % |
| Креаторея (+) | - | 54,4 %* | 45,5 % |
| Мила | 5,0 % | 73,3 %** | 40,9 % |

Примітка: у хворих I та II групи різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Креаторея за рахунок м'язових волокон, що зберігали поперечну посмугованість також частіше діагностована у хворих I групи (у 54,4 % обстежених проти 45,5 % у хворих II групи – $p < 0,05$). Амілорея, т.т. присутність крохмальних зерен, майже з однаковою частотою встановлена у пацієнтів обох досліджуваних груп. Отже, за результатами копрологічного дослідження можна зробити висновок

про наявність ЗСН ПЗ у хворих обох досліджуваних груп. У хворих I групи на 32,4 % частіше визначено мила під час копрологічного дослідження, що свідчить про функціональні розлади жовчновидільної системи, хоча логічним було припущення, що більш виражену зміну щодо кількості мила мали б діагностувати у хворих II групи (з ХП на фоні біліарної патології). Отримані результати підтверджують роль функціональних розладів гепатобіліарної системи при ЦД II типу у формуванні ХП у цих пацієнтів. Привертає увагу цікавий факт, а саме – більш виражені прояви ЗСН ПЗ за даними копрологічного дослідження у хворих I групи, хоча клінічно ознаки ХП було діагностовано майже з однаковою частотою в обох групах досліджуваних пацієнтів.

Таблиця 3.4

Результати дослідження за допомогою лабораторних методів для визначення ЗСН ПЗ в обстежених

| Показник | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі | |
|--|-------------------------|-----------------|-----------------|
| | | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Амілаза сироватки крові (норма: 0 - 115 ОД/л) | 61,7 ± 4,7 | 108,3 ± 4,8+,* | 78,9 ± 5,1 |
| α-амілаза сечі (норма: 0 - 350 ОД/л) | 72,7 ± 3,8 | 364,7 ± 5,0++,* | 308,9 ± 6,3+++ |
| ФЕ-1, мкг/г | 231,7±8,7 | 96,8 ± 5,9+++ | 121,2 ± 6,1+,* |

Примітка: різниця між показниками контрольної групи та обстежених хворих достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; у хворих I та II групи різниця між показниками достовірна: ** – $p < 0,01$.

Рівень сироваткової α-амілази в обстежених хворих обох груп був вищий за показники контрольної групи, але слід зазначити, що в жодному випадку не виходив за межі референтних значень. У хворих I групи рівень амілази у сироватці крові статистично достовірно відрізнявся від показника контрольної групи і був підвищений до 108,3±4,8 ОД/л при нормі – та 61,7±4,7 ОД/л - $p < 0,05$ і також достовірно був вищий за такий показник у хворих II групи на 29,4 ± 0,3 - $p < 0,05$ (табл. 3.4).

Концентрація α -амілази сечі також була вищою у хворих I групи порівняно з показниками пацієнтів II групи і складала відповідно $364,7 \pm 5,0$ ОД/л у хворих на ХП та ЦД II типу та $308,9 \pm 6,3$ ОД/л у хворих на ХП – $p < 0,01$. Слід зазначити: якщо рівень амілази у крові у хворих I групи не перевищив референтні значення, то показник α -амілази сечі виходив за межі референції.

Рівень ФЕ-1 – «золотого стандарту» щодо визначення ЗСН ПЗ – у хворих на ХП в обох групах обстежених був нижчий за показники контрольної групи. У хворих I групи показник ФЕ-1 складав $96,8 \pm 5,9$ мкг/л і відповідав вираженому зниженню функції ПЗ. У хворих II групи також встановлено статистично достовірне зменшення рівня ФЕ-1 у калі (до $121,2 \pm 6,1$ мкг/л), що також вказує на порушення ЗСН ПЗ у цих хворих.

Для більш точного дослідження ЗСН ПЗ проведено дихальні тести з міченим змішаним тригліцеридом та амілазою – табл. 3.5.

Таблиця № 3.5

Результати дихальних тестів у обстежених хворих та контрольної групи

| Показник | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі | |
|--|-------------------------|----------------------|----------------------|
| | | I група (n=90) | II група (n=88) |
| ^{13}C-ЗТДТ: | | | |
| Максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв дослідження | $15,1 \pm 1,7 \%$ | $7,1 \pm 0,4 \%$ + | $7,9 \pm 0,6 \%$ + |
| Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження (360 хв) | $33,7 \pm 2,9 \%$ | $14,5 \pm 0,7 \%$ ++ | $21,7 \pm 0,9 \%$ +* |
| ^{13}C-АДТ: | | | |
| сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження (360 хв) | $14,6 \pm 1,7 \%$ | $7,8 \pm 0,5 \%$ + | $8,3 \pm 0,6 \%$ + |

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

Аналіз даних ^{13}C -ЗТДТ свідчить про порушення ЗСН ПЗ в обстежених хворих обох груп. У хворих I групи встановлено зниження максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв проведеного дослідження (до $7,1 \pm 0,4$ % – $p < 0,05$), а також – сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в кінці 360 хв проведеного дослідження (до $14,5 \pm 0,7$ % – $p < 0,01$) при нормі $15,1 \pm 1,7$ % та $33,7 \pm 2,9$ % відповідно у контрольної групи. У хворих II групи також встановлено зменшення максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв дослідження (до $7,9 \pm 0,6$ %), однак сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці 360 хв дослідження зменшилась лише до $21,7 \pm 0,9$ %, проте статистично достовірно відрізнялась від такого показника в обстежених пацієнтів I групи – $p < 0,05$. Отже, за даними високоінформативного ^{13}C -ЗТДТ також встановлено ЗСН ПЗ в обстежених хворих обох груп.

Результати ^{13}C -АДТ виявили зниження амілазної активності в кінці 360 хв дослідження в обстежених нами пацієнтів із максимально вираженим відхиленням від норми у пацієнтів I групи, а саме – його зниження до $7,8 \pm 0,5$ %, при нормі $14,6 \pm 1,7$ % у контрольної групи – $p < 0,05$. У хворих II групи сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження становила $8,3 \pm 0,6$ % – $p < 0,05$. Отже, проведення дихальних тестів у обстежених нами пацієнтів підтвердило факт ЗСН ПЗ у хворих I групи (пацієнти з ЦД II типу у поєднанні з ХП) та хворих II групи (обстежені з ХП без ЦД II типу).

Для більш точного узагальнення отриманих результатів, проведено кореляційний аналіз між результатами лабораторно-інструментальних методів визначення ЗСН ПЗ та клінічними ознаками захворювання (рис. 3.1, 3.2, 3.3).

Виявлено залежність між показниками дихальних тестів та активністю ФЕ-1 у калі, а саме: показник ^{13}C -ЗТДТ сильно корелює з рівнем ФЕ-1 у хворих I групи ($r=0,92$, $p < 0,01$), а також встановлено залежність середньої сили інтенсивності між цими показниками у хворих II групи ($r=0,62$, $p < 0,05$). Результати ^{13}C -АДТ та рівень ФЕ-1 у калі корелює у хворих I групи ($r = 0,74$, $p < 0,05$) та у хворих II групи ($r = 0,56$, $p < 0,05$), але виявлений кореляційний зв'язок лише середньої сили інтенсивності та слабкий.

Проведено також кореляційний аналіз між клінічними ознаками ЗСН ПЗ та активністю ФЕ-1 і показником ^{13}C -ЗТДТ в обстежених хворих. У хворих I групи між

клінічними проявами ураження ПЗ та результатом ^{13}C -ЗТДТ і ФЕ-1 встановлена залежність переважно середньої сили інтенсивності, а саме між рівнем дихального тригліцеридного тесту та зміною частоти акту дефекації – закрепи, що змінюються проносами ($r=0,72$, $p<0,05$), а також важкістю, переповненням у верхніх відділах живота ($r=0,54$, $p<0,05$). Між Рівнем ФЕ-1 та зазначеними клінічними проявами ЗСН ПЗ отримані такі кореляційні дані: $r=0,74$, $p<0,05$ та $r=0,61$, $p<0,05$. Отже, ступінь вираженості ураження ПЗ за даними лабораторно-інструментальних методів дослідження клінічно більш «стерто» проявляється на фоні ЦД II типу й багато в чому утруднює діагностику ураження ПЗ або ж призводить до її несвоєчасного розпізнання, що, відповідно, і слугує причиною неадекватного лікування.

У хворих II групи встановлено сильну кореляційну залежність між вираженістю клінічних ознак ЗСН ПЗ та даними ^{13}C -ЗТДТ і ФЕ-1. При цьому прояви кишкової диспепсії (поліфекалія, пронос) сильно корелюють з рівнем дихального тесту ($r=0,82$; $p<0,01$), а також – з активністю ФЕ-1 ($r=0,85$; $p<0,01$). Між результатами прояву больового синдрому та зміною показника дихального тесту та ФЕ-1 також встановлено виражену кореляційну залежність ($r=0,78$; $p<0,01$ та $r=0,82$; $p<0,01$ відповідно).

Отже, ЗСН ПЗ у хворих на ХП у поєднанні з ЦД II типу та ХП без ЦД II типу має ряд особливостей, а саме – у хворих ХП біліарного генезу без ЦД II типу клінічно проявляється проносами та поліфекалією, тоді як хворих у поєднанні з ЦД II типу ХП частіше проявляється метеоризмом та закрепами, що змінюються проносами. Результати копрологічного дослідження, зміни рівня ФЕ-1 вказують на виражену ЗСН ПЗ, а результати ^{13}C -ЗТДТ підтверджують виснаження функціональних резервів ПЗ у хворих I групи (ХП у поєднанні з ЦД II типу). Аналіз отриманих даних також підтверджує роль дисфункції гепатобіліарної системи у формуванні ХП при ЦД II типу. При цьому виникає дисоціація між вираженістю клінічних ознак ураження ПЗ в обстежених пацієнтів та порушенням функціонального резерву ПЗ у цих пацієнтів. Лабораторно-інструментальні методи підтверджують більш виражену ЗСН ПЗ у хворих з поєднаною патологією (I група) при менш виражених клінічних симптомах захворювання.

Аналіз отриманих лабораторних методів дослідження підтвердив ЦД II типу (середній ступінь важкості, субкомпенсований вуглеводний обмін) у хворих I групи. При цьому рівень глюкози в сироватці крові натщесерце в 2,1 рази перевищив такий показник у контрольній групі, а також – в 1,8 рази у хворих II групи ($p < 0,01$), а показник HbA1c також в 2,0 та 1,7 разів був вищий за такий показник у контрольній групі та в обстежених хворих II групи ($p < 0,01$), виражена гіперінсулінемія встановлена в пацієнтів I групи – збільшення її показника до $24,16 \pm 0,89$ ОД/л при нормі $8,54 \pm 0,76$ ОД/л у контрольній групі ($p < 0,01$). Слід зауважити статистично достовірну різницю в показниках інсуліну й у хворих II групи, а саме його підвищення до $17,52 \pm 0,74$ ОД/л ($p < 0,05$). Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR у хворих на ЦД II типу та ХП в 4,0 рази перевищував цей показник у контрольній групі та в 2,4 рази хворих на ХП без ЦД II типу ($p < 0,05$). Слід зазначити статистично достовірне підвищення індексу інсулінорезистентності в 1,7 рази у хворих II групи порівняно з таким показником у групі здорового контролю ($p < 0,05$). Отже, проведені дослідження, окрім того, що підтвердили діагноз ЦД II типу у хворих I групи, також дали змогу встановити гіперінсулінемію та формування інсулінорезистентності у хворих на ХП II групи. Результати наведено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Показники вуглеводного обміну в обстежених

| Показник | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі | |
|--------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------|
| | | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Глюкоза в крові натще, ммоль/л | $4,55 \pm 0,26$ | $9,48 \pm 0,11$ ++** | $5,23 \pm 0,14$ |
| HbA1c, % | $4,20 \pm 0,29$ | $8,58 \pm 0,10$ ++,* | $5,07 \pm 0,09$ |
| Інсулін, ОД/л | $8,54 \pm 0,76$ | $24,16 \pm 0,89$ ++* | $17,52 \pm 0,74$ + |
| С-пептид, нг/мл | $4,07 \pm 0,28$ | $14,05 \pm 0,68$ ++* | $8,16 \pm 0,77$ + |
| НОМА-IR | $1,63 \pm 0,37$ | $6,49 \pm 0,39$ ++** | $2,74 \pm 0,35$ + |

Примітка: між показниками контрольної групи та обстежених хворих різниця достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; у хворих I та II групи між показниками різниця достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Проведений статистичний аналіз виявив залежність між вираженістю ЗСН ПЗ (за зміною показників ФЕ-1 та ^{13}C -ЗТДТ) та рівнем інсуліну у сироватці крові та індексом інсулінорезистентності НОМА-IR. У хворих I групи з ХП та ЦД II типу встановлено сильну залежність між рівнем інсуліну і показників ФЕ-1 та ^{13}C -ЗТДТ ($r=0,86$; $p<0,01$ та $r=0,92$; $p<0,01$ відповідно), а також НОМА-IR та зазначеними параметрами для визначення ЗСН ПЗ, а саме - $r=0,87$; $p<0,01$ та $r=0,94$; $p<0,01$.

Аналіз зазначених параметрів у хворих II групи (пацієнти з ХП без ЦД II типу) дав змогу встановити цікаві закономірності, а саме – вплив інсулінорезистентності на вираженість ЗСН ПЗ. При цьому між НОМА-IR та показниками ФЕ-1 та ^{13}C -ЗТДТ виявлено сильну залежність ($r=0,80$; $p<0,01$ та $r=0,78$; $p<0,01$ відповідно), тоді як у цих хворих між зміною рівня інсуліну та вираженістю ЗСН ПЗ встановлено лише слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,56$; $p<0,05$ між рівнем ФЕ-1 та $r=0,52$; $p<0,01$ між даними ^{13}C -ЗТДТ відповідно).

Проведення антропометричного та біоімпедансного досліджень дало змогу встановити особливості будови тіла та різницю в показниках ІМТ в обстежуваних нами пацієнтів.

Отримано цікаві дані щодо змін ІМТ залежно від наявності чи відсутності ЦД II типу у пацієнтів на ХП – таблиця 3.7.

Таблиця 3.7

Результати антропометричного дослідження в обстежених

| Показник | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі | |
|------------------------|----------------------------|-----------------|--------------------|
| | | I група (n=90) | II підгрупа (n=88) |
| ІМТ, кг/м ² | 21,30±0,17 | 33,95±1,09++,* | 24,55±1,77 |
| ІТС, ум.од. | 0,84±0,42 | 1,19±0,27+,* | 0,99±0,23 |

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; у хворих I та II групи різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$.

У хворих на ХП без ЦД II типу ІМТ по групі фактично не перевищував референтні значення, що характеризують нормальну масу тіла - 24,55±1,77 кг/м².

Індекс талія/стегно у хворих II групи також статистично достовірно не відрізнявся від такого показника контрольної групи і складав відповідно $0,99 \pm 0,23$ ум.од. при нормі $0,84 \pm 0,42$ ум.од. у контрольної групи. Натомість у хворих на ХП та ЦД II типу (I група) ІМТ достовірно відрізнявся від такого показника контрольної групи і становив $33,95 \pm 1,09$ кг/м² при нормі $21,30 \pm 0,17$ кг/м² у контрольної групи – $p < 0,01$.

Аналіз отриманих даних щодо зміни показника ІМТ вказує, що в жодного хворого з I групи (пацієнти з ХП у поєднанні з ЦД II типу) не діагностовано виражений дефіцит тіла, тоді як серед хворих II групи (пацієнти на ХП без ЦД II типу) виражений дефіцит тіла встановлено в 5,7 % обстежених. При цьому серед хворих I групи ожиріння II ступеня виявлено в 11,1 %, тоді як у хворих II групи в жодному випадку не діагностовано ожиріння II ст. При антропометричному дослідженні серед хворих I групи найчастіше встановлено порушення маси тіла, що відповідає надмірній вазі – у 32,2 % обстежених пацієнтів ($p < 0,05$) та ожиріння I ст. – 28,9 % обстежених ($p < 0,05$) – табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Розподіл обстежених хворих залежно від ІМТ

| Показник | Обстежені хворі | |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|
| | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Виражений дефіцит маси тіла | – | 5,7 % |
| Дефіцит маси тіла | 2,2 % | 19,3 % ** |
| Нормальна вага | 25,6 % | 40,9 % * |
| Надмірна вага | 32,2 % * | 22,7 % |
| Ожиріння I ступеня | 28,9 % * | 11,4 % |
| Ожиріння II ступеня | 11,1 % | – |

Примітка: у хворих I та II групи різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$. ** - $p < 0,01$.

В обстежених нами пацієнтів II групи найчастіше встановлена нормальна маса тіла – у 40,9 %, тоді як серед хворих I групи нормальну масу тіла діагностовано лише

у 25,6 % випадків ($p < 0,05$). Дефіцит маси тіла також статистично достовірно частіше встановлено в обстежених хворих з ХП без ЦД II типу – у 19,3 % ($p < 0,05$), проти 2,2 % у хворих I групи. Серед хворих на ХП без ЦД II типу ожиріння I ст. встановлено лише у 11,4 % обстежених ($p < 0,05$).

Встановлено порушення компонентного складу тіла у всіх досліджуваних нами пацієнтів обох груп за даними проведеного біоімпедансного дослідження – табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Результати біоімпедансного дослідження в обстежених

| Показник | Обстежені | | | | | |
|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| | Контрольна група | | I група (n=90) | | II група (n=88) | |
| | Чоловіки (n=11) | Жінки (n=9) | Чоловіки (n=52) | Жінки (n=38) | Чоловіки (n=54) | Жінки (n=34) |
| Жиров а маса (%) | 25,78±0,47 | 30,75±0,56 | 42,23±2,54 ++,** | 39,12±1,35 +,* | 21,04±2,16 | 27,92±2,33 |
| М'язев а маса (кг) | 38,78±1,15 | 31,08±1,10 | 32,71±2,08 + | 26,60±3,78 + | 34,11±0,79 | 27,21±0,77 + |
| Вміст рідини (%) | 52,45±1,07 | 51,32±0,78 | 56,11±1,09 * | 59,42±1,23 +,* | 49,28±1,08 | 49,12±1,97 |
| Кістко ва маса (%) | 10,86±0,64 | 11,09±0,57 | 8,14±0,55 | 7,89±0,21+ | 10,07±0,59 | 9,08±0,44 |

Примітка: між показниками контрольної групи та обстежених хворих виявлена статистично достовірна різниця: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; у хворих I та II групи різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Аналіз показників компонентного складу тіла у досліджуваних нами пацієнтів вказує на надмірне відкладання жирової маси у хворих I групи, а саме збільшення вмісту жирів до 42,23±2,54 % у чоловіків I групи при нормі 25,78±0,47 % у чоловіків контрольної групи ($p < 0,01$), а також збільшення вмісту жирової маси до 39,12±1,35 %

у жінок I групи при нормі $30,75 \pm 0,56$ % у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). У хворих II групи, навпаки, встановлена тенденція до зниження вмісту жиру у компонентному складі тіла до $23,04 \pm 2,16$ % у чоловіків та до $28,92 \pm 2,33$ % ($p > 0,05$). Такі зміни вказують на порушення трофологічного статусу в обстежених пацієнтів, що виникає при ЗСН ПЗ та синдромах мальдигестії та мальабсорбції у хворих на ХП.

При цьому у хворих I групи на фоні збільшеної жирової маси тіла встановлено статистично достовірне зменшення м'язової маси – до $32,71 \pm 2,08$ % у чоловіків, проти $38,78 \pm 1,15$ % у чоловіків контрольної групи ($p < 0,05$) та до $26,60 \pm 3,78$ % у жінок проти $31,08 \pm 1,10$ % у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). У II групи хворих також виявлено зменшення м'язової маси, зокрема до $34,11 \pm 0,79$ % у чоловіків ($p > 0,05$) та до $27,21 \pm 0,77$ % у жінок ($p < 0,05$). При цьому привертає увагу більш виражене зменшення м'язового компоненту складу тіла у пацієнтів II групи, що, на нашу думку, пов'язано із негативним впливом порушеного вуглеводного обміну на метаболічні процеси в організмі. Виявлені зміни свідчать про наявність ожиріння або його «прихованої» форми у хворих I групи, що характеризується порушенням співвідношення компонентного складу тіла, а саме – підвищення вмісту жирової маси на фоні зниженої м'язової маси, особливо у хворих з нормальними показниками ІМТ.

Слід зазначити, що показники кісткової маси тіла у всіх обстежених нами хворих чоловічої статі знаходилися в межах норми і достовірно не відрізнялися від таких показників контрольної групи. Проте в жінок обох досліджуваних нами груп виявлено зменшення кісткової маси (до $7,89 \pm 0,21$ % у хворих I групи проти $11,09 \pm 0,57$ % у обстежених жінок контрольної групи - $p < 0,05$). У жінок II групи також діагностовано зниження кісткової маси до $9,08 \pm 0,44$ %, але різниця при цьому не була достовірною ($p > 0,05$). Зниження кісткової маси переважно в обстежуваних нами пацієнтів жіночої статі, на нашу думку, пов'язане із гормональними особливостями жіночого організму відповідної вікової групи, що була під нашим спостереженням. Проте для достовірних висновків необхідні подальші дослідження в цьому напрямку.

Вміст рідини у хворих II групи статистично достовірно не відрізнявся від вмісту рідини в обстежених контрольної групи як у чоловіків, так і в жінок, тоді як у хворих

I групи (переважно в жінок) встановлено статистично достовірне збільшення вмісту рідини в організмі (до $59,42 \pm 1,23$ % – $p < 0,05$ при нормі $51,32 \pm 0,78$ % у жінок контрольної групи).

Отже, отримані нами дані біоімпедансного дослідження вказують на порушення компонентного складу тіла у хворих на ХП обох груп. Проте слід зауважити більш значущі зміни в показниках компонентного складу тіла у хворих I групи на фоні менш вираженої клінічної картини захворювання. При цьому навіть якщо при антропометричному дослідженні виявлено нормальні показники ІМТ, у хворих на фоні порушених метаболічних процесів в організмі, що виникає на тлі ЦД II типу, трофологічна недостатність, що є наслідком ЗСН ПЗ, протікає із «замаскованими, прихованими» трофологічними змінами у пацієнтів з ХП (I група обстежених). Відповідно, це призводить до запізненого виявлення ознак ХП і, як наслідок, – до несвоєчасного призначення відповідного лікування, що погіршує якість життя та прогноз у таких хворих.

Отже, аналіз отриманих результатів клінічних та лабораторно-інструментальних методів обстеження 178 хворих на ХП у поєднанні з ЦД II типу чи без ЦД II типу дав змогу встановити такі особливості:

- клінічний перебіг ХП залежно від наявності чи відсутності ЦД II типу має свої особливості, а саме – ЗСН ПЗ у хворих без ЦД II типу проявляється проносом (у $34,8$ % – $p < 0,05$ обстежених) та поліфекалією (у $51,9$ % хворих – $p < 0,05$);

- у хворих на ЦД II типу ХП проявляється метеоризмом (у $68,9$ % обстежених – $p < 0,05$), закрепом, що змінюється проносом (у $86,1$ % хворих – $p < 0,05$), а також відчуттям «переповнення» після прийому їжі (у $75,6$ % обстежених);

- ХП у хворих II групи частіше проявляється спастичними, постійними больовими відчуттями у правому підребер'ї, тоді як у поєднанні хворі з ЦД II типу та ХП на $10,3$ % частіше скаржаться на важкість у животі;

- найбільш інформативними методами для виявлення ЗСН ПЗ є визначення концентрації ФЕ-1 у калі та проведення ^{13}C -ЗТДТ. Слід зазначити більш виражені лабораторно-інструментальні ознаки ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД II типу, при менш

виражених клінічних ознаках ХП. При цьому у хворих I групи рівень ФЕ-1 у калі на $24,4 \pm 0,2$ мкг/г був нижчий за такий показник II групи – $p < 0,01$. Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці проведеного дослідження (360 хв) за даними ^{13}C -ЗТДТ у хворих I групи також на $7,2 \pm 0,2$ % була нижчою, ніж у хворих II групи – $p < 0,05$;

- у хворих I групи діагностовано лабораторні зміни вуглеводного обміну, характері для ЦД II типу, середнього ступеня важкості, що характеризувалося відсутністю гіпоглікемічних реакцій, а показник HbA1c – не перевищував 7,0 %. При цьому у хворих на ХП II групи також виявлено гіперінсулінемію ($17,52 \pm 0,74$ Од/л – $p < 0,05$) та інсулінорезистентність за показником HOMA-IR – $2,74 \pm 0,35$ ($p < 0,05$);

- виявлено залежність між вираженістю ЗСН ПЗ від рівня інсуліну у сироватці крові та інсулінорезистентністю (ІР) переважно у хворих на ХП та ЦД II типу. При цьому встановлено більш вагомий вплив ІР щодо прогресування метаболічних змін при ХП;

- при антропометричному дослідженні серед хворих I групи частіше діагностовано осіб з надмірною вагою та ожирінням I ступеня ($32,2$ % та $28,9$ % обстежених відповідно – $p < 0,05$), тоді як серед хворих II групи частіше виявлено хворих з нормальною вагою та дефіцитом маси тіла ($40,9$ % – $p < 0,01$ та $19,3$ % – $p < 0,05$ відповідно);

- особливістю компонентного складу тіла у хворих на ХП при ЦД II типу є збільшення жирової маси тіла при зменшенні м'язового компоненту, а також серед жінок I групи частіше виявлено зменшення кісткової маси тіла порівняно із показниками хворих II групи. Серед хворих на ХП та ЦД II типу при біоімпедансному дослідженні встановлено також збільшення вмісту рідин в організмі, особливо серед пацієнтів жіночої статі.

Отже, своєчасне виявлення особливостей клінічного перебігу ХП має лежати в основі проведення диференційованого підходу до подальшої тактики діагностики та лікування у хворих на ЦД II типу.

Матеріали опубліковано в таких статтях [165-169]:

1. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., & Фабрі З.Й. (2019) *Клінічні особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит* // Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. 2 (60), С. 63-67.

(<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/34206>)

2. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., Фабрі З.Й., & Сірчак С.С. (2020) *Зміни трофологічного статусу у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2 (42), 161-171.*

(<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/11336>)

DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11336>

3. Сірчак Є.С., Барані В.Є., & Фабрі З.Й. (2020) *Особливості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет і хронічний панкреатит. Проблеми клінічної педіатрії 1–2 (47–48), 52-59.*

DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.53-59

4. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., Фабрі З.Й., Сіксаї Л.Т., Сірчак С.С., & Гольча А.І. (2020) *Можливості використання ¹³C-змішаного тригліцеридного дихального тесту у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит. Збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». 321-325.*

5. Сірчак Є.С., Барані В.Є., & Коваль В.Ю. (2020) *Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет / Гастроентерологія. 2020/ № 4, Том 54, 113–114.*

[http://gastro.org.ua/images/konf/Gastro-4_\(tom54\).pdf](http://gastro.org.ua/images/konf/Gastro-4_(tom54).pdf)

РОЗДІЛ 4.

ДИСБІОЗ ТОВСТОЇ КИШКИ, РІВЕНЬ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ФАКТОРАМИ, ЩО ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ СУДИННИЙ ТОНУС У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

4.1 Дисбіоз товстої кишки, вітамінне забезпечення організму та їх зв'язок з амінокислотним складом крові у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет II типу

Проведено визначення змін кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки (МТК) в обстежених хворих на ХП та ЦД II типу (I група) або без ЦД II типу (II група). При цьому виявлено виражені зміни мікробного складу МТК, із більш вираженими порушеннями у хворих з поєднаною патологією – табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Кількісний та якісний склад мікрофлори товстої кишки в обстежених

| Показник | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі | |
|------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|
| | | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Bifidobacterium: | | | |
| частота (%) | 100,0% | 71,1 % ++,* | 81,9 % ++ |
| Ig КУО/г | 8,54±0,15 | 5,89±0,45++ | 6,88±0,17+* |
| Lactobacillus: | | | |
| частота (%) | 100,0 % | 73,3 % ++,* | 83,0 %+ |
| Ig КУО/г | 6,77±0,12 | 5,03±0,14++ | 5,75±0,23+ |
| Escherichia: | | | |
| частота (%) | 100,0 % | 78,9 % ++ | 88,6 %+ |
| Ig КУО/г | 7,86±0,11 | 6,23±0,14++ | 6,89±0,15+ |
| Enterococcus: | | | |
| частота (%) | 100,0 % | 46,7 % ++ | 63,6 % ++,* |
| Ig КУО/г | 7,48±0,17 | 6,88±0,21+ | 6,95±0,16+ |
| Enterobacter: | | | |

| | | | |
|-----------------|-----------|-----------------|--------------|
| частота (%) | 25,0 % | 60,0% ++, ** | 36,4 % + |
| lg КУО/г | 1,18±0,09 | 3,03±0,10++ | 3,07±0,25++ |
| Citrobacter: | | | |
| частота (%) | 45,0 % | 54,4 % | 42,0 % |
| lg КУО/г | 1,40±0,15 | 2,44±0,17+ | 2,54±0,20+ |
| Staphylococcus: | | | |
| частота (%) | 25,0 % | 60,0 % ++ | 51,1 % ++ |
| lg КУО/г | 3,07±0,24 | 5,05±0,24 ++ | 4,77±0,11 ++ |
| Klebsiella: | | | |
| частота (%) | 20,0 % | 50,0 % ++,* | 40,9 % ++ |
| lg КУО/г | 1,15±0,14 | 3,77±0,31 ++,* | 2,89±0,25 ++ |
| Clostridium: | | | |
| частота (%) | 10,0 % | 47,8 % ++, ** | 22,7 % + |
| lg КУО/г | 4,08±0,20 | 5,82±0,26 ++, * | 5,06±0,14 + |
| Proteus: | | | |
| частота (%) | 10,0 % | 43,3 % ++ | 36,4 % ++ |
| lg КУО/г | 0,38±0,09 | 2,18±0,16 ++,* | 1,77±0,98 ++ |
| Candida: | | | |
| частота (%) | - | 28,9 % | 17,0 % |
| lg КУО/г | 3,11±0,41 | 4,63±0,21+,* | 3,56±0,14 |

Примітка: відмінності між показниками контрольної групи та в обстежених хворих достовірні: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; у хворих I та II груп різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Аналіз мікробіологічного дослідження фекалій вказує на зменшення кількості, як анаеробної так і аеробної складової МТК. При цьому кількість *Vifidobacterium* максимально відрізнялася від показника контрольної групи у хворих на ХП та ЦД II типу, а саме виявлено його зменшення до $5,89 \pm 0,45$ lg КУО/г у хворих I групи, проти $8,54 \pm 0,15$ lg КУО/г у контрольної групи - $p < 0,01$, а також діагностовано зниження

кількості *Lactobacillus* – до $5,03 \pm 0,14$ lg КУО/г у хворих I групи, проти $6,77 \pm 0,12$ lg КУО/г у контрольної групи - $p < 0,01$. У хворих II групи також виявлено зменшення кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* - на $1,66 \pm 0,02$ lg КУО/г та на $1,02 \pm 0,11$ lg КУО/г відповідно – $p < 0,05$. У хворих I групи встановлено максимальне зменшення числа *Escherichia* з нормальними ферментативними властивостями – до $6,23 \pm 0,14$ lg КУО/г, при нормі $7,86 \pm 0,11$ lg КУО/г у контрольної групи - $p < 0,01$, а також *Enterococcus* – до $6,88 \pm 0,21$ lg КУО/г, при нормі $7,48 \pm 0,17$ lg КУО/г у контрольної групи - $p < 0,05$. Рівень *Enterobacter* при мікробіологічному дослідження у 60,0 % хворих I групи – $p < 0,01$ та у 36,4 % пацієнтів II групи – $p < 0,05$ перевищив значення кількості у контрольної групи. Встановлено статистично достовірне збільшення концентрації *Citrobacter* – з максимально вираженим відхиленням від норми у пацієнтів II групи (до $2,54 \pm 0,20$ lg КУО/г, при нормі $1,40 \pm 0,15$ lg КУО/г у контрольної групи – $p < 0,05$). Поряд з цим кількість патогенних стафілококів максимально виражено збільшилася у пацієнтів I групи – до $5,05 \pm 0,24$ lg КУО/г, проти $3,07 \pm 0,24$ lg КУО/г у контрольної групи - $p < 0,01$, також у хворих I групи діагностовано максимально виражене збільшення рівня *Klebsiella*, *Clostridium* та *Proteus* (до $3,77 \pm 0,31$ lg КУО/г, до $5,82 \pm 0,26$ lg КУО/г та до $2,18 \pm 0,16$ lg КУО/г відповідно - $p < 0,01$). У хворих I групи також діагностовано максимальну кількість грибів роду *Candida* ($4,63 \pm 0,21$ lg КУО/г - $p < 0,05$) при мікробіологічному дослідженні фекалій.

Аналіз обстежених хворих за ступенями важкості дисбіозу товстої кишки вказує на максимальні дисбіотичні зміни в обстежених нами пацієнтів з ХП та ЦД II типу (I група) – рис. 4.1 Привертає увагу велика кількість обстежених хворих, у яких встановлено дисбіоз товстої кишки (ДТК) III ступеня в групі хворих з ХП та ЦД II типу – у 57,8 % обстежених, тоді як серед пацієнтів II групи ДТК встановлено лише в 11,4 % випадків – $p < 0,01$. У хворих I групи ДТК діагностовано лише у 13,3 % ($p < 0,05$) пацієнтів, а ДТК II ст. – у 28,9 % випадків - $p < 0,01$. В обстежених хворих на ХП без ЦД II типу найчастіше встановлено ДТК II ст. (у 59,1 % випадків - $p < 0,01$), а також часто у пацієнтів цієї групи виявлено ДТК I ст. – у 29,5 % випадків ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у жодного обстежуваного хворого не діагностовано ДТК IV ступеня.

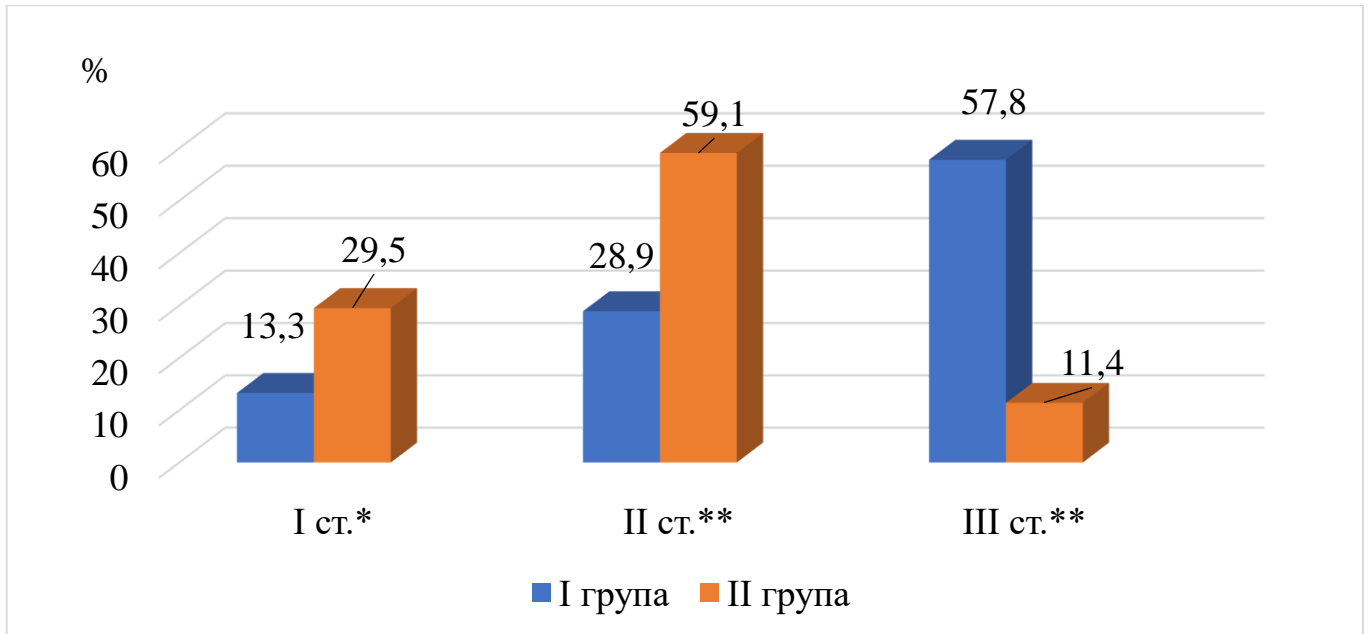


Рис. 4.1. Розподіл обстежених хворих за ступенями важкості дисбіозу товстої кишки

Примітка: у хворих I та II груп різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Усім обстеженим хворим на ХП та ЦД II типу (I група) або без ЦД II типу (II група) проведено дослідження забезпечення вітамінами групи В, що представлено у таблиця 4.2. Аналіз отриманих даних вказує на суттєве зниження рівня всіх обстежуваних нами вітамінів групи В у хворих як I групи, так і II групи. При цьому найбільш виражене відхилення від норми діагностовано у пацієнтів з поєднаною патологією (I група обстежених) переважно у показниках вітамінів В9 та В12. У хворих на ХП та ЦД II типу діагностовано зниження концентрації вітаміну В9 у сироватці крові на $11,4 \pm 0,5$ нг/мл проти $6,8 \pm 0,5$ нг/мл у хворих II групи (при нормі $14,5 \pm 0,9$ нг/мл у контрольній групі – $p < 0,01$). Максимально виражене зниження рівня вітаміну В6 у сироватці крові також встановлено у хворих I групи – зокрема його зниження до $6,8 \pm 0,5$ мкг/л ($p < 0,01$) проти $12,8 \pm 2,6$ мкг/л – $p < 0,05$, при нормі $18,5 \pm 1,7$ мкг/л. Привертає увагу те, що рівень вітамінів В9 та В6 у хворих I групи статистично достовірно був нижчим, ніж у пацієнтів II групи. Концентрація вітаміну В1 та В12 також статистично достовірно була нижчою в обстежуваних нами хворих обох груп порівняно з показниками контрольної групи.

Таблиця 4.2

Рівень вітамінів групи В у сироватці крові в обстежених

| Показник | Референтні значення | Обстежені | | |
|--------------------|---------------------|-------------------------|----------------|-----------------|
| | | Контрольна група (n=20) | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Вітамін В1, мкг/л | більше 49 | 73,2±2,4 | 37,9±1,7++ | 51,9±2,2+,* |
| Вітамін В6, мкг/л | 8,7-27,2 | 18,5±1,7 | 6,8±0,5++ | 12,8±2,6+,** |
| Вітамін В9, нг/мл | 4,6-18,7 | 14,5±0,9 | 3,1±0,4++ | 7,7±0,4+,** |
| Вітамін В12, пг/мл | 197,0-771,0 | 524,1±9,5 | 161,7±5,3++ | 191,2±7,9+,* |

Примітка: відмінності між показниками контрольної групи та в обстежених хворих достовірні: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; у хворих I та II груп різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

При цьому також встановлено достовірне більш виражене зменшення рівня тіаміну та ціанокобаламіну у сироватці крові у хворих I групи, порівняно з такими показниками у обстежених II групи. Концентрація вітаміну В1 у сироватці крові в 1,4 рази була нижча, ніж у пацієнтів II групи, а також рівень вітаміну В12 у сироватці крові статистично достовірно у 1,2 рази був нижчим у хворих I групи порівняно з таким показником у пацієнтів II групи ($p < 0,05$).

Проведено аналіз зміни рівня вітамінів групи В залежно від вираженості ДТК в обстежених хворих – таблиця 4.3. В обох групах обстежених хворих на ХП (незалежно від наявності чи відсутності ЦЦ II типу) аналіз отриманих даних вказує на прогресування зниження рівнів вітамінів групи В у сироватці крові зі збільшенням вираженості та ступеня ДТК. При цьому мінімальні відхилення від норми встановлено у пацієнтів при ДТК I ступеня, а максимальні зміни – в обстежених пацієнтів II групи. Водночас слід зазначити, що у хворих I групи рівень вітаміну В1, В9 та В12 при ДТК III ст. статистично достовірно був нижчим за такі показники у хворих I групи, а саме – в 1,5 рази для вітаміну В1 ($p < 0,05$), в 2,1 рази для вітаміну

В9 ($p < 0,01$) та в 1,2 рази для вітаміну В12 ($p < 0,05$). При ДТК I ст. різниця між рівнями показників вітаміну групи В у хворих I та II груп встановлена при зміні концентрації вітаміну В1, В6 та В9. Отже, вираженість дисбіотичних змін впливає на концентрацію водорозчинних вітамінів групи В у сироватці крові у хворих на ХП у поєднанні з ЦД II типу та без ЦД II типу.

Таблиця 4.3

Рівень вітамінів групи В у обстежених залежно від ступеня вираженості ДТК

| Показник | Розподіл хворих залежно від ступеня вираженості ДТК за групами | | | | | |
|--------------------|--|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| | ДТК I ступеня | | ДТК II ступеня | | ДТК III ступеня | |
| | I група (n=12) | II група (n=26) | I група (n=26) | II група (n=52) | I група (n=52) | II група (n=10) |
| Вітамін В1, мкг/л | 45,3±1,0 | 58,7±1,2 ^ | 39,2±1,9 | 46,3±1,7 | 22,9±1,8 ** | 33,4±0,9 ++,¥ |
| Вітамін В6, мкг/л | 7,8±0,6 | 14,7±0,5 ^^ | 7,1±0,5 | 10,6±0,8 | 6,0±0,4 * | 8,3±0,7 + |
| Вітамін В9, нг/мл | 4,8±0,9 | 9,8±0,7 ^^ | 3,5±0,6 ** | 5,9±0,6 | 2,4±0,9 ** | 5,1±0,9 ¥¥ |
| Вітамін В12, пг/мл | 238,9±7,8 | 203,6±5,0 | 175,9±7,7 * | 183,7±4,1 | 138,9±3,3 ** | 170,0±4,4 ¥ |

Примітка: у хворих I групи відмінності між показниками з дисбіозом I ст. та II-III ст. достовірні: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; у хворих II групи відмінності між показниками з ДТК I ст. та II-III ст. достовірні: + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$; у хворих I та II груп відмінності між показниками с ДТК I ст. достовірні: ^ - $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,01$; у хворих I та II груп відмінності між показниками с ДТК III ст. достовірні: ¥ - $p < 0,05$; ¥¥ - $p < 0,01$.

Для більш точного розуміння процесів, що відбуваються в організмі хворих на ХП, та з'ясування впливу різних ступенів ДТК на забезпечення організму цих хворих вітамінами групи В, нами проведено кореляційний аналіз. Результати наведено у

таблиці 4.4. Встановлено сильну кореляційну між рівнем вітаміну В9 у сироватці крові та ДТК II-III ст. у хворих I групи, а саме - $r= 0,78$; $p<0,01$ та $r= 0,90$; $p<0,01$ відповідно, а також вітамінами В6 та В12. Рівень вітаміну В1 у сироватці крові у хворих I групи корелював лише з ДТК II та III ст. ($r= 0,55$; $p<0,05$ та $r= 0,88$; $p<0,01$ відповідно). При I ст. ДТК у хворих I групи залежність встановлено для динаміки рівня В9 та В12, також виявлено негативну залежність від рівня вітаміну В6 ($r= -0,56$; $p<0,05$).

Таблиця 4.4

Зіставлення ступенів вираженості ДТК та показників вітамінів групи В
в обстежених хворих

| Показник | Розподіл хворих залежно від ступеня вираженості ДТК за групами | | | | | |
|--------------------|--|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | ДТК I ступеня | | ДТК II ступеня | | ДТК III ступеня | |
| | I група (n=12) | II група (n=26) | I група (n=26) | II група (n=52) | I група (n=52) | II група (n=10) |
| Вітамін В1, мкг/л | – | – | $r= 0,55$; $p<0,05$ | $r= 0,52$; $p<0,05$ | $r= 0,88$; $p<0,01$ | $r= 0,60$; $p<0,05$ |
| Вітамін В6, мкг/л | $r= -0,56$; $p<0,05$ | – | $r= 0,80$; $p<0,01$ | $r= 0,70$; $p<0,05$ | $r= 0,94$; $p<0,01$ | – |
| Вітамін В9, нг/мл | $r= 0,72$; $p<0,05$ | $r= -0,68$; $p<0,05$ | $r= 0,78$; $p<0,01$ | $r= 0,74$; $p<0,05$ | $r= 0,90$; $p<0,01$ | – |
| Вітамін В12, пг/мл | $r= 0,78$; $p<0,01$ | $r= 0,70$; $p<0,05$ | $r= 0,88$; $p<0,01$ | $r= 0,86$; $p<0,01$ | $r= 0,92$; $p<0,01$ | – |

В обстежених хворих II групи залежність між вираженістю ДТК та показниками вітамінів групи В встановлено переважно при ДТК II ст. При ДТК III ст. залежність виявлено лише для концентрації вітаміну В1, а саме - $r= 0,60$; $p<0,05$.

Отже, у хворих на ЦД II типу при порушеннях ЗСН ПЗ визначаються зміни мікробного складу товстої кишки, при цьому – це переважно ДТК III ступеня. Дисбіотичні зміни в обстежених хворих на ХП та ЦД II типу супроводжуються

зменшенням рівня в організмі водорозчинних вітамінів групи В (тіаміну, піридоксину фолієвої кислоти та ціанокобаламіну). Окрім того, зовнішньосекреторна недостатність при ХП у пацієнтів із ЦД II типу супроводжується синдромом малябсорбції, що, у свою чергу, також впливає на формування та прогресування порушення вітамінного забезпечення в цих пацієнтів

Аналіз даних вказує на збільшення концентрації цистеїну, з максимально вираженим відхиленням від норми у хворих I групи (його збільшення до $267,33 \pm 4,15$ нмоль/мл при нормі $176,13 \pm 7,11$ нмоль/мл у контрольній групі ($p < 0,01$)). У хворих II групи рівень цистеїну також перевищував такий показник контрольної групи і становив $192,35 \pm 3,28$ нмоль/мл. При цьому статистично достовірну різницю в концентрації цистеїну у хворих I групи та контрольної групи не виявлено ($p > 0,05$), тоді як між даними хворих I та II груп різниця достовірна ($p < 0,01$). Рівень проліну достовірно збільшився у хворих II групи (до $202,11 \pm 4,07$ нмоль/мл – $p < 0,01$), а також I групи – до $187,77 \pm 3,03$ нмоль/мл ($p < 0,01$). Збільшення рівня проліну – амінокислоти, що відповідає за колагеноутворення в організмі, із максимально вираженим відхиленням від норми у хворих II групи – ймовірно вказує на фібротичні зміни на тлі атрофії у ПЗ у хворих на ХП. Слід зауважити, що рівень метіоніну у хворих I групи був підвищений до $52,51 \pm 1,07$ нмоль/мл і статистично достовірно відрізнявся від такого показника контрольної групи ($25,17 \pm 0,88$ нмоль/мл – $p < 0,01$), а також від концентрації у хворих II групи ($27,16 \pm 1,22$ нмоль/мл – $p < 0,01$). Рівень лізину також характеризувався статистично достовірним збільшенням у пацієнтів I групи (до $302,23 \pm 4,46$ нмоль/мл) при нормі $272,15 \pm 7,11$ нмоль/мл - $p < 0,05$, тоді як у хворих II групи фактично не відрізнявся від такого показника контрольної групи і складав $266,13 \pm 3,27$ нмоль/мл. Отримано цікаві дані щодо показників орнітину та лейцину у хворих за групами, а саме – у пацієнтів I групи показник орнітину знизився до $188,54 \pm 5,12$ нмоль/мл ($p < 0,05$), а у хворих II групи, навпаки, виявлено збільшення цієї амінокислоти у сироватці крові – до $274,05 \pm 4,21$ нмоль/мл ($p < 0,05$), при нормі – $239,44 \pm 6,71$ нмоль/мл у контрольній групі. А концентрація лейцину у сироватці крові, навпаки, достовірно була вищою за показник контрольної групи ($125,16 \pm 5,23$

нмоль/мл) у пацієнтів I групи і складала $167,78 \pm 2,07$ нмоль/мл – $p < 0,05$, і виявлено її зменшення до $101,04 \pm 3,11$ нмоль/мл у хворих II групи ($p < 0,05$) – табл 4.5.

Таблиця 4.5

Рівні ВАКСК в обстежених

| Амінокислоти, нмоль/мл | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі | |
|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Цистеїн | $176,13 \pm 7,11$ | $267,33 \pm 4,15^{++,*}$ | $192,35 \pm 3,28$ |
| Орнітин | $239,44 \pm 6,71$ | $188,54 \pm 5,12^+$ | $274,05 \pm 4,21^{+,*}$ |
| Лізін | $272,15 \pm 7,11$ | $302,23 \pm 4,46^{+,*}$ | $266,13 \pm 3,27$ |
| Гістидін | $89,85 \pm 3,62$ | $84,07 \pm 1,03$ | $87,88 \pm 0,77$ |
| Аргінін | $96,12 \pm 2,23$ | $56,85 \pm 2,47^{++}$ | $82,11 \pm 2,04^*$ |
| Аспарагін | $8,89 \pm 0,31$ | $4,06 \pm 0,33^+$ | $4,96 \pm 0,41^+$ |
| Серин | $120,14 \pm 4,17$ | $112,67 \pm 3,14$ | $107,08 \pm 5,66$ |
| Гліцин | $277,90 \pm 5,12$ | $278,00 \pm 4,26$ | $276,03 \pm 4,12$ |
| Глутамін | $510,17 \pm 5,62$ | $501,03 \pm 3,15$ | $526,21 \pm 4,44$ |
| Треонін | $167,15 \pm 6,08$ | $140,03 \pm 3,67^+$ | $143,66 \pm 4,80$ |
| Аланін | $418,19 \pm 7,06$ | $377,14 \pm 4,52^+$ | $387,21 \pm 7,01^+$ |
| Пролін | $147,15 \pm 5,60$ | $187,77 \pm 3,03^+$ | $202,11 \pm 4,07^{++}$ |
| Тирозин | $64,60 \pm 1,53$ | $41,23 \pm 1,15^+$ | $40,08 \pm 0,77^+$ |
| Триптофан | $58,54 \pm 1,13$ | $24,11 \pm 1,08^{++}$ | $27,12 \pm 1,12^{++}$ |
| Метіонін | $25,17 \pm 0,88$ | $52,51 \pm 1,07^{++,*}$ | $27,16 \pm 1,22$ |
| Валін | $219,24 \pm 8,17$ | $162,09 \pm 5,25^+$ | $201,03 \pm 4,15^*$ |
| Фенілаланін | $83,22 \pm 3,55$ | $47,16 \pm 1,17^{++}$ | $68,16 \pm 1,15^{+,*}$ |
| Лейцин | $125,16 \pm 5,23$ | $167,78 \pm 2,07^{+,*}$ | $101,04 \pm 3,11^+$ |
| Ізолейцин | $119,18 \pm 5,67$ | $147,11 \pm 4,51^+$ | $197,35 \pm 3,19^{++,*}$ |

Примітка: відмінності між показниками контрольної групи та в обстежених хворих достовірні: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; у хворих I та II груп різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Отримано цікаві дані щодо показників орнітину та лейцину у хворих за групами, а саме – у пацієнтів I групи показник орнітину знизився до $188,54 \pm 5,12$ нмоль/мл ($p < 0,05$), а у хворих II групи, навпаки, виявлено збільшення цієї амінокислоти у сироватці крові – до $274,05 \pm 4,21$ нмоль/мл ($p < 0,05$), при нормі – $239,44 \pm 6,71$ нмоль/мл у контрольної групи. А концентрація лейцину у сироватці крові, навпаки, статистично достовірно була вищою за показник контрольної групи ($125,16 \pm 5,23$ нмоль/мл) у пацієнтів I групи і складала $167,78 \pm 2,07$ нмоль/мл – $p < 0,05$, і виявлено її зменшення до $101,04 \pm 3,11$ нмоль/мл у хворих II групи ($p < 0,05$).

Поряд із цим, аналіз рівнів ВАКСК вказує на переважне їх зменшення в обстежуваних нами пацієнтів, а саме – встановлено достовірне зниження концентрації триптофану до $24,11 \pm 1,08$ нмоль/мл у хворих I групи та до $27,12 \pm 1,12$ нмоль/мл у пацієнтів II групи – $p < 0,01$; достовірне зниження концентрації аргініну до $56,85 \pm 2,47$ нмоль/мл у хворих I групи – $p < 0,01$ та до $82,11 \pm 2,04$ нмоль/мл у пацієнтів II групи – $p < 0,05$; достовірне зменшення рівня аспарагіну до $4,06 \pm 0,33$ нмоль/мл у хворих I групи та до $4,96 \pm 0,41$ нмоль/мл у пацієнтів II групи – $p < 0,05$; достовірне зниження рівня аланіну до $377,14 \pm 4,52$ нмоль/мл у хворих I групи та до $387,21 \pm 7,01$ нмоль/мл у пацієнтів II групи – $p < 0,05$; достовірне зниження концентрації тирозину до $41,23 \pm 1,15$ нмоль/мл у хворих I групи та до $40,08 \pm 0,77$ нмоль/мл у пацієнтів II групи – $p < 0,05$. Виявлено незначне, статистично не достовірне зниження рівнів гістидіну, серіну, гліцину, глутаміну у сироватці крові у хворих обох груп. Рівень валіну достовірно відрізнявся від норми у хворих I групи і був зменшений до $162,09 \pm 5,25$ нмоль/мл ($p < 0,05$), тоді як у пацієнтів II групи встановлено лише тенденцію до зменшення його концентрації у сироватці крові. Отже, у хворих на ХП та ЦД II типу (I група) або без нього (II група) діагностовано порушення рівнів вільних амінокислот у сироватці крові, що виникають на фоні дисбіотичних змін та проявів мальдігестії та малябсорбції при ЗСН ПЗ у даних пацієнтів.

Проведено визначення концентрації гомоцистеїну у сироватці крові у обстежуваних нами пацієнтів. Виявлено достовірне збільшення рівня гомоцистеїну (ГЦ) у сироватці крові до $33,6 \pm 0,5$ мкмоль/л у хворих I групи (при нормі $9,7 \pm 0,6$ мкмоль/л у обстежених контрольної групи – $p < 0,01$). У пацієнтів II групи також

діагностовано статистично достовірне його збільшення у крові – до $21,7 \pm 0,8$ мкмоль/л ($p < 0,01$). У хворих I групи концентрація ГЦ у сироватці крові в 1,5 рази перевищила такий показник у обстежених II групи.

Кореляційний аналіз встановив сильну пряму залежність між рівнем ГЦ та концентрацією вітамінів B6, B12 ($r = 0,80$; $p < 0,01$ та $r = 0,94$; $p < 0,01$ відповідно) та зворотну залежність між рівнем вітаміну B9 ($r = -0,92$; $p < 0,01$) переважно у I групі хворих (пацієнти з ХП та ЦД II типу). Рієнь вітаміну B1 корелював лише у хворих I групи з концентрацією гомоцистеїну у сироватці крові ($r = 0,54$; $p < 0,05$). У хворих II групи слабу залежність встановлено тільки між рівнем вітаміну B9 та показником ГЦ у сироватці крові ($r = 0,58$; $p < 0,05$). Також проведено аналіз щодо виявлення залежності між рівнем ГЦ у сироватці крові та вираженістю ДТК в обстежуваних нами пацієнтів. Аналіз отриманих даних указує на сильний зв'язок між підвищеним рівнем гомоцистеїну у сироватці крові у хворих на ХП та ЦД II типу та ДТК II і III ступенів вираженості ($r = 0,88$; $p < 0,01$ та $r = 0,92$; $p < 0,01$). У хворих II групи (пацієнти з ХП без ЦД II типу) залежність вдалось виявити лише між II ст. ДТК та рівнем гомоцистеїну у сироватці крові ($r = 0,72$; $p < 0,05$).

Проведено аналіз зв'язку між порушенням резервів ВАКСК та зміною концентрації гомоцистеїну у сироватці крові. В обстежених хворих I групи встановлено сильну залежність між гіпергомоцистеїнемією та рівнем метіоніну та цистеїну у сироватці крові, а саме – $r = 0,94$; $p < 0,01$ та $r = 0,88$; $p < 0,01$, та негативну залежність між показником аргініну – $r = -0,76$; $p < 0,01$. У хворих II групи залежність між збільшенням рівня гомоцистеїну у сироватці крові встановлено лише між рівнем метіоніну в сироватці крові. Рівень аргініну у сироватці крові у хворих I групи корелював з показником HbA1c ($r = 0,90$; $p < 0,01$), що вказує на його роль у регулюванні вуглеводного обміну.

У хворих на ХП у поєднанні з ЦД II типу на фоні проявів малябсорбції та мальдігестії внаслідок порушення ЗСН ПЗ встановлено зниження рівня водорозчинних вітамінів у сироватки крові, а саме вітамінів групи B – B1, B6, B9, B12). На виникнення вітамінної недостатності у хворих на ХП, особливо у поєднанні з ЦД II типу, велике значення має і ДТК, що має місце у цих пацієнтів. Відомо, що

кишкова мікрофлора виконує величезну метаболічну роль і здійснює сотні біохімічних процесів. Мікрофлора кишечника забезпечує синтез багатьох життєво необхідних субстанцій: вітамінів групи В, С, К, фолієвої, нікотинової кислоти; гормонів і біологічно активних субстратів, що регулюють функції не тільки ШКТ, а й виходить далеко за його межі [35, 37]. Зниження рівня вітаміну В9, В6, В12, що є одним з основних субстратів для синтезу гомоцистеїну, сприяє його підвищенню у сироватці крові. Припускається, що саме дефіцит вітамінів групи В з подальшим розвитком гіпергомоцистеїнемії може запускати каскад «судинних ускладнень» у хворих з ХП та ЦД 2 типу [170]. Також вагомий внесок у формування уражень судинної стінки має порушення резервів ВАКСК у цих пацієнтів. При цьому, як відомо, підвищення рівня гомоцистеїну є незалежним фактором щодо ризику розвитку судинних ускладнень у хворих на ХП у поєднанні з ЦД II типу.

При підвищеному вмісті ГЦ в крові ендотелій пошкоджується, посилюється тромбогенез, підвищується щільність судинної стінки через [59]. Протягом останніх років особливу актуальність має вивчення впливу вітаміну D і гомоцистеїну на метаболізм і регуляцію багатьох важливих фізіологічних процесів життєдіяльності людського організму [45].

Встановлено недостатність рівня вітаміну D за його метаболітом 25(OH)D у сироватці крові у хворих II групи, а саме його зменшення до $26,2 \pm 0,8$ нг/мл ($p < 0,05$) при нормі $47,2 \pm 2,7$ нг/мл у контрольної групи. У хворих I групи натомість діагностовано виражений дефіцит вітаміну D в організмі, що проявлялось зменшенням показника 25(OH)D до $17,7 \pm 1,2$ нг/мл ($p < 0,01$).

Відомо, що дефіцит вітаміну D дає безліч несприятливих впливів на організм, в тому числі призводить і до формування ендотеліальної дисфункції. Також не викликає сумніву, що гіпергомоцистеїнемія негативно впливає на стан судинної стінки, що у поєднанні з гіповітамінозом D запускає ряд патофізіологічних механізмів, одним із проявів яких є ЕД, що особливо актуально у хворих з метаболічними порушеннями, такими як ЦД II типу.

Проведений кореляційний аналіз виявив залежність між рівнем гомоцистеїну у сироватці крові та гіповітамінозом D у хворих тільки I групи, а саме - $r = 0,88$;

$p < 0,01$. Таким чином, у хворих на ХП та ЦД II типу має місце збільшення рівня гомоцитсеїну та забезпечення вітаміном D, що може сприяти виникненню ЕД у таких пацієнтів.

4.2 Показники ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет II типу

Досліджено рівень ендотеліну-1 (ЕнТ-1) у сироватці крові, як одного з лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕД) в обстежених пацієнтів на ХП та ЦД II типу або без нього.

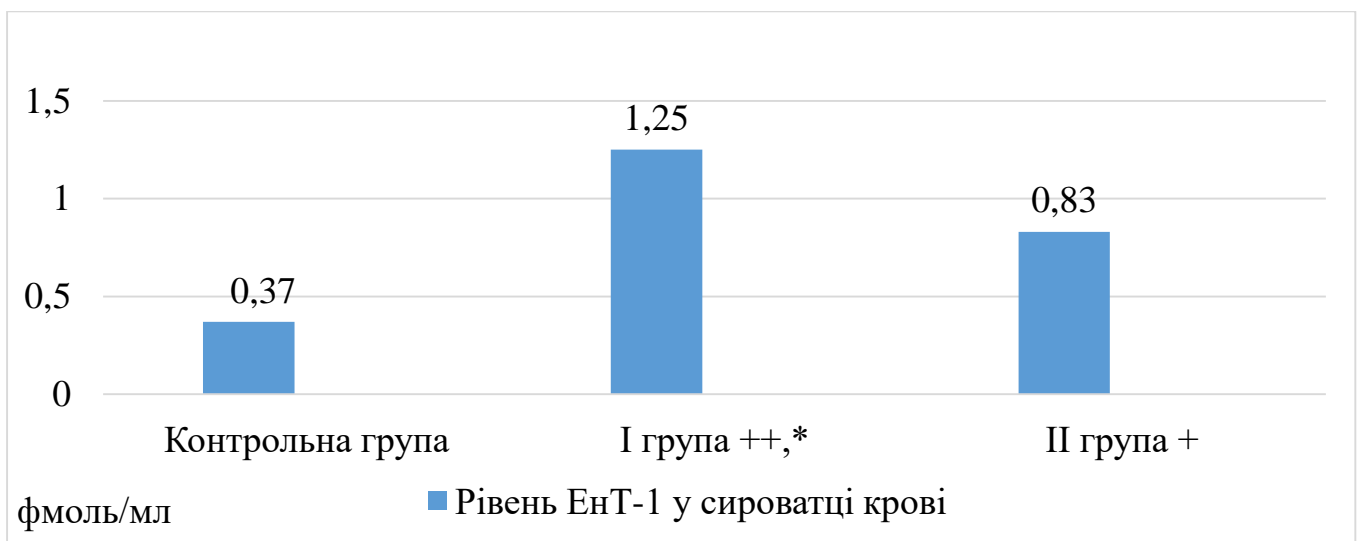


Рис. 4.2. Рівень ЕнТ-1 у сироватці крові в обстежених

Примітка: відмінності між показниками контрольної групи та в обстежених хворих достовірні: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; у хворих I та II груп різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$.

Встановлено статистично достовірне збільшення в 3,4 рази ($p < 0,01$) рівня ЕнТ-1 у сироватці крові у хворих I групи порівняно з показником контрольної групи ($0,37 \pm 0,07$ фмоль/мл). У хворих II групи також діагностовано достовірне збільшення концентрації ЕнТ-1 (до $0,83 \pm 0,05$ фмоль/мл – $p < 0,05$) – рис. 4.32.

Для більш точного аналізу функціонального стану ендотелію нами проведено доплерографічне дослідження плечової артерії (ПА) із визначенням її діаметру, а також виконано пробу із реактивною гіперемією за методикою D.Celermajer – табл. 4.9. Аналіз отриманих результатів указує на достовірне зменшення діаметра ПА

порівняно з показниками контрольної групи в обстежених нами пацієнтів з максимально вираженим відхиленням від норми у хворих на ХП та ЦД II типу, а саме – зменшення діаметра артерії на початку дослідження до $3,77 \pm 0,09$ мм при нормі $4,21 \pm 0,08$ мм у контрольної групи.

Таблиця 4.6

Показники доплерографічного обстеження ПА в обстежених

| Показник | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі | |
|--|----------------------------|------------------------|-----------------------|
| | | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Діаметр ПА на початку дослідження, мм | $4,21 \pm 0,08$ | $3,77 \pm 0,09^{++}$ | $4,02 \pm 0,06^{+}$ |
| Діаметр на 30 сек реактивної гіперемії, мм | $5,35 \pm 0,08$ | $4,54 \pm 0,12^{+++*}$ | $4,99 \pm 0,26^{+}$ |
| Діаметр на 60 сек реактивної гіперемії, мм | $4,80 \pm 0,11$ | $4,07 \pm 0,06^{+++*}$ | $4,45 \pm 0,21^{+}$ |
| Швидкість кровотоку по ПА, см/сек | $99,33 \pm 1,27$ | $77,10 \pm 1,89^{++}$ | $86,12 \pm 1,55^{+*}$ |
| ЕЗВД, % | $13,87 \pm 1,15$ | $8,68 \pm 0,35^{++}$ | $10,06 \pm 0,44^{+}$ |
| ЕНВД, % | $24,92 \pm 1,89$ | $16,56 \pm 0,78^{+}$ | $20,09 \pm 0,88^{*}$ |
| Індекс Пурсело (RI) | $0,75 \pm 0,07$ | $1,12 \pm 0,07^{+}$ | $0,86 \pm 0,08$ |
| Індекс Гослінга (PI) | $1,61 \pm 0,05$ | $2,01 \pm 0,08^{+*}$ | $1,74 \pm 0,19$ |

Примітка: відмінності між показниками контрольної групи та в обстежених хворих достовірні: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; у хворих I та II груп різниця між показниками достовірною: * – $p < 0,05$.

Максимальне зменшення діаметра ПА на 30 та 60 секундах дослідження в пробі з реактивною гіперемією виявлено також у хворих I групи, а саме зменшення цих показників до $4,54 \pm 0,12$ мм та до $4,07 \pm 0,06$ мм проти $4,99 \pm 0,26$ мм та $4,45 \pm 0,21$ мм у хворих II групи ($p < 0,05$). Максимальне сповільнення кровотоку по ПА діагностовано в пацієнтів на ХП та ЦД II типу (зменшення його до $77,10 \pm 1,89$ см/сек при нормі $99,33 \pm 1,27$ см/сек у контрольної групи – $p < 0,01$). У хворих I групи показники

ендотелійзалежної (ЕЗВД) та ендотелійнезалежної вазодилатації (ЕНВД) підтверджують факт ЕД, при цьому встановлено їх зменшення до $8,68 \pm 0,35$ % – $p < 0,01$ та до $16,56 \pm 0,78$ – $p < 0,05$. У хворих II групи тільки показник ЗВД достовірно відрізнявся від такого показника контрольної групи і складав $10,06 \pm 0,44$ % – $p < 0,05$. Статистично достовірну зміну індексів Гослінга та Пурсело діагностовано лише у хворих I групи, при цьому показники склали $2,01 \pm 0,08$ та $1,12 \pm 0,07$ проти $1,61 \pm 0,05$ та $0,75 \pm 0,07$ у контрольної групи - $p < 0,05$. Отже, у хворих на ХП та ЦД II типу виявлено порушення стану судинного ендотелію, на що вказує зниження показників ЕЗВД та ЕНВД. Аналіз отриманих результатів також свідчить про порушення судинного опору по ПА, на що вказує збільшення RI. Також визначаються зміни у стані мікроциркуляторного русла за показником RI – табл. 4.6.

Для дослідження ролі судинного компонента щодо формування уражень ПЗ при ЦД II типу проведено доплерографічне дослідження магістральних судин черевної порожнини – табл. 4.7. Виявлено статистично достовірне зниження швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах черевної порожнини у хворих на ХП та ЦД II типу. При цьому максимально виражене відхилення від норми в обстежених нами хворих у порівнянні з показником контрольної групи діагностовано по верхній брижовій артерії (ВБА) (зниження V_{ps} до $0,84 \pm 0,06$ – $p < 0,01$ та V_{ed} до $0,13 \pm 0,04$ - $p < 0,05$). Індeksi Пурсело та Гослінга суттєво перевищували такі показники контрольної групи по всіх обстежених магістральних судинах черевної порожнини у хворих I групи. При цьому максимально виражені зміни індексів пульсації та судинного опору діагностовано по верхній брижовій артерії та по черевному стовбуру (ЧС). Привертає увагу те, що у хворих II групи (ХП без ЦД II типу) виявлено лише незначне зменшення швидкісних показників по черевному відділу аорти (ЧВА) та по черевному стовбуру. Лише показник V_{ps} по ВБА статистично достовірно відрізнявся від даних контрольної групи, а саме – встановлено його зменшення до $1,23 \pm 0,09$, при нормі $1,46 \pm 0,07$ – $p < 0,05$.

Таблиця 4.7

Показники доплерографічного дослідження судин черевної порожнини в обстежених хворих

| Показник | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі | |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------|
| | | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Черевний відділ аорти: | | | |
| - Vps | 0,87±0,15 | 0,77±0,08+ | 0,83±0,09 |
| - Ved | 0,62±0,08 | 0,54±0,04+ | 0,59±0,05 |
| - Індекс Пурсело | 1,17±0,06 | 1,30±0,06+ | 1,20±0,08 |
| - Індекс Гослінга | 1,70±0,05 | 1,94±0,08+ | 1,74±0,15 |
| Черевний стовбур: | | | |
| - Vps | 1,07±0,9 | 0,92±0,07 | 1,00±0,09 |
| - Ved | 0,38±0,06 | 0,27±0,07+ | 0,33±0,06 |
| - Індекс Пурсело | 0,76±0,09 | 0,88±0,09 | 0,77±0,09 |
| - Індекс Гослінга | 1,73±0,04 | 1,94±0,06++,* | 1,83±0,07 |
| Верхня брижова артерія: | | | |
| - Vps | 1,46±0,07 | 0,84±0,06++,* | 1,23±0,09+ |
| - Ved | 0,19±0,03 | 0,13±0,04+ | 0,18±0,06 |
| - Індекс Пурсело | 0,78±0,03 | 0,87±0,09+ | 0,80±0,05 |
| - Індекс Гослінга | 2,01±0,08 | 2,40±0,06++,* | 2,11±0,08 |

Примітка: відмінності між показниками контрольної групи та в обстежених хворих достовірні: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; у хворих I та II груп різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$.

Отже, отримані результати вказують на роль порушеного кровопостачання у формуванні/прогресуванні ураження ПЗ упри ЦД II типу.

Таблиця 4.8

Зіставлення лабораторних ознак ЕД з порушенням швидкісних показників по магістральних судинах черевної порожнини в обстежених

| Показник | Лабораторні показники ЕД | | | |
|-------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Гомоцистеїн | | ЕнТ-1 | |
| | І група | ІІ група | І група | ІІ група |
| ЧВА: | | | | |
| - PI | r= 0,56; p<0,05 | – | r= 0,60; p<0,05 | – |
| - RI | r= 0,54; p<0,05 | – | – | – |
| ЧС: | | | | |
| - Vps | r= 0,78; p<0,01 | – | - | |
| - PI | r= 0,62; p<0,05 | – | r= 0,78; p<0,01 | r= 0,60; p<0,05 |
| - RI | r= 0,64; p<0,05 | – | r= 0,88; p<0,01 | |
| ВБА: | | | | |
| - Vps | r= 0,86; p<0,01 | r= 0,62; p<0,05 | r= 0,88; p<0,01 | r= 0,58; p<0,05 |
| - Ved | r= 0,92; p<0,01 | – | r= 0,90; p<0,01 | – |
| - PI | r= 0,84; p<0,01 | – | r= 0,92; p<0,01 | – |
| - RI | r= 0,82; p<0,01 | r= 0,58; p<0,05 | r= 0,88; p<0,01 | – |

Кореляційний аналіз між показниками лабораторних маркерів ЕД та порушенням швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах, що кровопостачають ПЗ у хворих ІІ групи, виявив слабку кореляційну залежність між рівнем гомоцистеїну у сироватці крові та Vps і індексом Пурсело по ВБА. Для рівня ЕнТ-1 залежність виявлено лише між Vps по ВБА та індексом Гослінга по черевному стовбурі – табл. 4.8. У хворих на ЦД ІІ типу та ХП, за даними кореляційного аналізу, доведено роль зміни рівня гомоцистеїну та ЕнТ-1 у формуванні порушень кровотоку по магістральних судинах черевної порожнини, що кровопостачають ПЗ.

Аналіз показників кровотоку виявив залежність щодо черевного відділу аорти лише між індексами опору судин та пульсації та рівнем гомоцистеїну (r= 0,56; p<0,05 та r= 0,54; p<0,05 відповідно) і ЕнТ-1 та PI (r= 0,60; p<0,05). Щодо черевного стовбуру показники RI та PI корелювали з рівнем ЕнТ-1 та ГЦ, а також встановлено залежність

між V_{ps} та концентрацією ГЦ $r = 0,78$; $p < 0,01$. Щодо ВБА всі швидкісні показники кровотоку сильно корелювали зі зміною рівня ЕнТ-1 та ГЦ у хворих на ХП та ЦД II типу. Отже, проведений аналіз вказує на роль ЕД у виникненні порушень швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах черевної порожнини, що, у свою чергу, призводить до порушення кровопостачання ПЗ і є одним з можливих механізмів у формуванні/прогресуванні ураження цього органу при ЦД II типу.

Кореляційну залежність між дефіцитом рівня 25(OH)D в сироватці крові та швидкісними показниками кровотоку по ВБА – табл.4.9.

Таблиця 4.9

Зіставлення показників ЗСН ПЗ з результатами доплерографічного дослідження судин черевної порожнини в обстежених хворих

| Показник | Лабораторно-інструментальні показники ЗСН ПЗ | | | |
|-------------|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | ФЕ-1 | | ^{13}C -ЗТДТ | |
| | I група | II група | I група | II група |
| ЧВА: | | | | |
| - PI | $r = 0,88$; $p < 0,01$ | $r = 0,64$; $p < 0,05$ | $r = 0,77$; $p < 0,01$ | $r = 0,60$; $p < 0,05$ |
| - RI | $r = 0,82$; $p < 0,01$ | – | $r = 0,74$; $p < 0,05$ | – |
| ЧС: | | | | |
| - V_{ps} | $r = 0,66$; $p < 0,05$ | – | – | – |
| - PI | – | $r = 0,56$; $p < 0,05$ | $r = 0,78$; $p < 0,01$ | – |
| - RI | $r = 0,73$; $p < 0,05$ | $r = 0,70$; $p < 0,05$ | $r = 0,72$; $p < 0,05$ | – |
| ВБА: | | | | |
| - V_{ps} | $r = 0,84$; $p < 0,01$ | – | $r = 0,86$; $p < 0,01$ | – |
| - PI | $r = 0,90$; $p < 0,01$ | – | $r = 0,72$; $p < 0,05$ | – |
| - RI | $r = 0,86$; $p < 0,01$ | $r = 0,68$; $p < 0,05$ | – | $r = 0,72$; $p < 0,05$ |

Інсулінорезистентність у хворих I групи також впливає на швидкісні показники кровотоку, особливо по ВБА ($r = 0,86$; $p < 0,01$ і $r = 0,90$; $p < 0,01$ відповідно для V_{ps} та V_{ed}). Кореляційний аналіз також вказує на залежність між вираженістю ЗСН ПЗ за даними зміни рівня ФЕ-1 та ^{13}C -ЗТДТ і порушенням швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах черевної порожнини в обстежених хворих.

Виявлено сильну та середньої сили інтенсивності кореляційну залежність між ЗСН ПЗ та індексом Гослінга і Пурсело по всіх досліджуваних нами судинах черевної порожнини у хворих I групи. Збільшення опору в судинах по ЧВА, ЧС та ВБА і, як наслідок, порушення кровопостачання ПЗ призводить до ЗСН органу у хворих на ЦД II типу. По ВБА у хворих I групи встановлено сильну кореляційну залежність між V_{ps} та вираженістю змін ФЕ-1 та ^{13}C -ЗТДТ ($r= 0,84$; $p<0,01$ та $r= 0,86$; $p<0,01$ відповідно). У хворих II групи зв'язок встановлено між показниками ЗСН ПЗ та індексом Гослінга по ЧВА та з індексом Пурсело по ВБА. По ЧС залежність вираженості ЗСН ПЗ за показником ФЕ-1 виявлено від зміни порушення індексів опору та пульсації ($r= 0,70$; $p<0,05$ та $r= 0,65$; $p<0,05$).

Отже, в обстежених хворих на ХП, особливо при його поєднанні з ЦД II типу, встановлено порушення притоку крові до органів і систем, що призводить до зниження кровопостачання внутрішніх органів, в тому числі і підшлункової залози. Порушення вісцерального кровотоку може бути одним з факторів щодо формування прогресування ураження підшлункової залози у цих пацієнтів, що особливо виражено при ЦД II типу. Ці зміни виникають внаслідок порушення рівнів вітамінів, біологічно активних речовин, які впливають на стан судинної стінки. При цукровому діабеті II типу на фоні гіперінсулінемії та ІР більш виражені прояви ДЕ, що прямо залежать від вітамінного забезпечення, амінокислотного дисбалансу та тлі ДТК і є одним з компонентів формування ураження ПЗ у цих пацієнтів.

Таким чином, результати проведених нами наукових досліджень встановили:

- у хворих на ХП та ЦД II типу встановлено переважно ДТК III ст. та II ст. (у 57,8 % та у 28,9 % обстежених хворих), тоді як у хворих II групи частіше діагностовано ДТК I ст. та II с. (у 59,1 % та 29,5 % пацієнтів відповідно) - $p<0,01$;

- у хворих на ХП виявлено зниження рівнів вітамінів групи В (вітаміну В1, В6, В9, В12) із максимально вираженим відхиленням від норми у пацієнтів I групи;

- встановлено залежність зміни вітамінів групи В у сироватці крові від вираженості ДТК у обстежених хворих обох груп. При цьому мінімальні відхилення в показниках вітаміну В діагностовано у пацієнтів II групи з ДТК I ст., а максимальне зниження концентрації вітамінів групи В – при ДТК III ст. у хворих I групи;

- аналіз змін рівнів ВАКСК у обстежуваних нами хворих виявив деякі особливості залежно від наявності чи відсутності ЦД II типу при ХП. При цьому у хворих I групи з ХП та ЦД II типу встановлено статистично достовірне збільшення концентрації цистеїну, проліну, лейцину, та метіоніну на фоні зниження рівнів аргініну, аспарагіну, аланіну, тирозину, триптофану, фенілаланіну, валіну та орнітину у сироватці крові. Натомість у хворих II групи (пацієнти з ХП без ЦД II типу) діагностовано збільшення концентрації орнітину, цистеїну, проліну на фоні нормальних показників метіоніну та зниженого рівня аргініну, аспарагіну, аланіну, тирозину, триптофану, фенілаланіну та лейцину;

- у хворих на ХП та ЦД II типу виявлено гіпергомоцистеїнемія на фоні зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові. При цьому концентрація гомоцистеїну у сироватці крові в 1,5 рази перевищувала даний показник у пацієнтів II групи ($p < 0,05$) і також у хворих I групи показник 25(OH)D у крові в 1,5 рази був нижчим, ніж у обстежених II групи ($p < 0,05$);

- рівень гомоцистеїну у сироватці крові збільшується пропорційно щодо збільшення вираженості ДТК у обстежених обох груп;

- встановлено залежність між рівнем гомоцистеїну у сироватці крові та показниками метіоніну, цистеїну та аргініну переважно у хворих I групи;

- у хворих на ХП та ЦД II типу встановлено ЕД за показником збільшення рівня ЕнТ-1 у сироватці крові (до $1,25 \pm 0,08$ фмоль/мл - $p < 0,01$), а також зменшення ЕЗВД та ЕНВД (до $8,68 \pm 0,35$ % - $p < 0,01$ та до $16,56 \pm 0,78$ % відповідно - $p < 0,05$);

- проявом порушення судинного опору в обстежених хворих є порушення V_{ps} та V_{ed} по магістральних судинах черевної порожнини. При цьому максимально виражені зміни у швидкісних показниках кровотоку діагностовано у пацієнтів I групи по ВБА. Індекс резистентності та судинного опору Гослінга та Пурсело також максимально виражено було змінено по ЧВА, ЧС та ВБА у пацієнтів I групи;

- вираженість порушень швидкісних показників кровотоку у хворих I групи залежить від рівня гомоцистеїну, ЕнТ-1, вітаміну D та інсулінорезистентності.

Отже, на фоні ДТК та проявів малябсорбції та малдігестії при ЗСН ПЗ виникає зниження рівнів вітамінів групи B, вітаміну D з максимально вираженими змінами у

хворих з ЦД II типу та ХП, що, у свою чергу, призводить до порушення резервів ВАКСК, а також гіпергомоцистеїнемії. Ці зміни сприяють виникненню ЕД у хворих на ХП та ЦД II типу. Зміни судинної стінки із формуванням збільшеного опору є передумовою щодо виникнення порушення кровопостачання внутрішніх органів, в тому числі і ПЗ. Виникає зачароване коло: з одного боку, ЗСН ПЗ є передумовою щодо порушення всмоктування та розчеплення біологічно активних речовин; з другого – зменшення вмісту вітамінів групи В, гіпергомоцистеїнемія призводить до ЕД та порушення кровопостачання ПЗ, що ускладнює/сприяє виникненню ХП при ЦД II типу.

Матеріали надруковані в наступних статтях [170-173]:

1. Сірчак Є.С., Барані В.Є., & Фабрі З.Й. (2020) *Порушення вмісту вітамінів групи В при дисбіозі кишечника у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2-го типу* // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. № 4 (44), 146-151.

(<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/download/11766/11134/41848>) DOI: 10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11766

2. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij Ye. Barani, Oksana I. Petrichko, & Nelli V. Bedey (2021) *Peculiarities of changes in homocysteine levels depending on vitamin status in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes*. Wiadomosci Lekarskie. Tom LXXIV, ISSUE 1, 98-101. (SCOPUS) (<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202101119.pdf>)

3. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Фабрі З.Й., Сірчак С.С., Петричко О.І., & Реґо О.Ю. (2021) *Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу*. Збірник праць XIV Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». 216-220.

4. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Фабрі З.Й., & Сірчак С.С. (2021) *Корекція дисбіозу товстої кишки та її вплив на динаміку рівнів вільних амінокислот у сироватці крові у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу*. Терапевтика. Том 2, № 1, 51-56.

РОЗДІЛ 5.

**РІВНІ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ ГОРМОНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ,
ДІАБЕТИЧНА АВТОНОМНА НЕЙРОПАТІЯ ТА ЇХ ВПЛИВ НА
ФОРМУВАННЯ УРАЖЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ**

5.1 Рівні гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові та їх вплив на прогресування ураження підшлункової залози при цукровому діабеті II типу

Нами проведено визначення концентрації таких гастроінтестинальних гормонів (ГІГ) у сироватці крові, як соматостатин (ССТ), холецистокінін (ХЦК) та гастрин (ГН) в обстежених хворих на ХП та ЦД II типу або без ЦД II типу – табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Показники гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові в обстежених

| Показник | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі | |
|------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
| | | I група (n=90) | II група (n=88) |
| ССТ, пг/мл | 0,497±0,032 | 0,789±0,041++,* | 0,586±0,051+ |
| ХЦК, нг/мл | 0,88±0,16 | 0,49±0,14++ | 0,52±0,21+ |
| ГН, пг/мл | 76,80±3,91 | 40,09±1,08++ | 42,35±1,37++ |

Примітка: відмінності між показниками контрольної групи та в обстежених хворих достовірні: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; у хворих I та II груп різниця між показниками достовірні: * – $p < 0,01$.

Аналіз отриманих даних указує на статистично достовірне збільшення рівня ССТ у сироватці крові в обстежених нами пацієнтів із максимально вираженими змінами у хворих I групи. При цьому рівень ССТ у сироватці крові у пацієнтів із ХП та ЦД II типу в 1,6 разів ($p < 0,01$) перевищував такий показник у контрольної групи та в 1,3 рази – у хворих II групи ($p < 0,05$). На фоні збільшеного рівня ССТ у сироватці крові нами діагностовано зменшення показника ХЦК в обох групах досліджуваних пацієнтів. При цьому у хворих I групи показник ХЦК у сироватці крові знизився до $0,49 \pm 0,14$ нг/мл, тоді як у обстежених контрольної групи цей показник був вищим на

0,39±0,02 нг/мл – $p<0,01$. У хворих II групи також виявлено статистично достовірне зменшення рівня ХЦК у сироватці крові – на 0,36±0,05 нг/мл – $p<0,05$ порівняно з показником контрольної групи. Максимально виражене зниження концентрації сироваткового ГН встановлено у хворих I групи, а саме – його зниження до 40,09±1,08 пг/мл – $p<0,01$. У хворих II групи показник ГН також достовірно був нижчим за такий показник у контрольної групи і складав 42,35±1,37 пг/мл – $p<0,01$.

При цьому виявлено прямий сильний зв'язок між підвищенням рівня ССТ та зниженням показника ГН у сироватці крові в обох групах досліджених нами пацієнтів ($r= 0,92$; $p<0,01$ у хворих I групи та $r= 0,86$; $p<0,01$ у хворих II групи). Також встановлено залежність між показником ССТ у сироватці крові та рівнем ХЦК, а саме – середньої сили зв'язок у хворих I групи ($r= 0,72$; $p<0,05$) та негативну залежність у пацієнтів II групи ($r= -0,62$; $p<0,05$). Між показниками ГН та ХЦК у обстежуваних нами пацієнтів залежність нами не встановлена – таблиця 5.2.

Таблиця 5.2

Зіставлення показників ГГ в обстежених хворих

| Показник ГГ | Показник ССТ, пг/мл | |
|-------------|----------------------|-----------------------|
| | I група (n=90) | II група (n=88) |
| ГН, пг/мл | $r= 0,92$; $p<0,01$ | $r= 0,86$; $p<0,01$ |
| ХЦК, нг/мл | $r= 0,72$; $p<0,05$ | $r= -0,62$; $p<0,05$ |

Також встановлено залежність зміни ГГ у сироватці крові від показників вуглеводного обміну в обстежених пацієнтів – табл. 5.3. У хворих I групи виявлено сильний зв'язок між рівнем ССТ у сироватці крові та збільшенням показника HbA1c та НОМА-IR, а також зворотний зв'язок між рівнем інсуліну. Показник ССТ у хворих II групи негативно корелював із рівнем інсуліну та НОМА-IR. Для концентрації ХЦК у сироватці крові виявлено залежність між рівнем інсуліну та НОМА-IR в обстежених I групи і лише між НОМА-IR – у хворих II групи. Рівень ГН у сироватці крові при статистичному аналізі залежав від вираженості IP за НОМА-IR переважно у хворих I групи.

Таблиця 5.3

Зіставлення рівнів ГІГ з показниками вуглеводного обміну в обстежених

| Показник | Зміна показників ГІГ в обстежених | | | | | |
|----------|-----------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | ССТ | | ХЦК | | ГН | |
| | I група (n=90) | II група (n=88) | I група (n=90) | II група (n=88) | I група (n=90) | II група (n=88) |
| НbA1c | r= 0,90; p<0,01 | – | | – | – | – |
| Інсулін | r= -0,76; p<0,01 | r= -0,54; p<0,05 | r= 0,68; p<0,05 | – | – | – |
| НОМА-IR | r= 0,86; p<0,01 | r= -0,70; p<0,05 | r= 0,70; p<0,05 | r= 0,54; p<0,05 | r= 0,76; p<0,01 | – |

Також проведено аналіз кореляції між зміною ГІГ у сироватці крові та вираженістю ЗСН ПЗ в обстежених нами пацієнтів – табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Зіставлення показників ГІГ з вираженістю ЗСН ПЗ за даними дихальних тестів та ФЕ-1 у калі в обстежених хворих

| Ознаки ЗСН ПЗ | Зміна показників ГІГ у обстежених | | | | | |
|----------------------|-----------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | ССТ | | ХЦК | | ГН | |
| | I група (n=90) | II група (n=88) | I група (n=90) | II група (n=88) | I група (n=90) | II група (n=88) |
| ФЕ-1 | r= 0,92; p<0,01 | – | r= 0,72; p<0,05 | r= 0,64; p<0,05 | r= 0,72; p<0,05 | – |
| ¹³ С-ЗТДТ | r= 0,90; p<0,01 | – | r= 0,70; p<0,05 | r= 0,70; p<0,05 | r= 0,88; p<0,01 | – |
| ¹³ С-АДТ | r= 0,80; p<0,01 | r= -0,74; p<0,05 | – | – | – | – |

Слід зазначити, що ЗСН ПЗ за результатом ¹³С-АДТ корелює лише з показником ССТ у хворих I групи (r= 0,80; p<0,01), а також негативний зв'язок виявлено у хворих II групи (r= -0,74; p<0,05). За результатами зміни концентрації ФЕ-1 та показника ¹³С-

ЗТДТ у хворих I групи встановлено сильну залежність між динамікою рівня ССТ ($r=0,92$; $p<0,01$ та $r=0,90$; $p<0,01$ відповідно), середньої сили зв'язок між рівнем ХЦК та сильну залежність між концентрацією ГН у сироватці крові. У хворих II групи лише рівень ХЦК корелює з показником ФЕ-1 та ^{13}C -ЗТДТ ($r=0,64$; $p<0,05$ та $r=0,70$; $p<0,05$). Отже, виявлено залежність між вираженістю ЗСН ПЗ, прогресуванням порушень вуглеводного обміну та зміною рівнів ГПГ у сироватці крові у обстежених пацієнтів на ХП та ЦД II типу.

Дослідження кислотоутворюючої функції шлунку (КУФ) вказує, що у пацієнтів II групи в жодному випадку не діагностовано гіпоацидний стан, тоді як серед хворих I групи помірна гіпоацидність виявлено у 4,4 % обстежених. Із них – у 25,0 % випадків – це селективна гіпоацидність, а в переважній більшості випадків – абсолютна (у 75,0 % хворих). Нормоацидність частіше встановлено у хворих II групи – у 32,9 % випадків (проти 23,3 % у хворих I групи – $p<0,05$).

В обох групах обстежених хворих частіше діагностовано помірну гіперацидність (у 43,3 % хворих I та у 39,8 % хворих II групи). При цьому у хворих I групи помірна гіперацидність була переважно тотально (у 38,5 % випадків – $p<0,05$) та субтотально (у 30,8 % хворих – $p<0,05$), тоді як у хворих II групи – частіше встановлено абсолютну та селективну помірну гіперацидність (у 34,2 % випадків – $p<0,05$ та у 28,6 % випадків – $p<0,01$ відповідно) – табл. 5.5.

Виражена гіперацидність теж частіше діагностована в пацієнтів з ХП та ЦД II типу (у 29,0 % випадків). При цьому це була частіше субтотальна (у 30,8 % хворих), тотальна (у 26,9 % хворих – $p<0,05$) та селективна (у 23,1 % обстежених) форми. У хворих II групи найчастіше встановлено субтотальну форму (у 33,3 % випадків), з однаковою частотою діагностовано абсолютну та селективну (у 25,0 % обстежених), а у 16,7 % обстежених виявлено тотальну виражену гіперацидність.

Привертає увагу той факт, що при характеристиці клінічних ознак шлункової диспепсії такі симптоми як печія, відрижка кислим періодично виявлено переважно серед обстежених II групи. У хворих I групи частіше виявлено важкість та дискомфорт у верхніх відділах живота при виражених змінах КУФ.

Таблиця 5.5

Показники експрес рН-метрії шлунку в обстежених хворих

| Показник | Обстежені пацієнти, % | |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------|
| | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Гіпоацидність помірна: | 4,4% | – |
| - селективна | 25,0 % | – |
| - абсолютна | 75,0 % | – |
| - субтотальна | – | – |
| Нормоанацитність: | 23,3 % | 32,9 %* |
| - селективна | 23,8 %* | 10,3 % |
| - абсолютна | 33,3 % | 48,3 %* |
| - субтотальна | 42,9 % | 41,4 % |
| Гіперацитність помірна: | 43,3 % | 39,8 % |
| - мінімальна | 2,5 % | – |
| - селективна | 7,7 % | 28,6 %** |
| - абсолютна | 20,5 % | 34,2 % * |
| - субтотальна | 30,8 % * | 14,3 % |
| - тотальна | 38,5 %* | 22,9 % |
| Гіперацитність виражена: | 29,0 % | 27,3 % |
| - мінімальна | – | – |
| - селективна | 23,1 % | 25,0 % |
| - абсолютна | 19,2 % | 25,0 % |
| - субтотальна | 30,8 % | 33,3 % |
| - тотальна | 26,9 % * | 16,7 % |

Примітка: у хворих I та II груп різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Виявлено залежність між станом КУФ шлунка та показниками ГП у обстежених нами пацієнтів – табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Зіставлення рівнів ГГ з показниками КУФ у обстежених пацієнтів

| Показник КУФ шлунку | Зміна показників ГГ у обстежених | | | |
|----------------------------|----------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| | ССТ | | ГН | |
| | I група (n=90) | II група (n=88) | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Нормоацидність | r= 0,90; p<0,01 | – | – | – |
| Гіперацидність помірна | r= -0,74; p<0,05 | – | r= 0,80; p<0,01 | – |
| Гіперацидність виражена | r= -0,88; p<0,01 | r= -0,76; p<0,01 | r= 0,92; p<0,01 | r= 0,70; p<0,01 |

Проведений кореляційний аналіз дав змогу виявити пряму залежність між показником ГН у сироватці крові та зниженням КУФ шлунку в обстежених нами пацієнтів переважно I групи, а саме при помірній гіперацидності $r= 0,80; p<0,01$, а при вираженій гіперацидності - $r= 0,92; p<0,01$. Зміна рівня ССТ у сироватці крові негативно корелює зі зниженням КУФ шлунку у хворих I групи та з нормоацидним станом у цих пацієнтів. У хворих II групи між показником ССТ тільки при вираженій гіперацидності встановлено негативний зв'язок середньої сили інтенсивності ($r= -0,76; p<0,01$).

Отже, результати проведених досліджень вказують на порушення КУФ шлунка, що переважно проявляється гіперацидним станом у обох групах обстежених. При цьому, у хворих на ХП, особливо при його поєднанні з ЦД II типу, симптоматика, що вказує на порушення КУФ шлунка, мало виражена, що багато в чому утруднює своєчасну діагностику та проведення адекватного патогнетично обумовленого лікування. При цьому порушення КУФ у обстежених хворих на ХП, особливо при його поєднанні з ЦД II типу, залежить від змін ГГ у сироватці крові, що, у свою чергу, залежить від вираженості порушень вуглеводного обміну і впливає на прогресування ЗСН ПЗ у цих пацієнтів.

5.2 Діабетична автономна нейропатія у хворих на цукровий діабет II типу та її вплив на ураження підшлункової залози

Діабетична автономна нейропатія (ДАН) є частим ускладненням при цукровому діабеті. Встановлено її негативний вплив на перебіг ЦД, у зв'язку з особливостями його прогресування та негативними наслідками щодо ураження внутрішніх органів і систем, в тому числі і системи органів травлення.

Таблиця 5.7

Визначення ознак ДАН у обстежених

| Показник | Контрольна група (n=20) | Обстежені хворі | |
|-------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
| | | I група (n=90) | II група (n=88) |
| Тест за Ewing, уд/хв | 21,71±3,15 | 5,21±0,44++ | 20,35±0,89** |
| Тест Шелонга, мм.рт.ст. | 6,78±1,45 | 51,07±5,12+++ | 9,12±1,12** |
| Тест 30:15 | 2,38±0,27 | 0,70±0,15++ | 2,11±0,18** |

Примітка: відмінності між показниками контрольної групи та в обстежених хворих достовірні: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; +++ – $p < 0,001$; у хворих I та II груп різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$.

Аналіз отриманих даних вказує на наявність ДАН у пацієнтів I (з ХП та ЦД II типу), про що свідчить зниження ЧСС при повільному глибокому диханні. Це підтверджує порушення парасимпатичної іннервації серця. Цей показник достовірно був нижчим у хворих I групи і складав $5,21 \pm 0,44$ уд/хв при нормі $21,71 \pm 3,15$ уд/хв у контрольної групи ($p < 0,01$). Результат тесту за Ewing був у межах норми в пацієнтів з ХП без ЦД II типу (II група) і фактично не відрізнявся від показників контрольної групи ($20,35 \pm 0,89$ уд/хв). Результат ортостатичної проби був підвищеним у пацієнтів також I групи – до $51,07 \pm 5,12$ мм рт. ст. Спостерігалася достовірна різниця між цим показником у пацієнтів I групи та II групи – різниця складала $41,95 \pm 4,00$ мм рт. ст відповідно ($p < 0,001$), що вказує на порушення симпатичної іннервації та наявність ДАН – табл. 5.7. Показник тесту 30:15 достовірно був нижчий за норму у пацієнтів I групи і складав $0,70 \pm 0,15$, тоді як у хворих з II групи показник достовірно не відрізнявся від таких контрольної групи.

Кореляційний аналіз виявив залежність між вираженістю ДАН та порушенням вуглеводного обміну та зниженням рівнів вітамінів групи В у обстежених пацієнтів – табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Зіставлення ознак ДАН з показниками вуглеводного обміну та вітамінів групи В у обстежених хворих I групи (пацієнти з ХП та ЦД II типу)

| Показник | Ознаки ДАН | | |
|-------------|------------------|------------------|------------------|
| | Тест по Ewing | Тест Шелонга | Тест 30:15 |
| | I група (n=90) | I група (n=90) | I група (n=90) |
| НbA1c | r= 0,90; p<0,01 | r= 0,96; p<0,01 | r= 0,92; p<0,01 |
| Інсулін | r= 0,92; p<0,01 | r= 0,90; p<0,01 | r= 0,86; p<0,01 |
| НОМА-IR | r= -0,88; p<0,01 | r= -0,76; p<0,01 | r= 0,78; p<0,01 |
| Вітамін В1 | r= 0,94; p<0,01 | r= 0,90; p<0,01 | r= 0,92; p<0,01 |
| Вітамін В6 | r= 0,70; p<0,05 | r= 0,64; p<0,05 | r= 0,72; p<0,05 |
| Вітамін В9 | – | r= 0,82; p<0,01 | r= -0,76; p<0,01 |
| Вітамін В12 | r= 0,84; p<0,01 | r= -0,78; p<0,01 | r= -0,70; p<0,01 |

Проведений аналіз вказує на сильний зв'язок між вираженістю порушень вуглеводного обміну у хворих на ХП та ЦД II типу та ознаками ДАН (рівень НbA1c та інсуліну), а також встановлено негативну залежність між ІР за індексом НОМА та тестами для визначення ДАН. Подальший аналіз вказує на сильний кореляційний зв'язок між зниженням рівня вітаміну В1 у сироватці крові та вираженістю ДАН за всіма проведеними нами методиками у хворих на ХП та ЦД II типу. Зниження рівня вітаміну В6 також корелювало з показниками ДАН, але виявлено лише залежність середньої сили інтенсивності. Рівень вітаміну В9 у хворих на ХП та ЦД II типу корелював з тестом Шелонга (r= 0,82; p<0,01) та негативно корелював з тестом 30:15 (r= -0,76; p<0,01). Зниження показника вітаміну В12 також негативно корелювало з даними тесту Шелонга та тестом 30:15, а також встановлено залежність між показниками тесту за Ewing (r= 0,84; p<0,01).

Таблиця 5.9

Зіставлення ознак ДАН з показниками ЕД та порушенням кровотоку по ВБА в обстежених хворих І групи

| Показник | Ознаки ДАН | | |
|---|------------------|-----------------|-----------------|
| | Тест по Ewing | Тест Шелонга | Тест 30:15 |
| | І група (n=90) | І група (n=90) | І група (n=90) |
| ГЦ, мкмоль/л | r= 0,70; p<0,05 | – | r= 0,68; p<0,05 |
| ЕнТ-1, фмоль/мл | r= 0,76; p<0,01 | r= 0,60; p<0,05 | r= 0,55; p<0,05 |
| ЕЗВД, % | r= 0,80; p<0,01 | – | – |
| ЕНВД, % | r= -0,64; p<0,05 | – | – |
| Показники кровотоку по верхній брижовій артерії: | | | |
| Vps | r= 0,60; p<0,05 | r= 0,64; p<0,05 | – |
| Ved | r= 0,62; p<0,05 | – | – |
| Індекс Пурсело | r= 0,86; p<0,01 | r= 0,88; p<0,01 | r= 0,78; p<0,01 |
| Індекс Гослінга | r= 0,76; p<0,01 | r= 0,58; p<0,05 | r= 0,62; p<0,05 |

Аналіз отриманих даних указує на залежність між ознаками ДАН та лабораторно-інструментальними проявами ЕД у хворих на ХП та ЦД II типу переважно за даними тесту Ewing. Також встановлено залежність між порушенням швидкісних показників по ВБА та ознаками ДАН. При чому індекс Гослінга та індекс Пурсело корелював із усіма проведеними нами тестами на визначення ДАН. Отримані дані дають змогу стверджувати причетність ДАН у хворих на ЦД II типу до порушення кровотоку та кровопостачання внутрішніх органів, в тому числі ПЗ, що сприяє прогресуванню її ЗСН при ХП – табл. 5.9.

Також встановлено залежність між порушенням швидкісних показників по ВБА та ознаками ДАН. При чому індекс Гослінга та індекс Пурсело корелював із усіма проведеними нами тестами на визначення ДАН. Отримані дані дають змогу стверджувати причетність ДАН у хворих на ЦД II типу до порушення кровотоку та

кровопостачання внутрішніх органів, в тому числі ПЗ, що сприяє прогресуванню її ЗСН при ХП.

Таблиця 5.10

Зіставлення ознак ДАН з показниками КУФ шлунку в обстежених пацієнтів I групи (хворі на ХП та ЦД II типу)

| Показник КУФ | Ознаки ДАН | | |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Тест по Ewing | Тест Шелонга | Тест 30:15 |
| | I група (n=90) | I група (n=90) | I група (n=90) |
| Гіперацидність помірна | r= 0,64; p<0,05 | – | – |
| Гіперацидність виражена | r= 0,88; p<0,01 | r= 0,80; p<0,01 | r= 0,82; p<0,01 |

Також встановлено зв'язок між вираженістю ДАН у хворих I групи та порушенням КУФ шлунку. При цьому виражена гіперацидність корелює з даними всіх тестів для визначення ДАН, а помірна гіперацидність корелює лише з показником тесту Ewing (r= 0,64; p<0,05) – табл. 5.10.

Отже, результати наших досліджень дають змогу встановити, що у формуванні ХП при ЦД II типу важливе місце відіграє порушення рівнів і, відповідно, регуляторних впливів ГГ у сироватці крові, що виникає при гіперглікемії, ІР, а також ЗСН ПЗ. При цьому вираженість ЗСН ПЗ при ХП сприяє більш вираженим ознакам ДТК, що а поєднанні з малябсорбцією та мальдігестією, через порушення рівнів ВАКСК, вітамінного дефіциту, призводить до зміни рівнів вазорегуляторних субстанцій в організмі і є основою щодо формування ЕД у хворих на ЦД II типу. З іншого боку, вираженість ДАН також сприяють прогресуванню порушень мікроциркуляторного русла та опору судин, що через порушення кровопостачання внутрішніх органів посилює вираженість ЗСН ПЗ при мінімально вираженій клінічній симптоматиці ураження ПЗ у пацієнтів із ЦД II типу.

На основі проведених нами досліджень встановлено:

- зниження концентрації ССТ у сироватці крові з максимально вираженими змінами у хворих I групи ($0,789 \pm 0,051$ пг/мл – p<0,01). При цьому виявлено зниження

рівня ХЦК та ГН у сироватці крові також з максимальними відмінностями порівняно з показниками контрольної групи у хворих на ХП та ЦД II типу;

- зміна ГІГ, особливо ССТ у хворих на ХП та ЦД II типу, залежить від показника НbA1c, інсуліну та вираженості інсулінорезистентності і, у свою чергу, впливає на ЗСН ПЗ за даними дихальних тестів та концентрації ФЕ-1 у калі;

- вираженість ДАН у хворих на ХП та ЦД II типу залежить від показника НbA1c у сироватці крові та інсулінорезистентності, а також від зниження рівня вітамінів групи В у сироватці крові;

- у хворих на ХП та ЦД II типу на фоні ДАН виявлено порушення КУФ шлунку, що характеризується переважно вираженим гіперацидним станом (у 29,0 % обстежених I групи);

- встановлено залежність між проявами ДАН у хворих I групи та порушенням швидкісних показників кровотоку по ВБА, що підтверджує його роль у зміні кровопостачання органів черевної порожнини, що, у свою чергу, є одним із факторів щодо прогресування уражень ПЗ при ЦД II типу у хворих на ХП.

Матеріали опубліковані в таких статтях [174]:

1. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij Ye. Barani, Olena M. Odoshevska, & Oksana I. Petrichko (2021) *Peculiarities of determining the gastric acid secretion and diabetic autonomic neuropathy in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes*. *Wiadomosci Lekarskie*. Tom LXXIV, ISSUE 4, 981-985. (SCOPUS)

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202104132.pdf>

РОЗДІЛ 6.

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

Обстеженим хворим на ХП та ЦД II типу або без ЦД II типу поведено комплексне лікування із урахуванням вимог клінічних настанов щодо діагностики та лікування цього контингенту пацієнтів, що включало використання високих доз поліферментного препарату, селективного спазмолітика, а також ІПП, а для корекції ДТК – призначено рифаксимін. Також додатково 1.2 та 2.2 підгрупам пацієнтів призначено комплексний препарат, що включає *Bacillus coagulans* та вітаміни групи В, а також амінокислотний комплекс протягом 1 місяця. Ефективність призначеного лікування в обстежених пацієнтів визначали за допомогою повторної оцінки клінічних симптомів, а також результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Встановлено достовірне зменшення клінічних ознак ураження ПЗ у всіх обстежуваних нами підгрупах пацієнтів – табл.6.1. та 6.2. Скарги на порушення акту дефекації, що мало місце до лікування у 80,0 % хворих I групи та у 78,4 % пацієнтів II групи, достовірно зменшилися у всіх підгрупах пацієнтів після проведеної комплексної терапії з максимально вираженим позитивним ефектом у пацієнтів 1.2 та 2.2 підгруп, а саме їх зниження в 5,7 та 5,4 рази ($p<0,01$), а також в 5,4 та 3,5 рази в обстежених 2.2 та 2.1 підгруп ($p<0,01$) відповідно. Це проявлялося зменшенням частоти випорожнень на фоні прийому високих доз поліферментного препарату, а саме зменшення частоти проносу в 5,4 рази у хворих 1.1 підгрупи ($p<0,01$), тоді як у хворих 1.2 підгрупи наприкінці місячного курсу комплексного лікування взагалі не визначено пронос. У хворих II групи з ХП без ЦД II типу, у яких до лікування на 20,9 разів частіше діагностовано збільшення частоти акту дефекації, пронос зменшився в 2,0 рази у пацієнтів 2.1 підгрупи ($p<0,01$), тоді як у хворих 2.2 підгрупи – у 8,3 разів ($p<0,001$).

Таблиця 6.1

Динаміка клінічних проявів ураження ПЗ в обстежених хворих I групи на фоні проведеного лікування

| Клінічні прояви | Обстежені хворі, % | | |
|---|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| | до лікування I група (n=90) | після лікування | |
| | | 1.1 підгрупа (n=40) | 1.2 підгрупа (n=50) |
| Прояви кишкової диспепсії: | | | |
| Скарги на порушення стільця: | 80,0 % | 20,0 %** | 14,0 %** |
| - проноси | 13,9 % | 2,5 %** | – |
| - закреп, що змінювався проносом | 86,1 %* | 30,0 %**,+ | 18,0 %** |
| Поліфекалія | 43,3 % | 15,0 %** | 10,0 %** |
| Метеоризм | 68,9 %* | 17,5 %**,+ | 4,0 %*** |
| Прояви біліарної диспепсії: | | | |
| Нудота | 61,1 % | 10,0 %*** | – |
| Блювота | 20,0 % | – | – |
| Відрижка гірким | 66,7 % | 15,0 %** | 8,0 %*** |
| Гіркота у роті | 46,7 % | 15,0 %** | 12,0 %** |
| Відчуття «переповнення» після прийому їжі | 75,6 % | 30,0 %**,++ | 4,0 %*** |
| Больовий синдром | 53,3 % | 12,5 %** | 6,0 %*** |

Примітка: показник у хворих до та після лікування в групі достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; у хворих 1.1 та 1.2 підгруп різниця між показником після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

До проведеного лікування у хворих I групи частіше встановлено закрепи, що змінювались проносом порівняно з таким показником II групи, що зменшилось в 2,9

та 4,8 рази у пацієнтів 1.1 та 1.2 підгруп ($p < 0,01$) та 2,2 та 4,0 рази у пацієнтів 2.1 та 2.2 підгруп відповідно ($p < 0,01$). Поліфекалія є частим проявом ЗСН ПЗ при ХП і до проведеного лікування діагностована майже в половини обстежених хворих обох груп. Після проведення комплексного лікування поліфекалія у хворих 1.1 та 1.2 підгруп зменшилася в 2,9 та 4,3 рази ($p < 0,01$), але більш виражене її зменшення встановлено у хворих 2.1 та 2.2 підгруп – у 3,9 та 5,7 рази ($p < 0,01$). Метеоризм після курсового прийому комплексного лікування зменшився в 3,9 ($p < 0,01$) та 17,0 ($p < 0,001$) рази у пацієнтів 1.1 та 1.2 підгруп, також в 3,6 ($p < 0,01$) та 8,7 ($p < 0,001$) рази у пацієнтів 2.1 та 2.2 підгруп. Отже, призначення ферментного препарату з активністю ліпази 25000 ОД Євр.Фарм. є ефективним методом корекції ЗСН ПЗ при ХП, незалежно від наявності чи відсутності супутнього ЦД II типу. При цьому слід зазначити, що 1.2 та 2.2 підгрупі пацієнтів, яким до БЛ призначено амінокислотний комплекс, а також препарат, що включає *Vacillus coagulans* та полівітаміни – є більш ефективним методом для нормалізації проявів порушення акту дефекації у даних пацієнтів.

В підгрупах пацієнтів, які додатково отримували амінокислотний комплекс, після лікування взагалі не діагностовано нудоту та блювоту. Також блювота не встановлена після закінчення комплексного лікування у хворих 1.1 та 2.1 підгруп. Відрижка гірким та гіркота в роті зменшились після лікування в 4,4 ($p < 0,01$) та 8,3 ($p < 0,001$) рази та 3,1 та 3,9 ($p < 0,01$) рази відповідно у пацієнтів 1.1 та 1.2 підгруп. У пацієнтів 2.1 та 2.2 підгруп також встановлено статистично достовірне зниження відрижки гірким та гіркоти у роті в 3,5 та 5,2 ($p < 0,01$) рази у пацієнтів 2.1 підгрупи, а також та 3,5 ($p < 0,01$) та 8,5 ($p < 0,001$) рази в обстежених 2.2 підгрупи. Відчуття переповнення також достовірно зменшилось у обстежених пацієнтів після проведеного лікування, а саме – в 2,5 ($p < 0,01$) та 18,9 ($p < 0,001$) рази у хворих 1.1 та 1.2 підгруп відповідно, а також в 3,7 ($p < 0,01$) та 11,1 ($p < 0,001$) рази у пацієнтів 2.1 та 2.2 підгруп.

Отже, як вказують результати отриманого аналізу, у підгруп пацієнтів, які отримували додатково до комплексного лікування амінокислотний комплекс,

виявлено більш виражене зменшення клінічних симптомів диспепсії, ніж на фоні лише БТ.

Таблиця 6.2

Динаміка клінічних проявів ураження ПЗ в обстежених хворих II групи на фоні проведеного лікування

| Клінічні прояви | Обстежені хворі, % | | |
|---|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| | до лікування II група (n=88) | після лікування | |
| | | 2.1 підгрупа (n=40) | 2.2 підгрупа (n=48) |
| Прояви кишкової диспепсії: | | | |
| Скарги на порушення стільця: | 78,4 % | 22,5 %** | 14,6 %** |
| - проноси | 34,8 %* | 17,5 %*,+ | 4,2 %*** |
| - закріп, що змінювався проносами | 65,2 % | 30,0 %**,+ | 16,6 %** |
| Поліфекалія | 59,1 %* | 15,0 %** | 10,4 %** |
| Метеоризм | 54,5 % | 15,0 %**,+ | 6,3 %*** |
| Прояви біліарної диспепсії: | | | |
| Нудота | 63,6 % | 25,0 %** | — |
| Блювота | 15,6 % | — | — |
| Відрижка гірким | 70,5 % | 20,0 %**,++ | 8,3 %*** |
| Гіркота у роті | 54,5 % | 14,0 %** | 10,4 %** |
| Відчуття «переповнення» після прийому їжі | 46,6 % | 12,5 %** | 4,2 %*** |
| Больовий синдром | 63,6 % | 17,5 %**,++ | 4,2 %*** |

Примітка: показник у хворих до та після лікування у групі достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; різниця між показником у хворих 2.1 та 2.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

На нашу думку, додаткове призначення амінокислотного комплексу, до складу якого входять окрім аргініну, бетаїну, карнітину також іони цитрату, що сприяє покращенню травлення, усуває такі небажані ознаки ЗСН ПЗ, як нудота, відчуття важкості в шлунку, метеоризм. Отже, цей амінокислотний комплекс є ефективним засобом для зменшення вираженості диспептичних проявів у хворих на ХП та ЦД II типу.

Привертає увагу виражена позитивна динаміка при переоцінці частоти та вираженості больового синдрому в цих пацієнтів. Після проведеного комплексного лікування больовий синдром зменшився в 4,3 ($p<0,01$) та 8,9 ($p<0,001$) разів у хворих 1.1 та 1.2 підгруп, а також у 3,6 ($p<0,01$) та 15,1 разів у пацієнтів 2.1 та 2.2 підгруп.

Результати проведених нами досліджень дають змогу стверджувати, що комплексна терапія з використанням високих доз поліферментного препарату у поєднанні з ІПП та міотропним спазмолітиком є ефективним методом для зменшення вираженості больового, диспептичного синдромів (біліарного та кишечного) у хворих на ХП та ЦД II типу або без ЦД II типу. При цьому ефективність лікування щодо зменшення вираженості клінічних симптомів ЗСН ПЗ збільшується при додатковому призначенні амінокислотного комплексу та комбінованого препарату, до складу якого входить *Bacillus coagulans* та вітаміни групи В.

Таблиця 6.3

Динаміка ознак ЗСН ПЗ в обстежених хворих I групи після проведеного комплексного лікування

| Показник | Обстежені хворі | | |
|------------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| | до лікування I групи (n=90) | після лікування | |
| | | 1.1 підгрупа (n=40) | 1.2 підгрупа (n=50) |
| α -амілаза сечі, ОД/л | 364,7 \pm 5,0 | 241,6 \pm 5,4* | 198,7 \pm 4,2** |
| ФЕ-1, мкг/г | 96,8 \pm 5,9 | 128,3 \pm 3,3* | 164,5 \pm 2,3**,+ |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; різниця між показником у хворих 1.1 та 1.2 підгруп після лікування достовірною: + – $p<0,05$.

Проведено повторний аналіз після лікування щодо визначення динаміки лабораторно-інструментальних проявів ЗСН ПЗ в обстежених пацієнтів. До проведеного лікування лише в пацієнтів І групи рівень α -амілази у сечі перевищував референтні показники. Після лікування виявлено статистично достовірне зниження рівня α -амілази сечі із максимально вираженим позитивним ефектом у пацієнтів 1.2 та 2.2 підгруп, а саме зменшення на $166,0 \pm 0,4$ ОД/л та $130,8 \pm 1,4$ ОД/л – $p < 0,01$ відповідно. Результати наведено у табл. 6.3 та 6.4.

Таблиця 6.4

Динаміка ознак ЗСН ПЗ в обстежених хворих ІІ групи після проведеного комплексного лікування

| Показник | Обстежені хворі | | |
|------------------------------|-----------------|---------------------|-------------------------|
| | до лікування | після лікування | |
| | ІІ група (n=88) | 2.1 підгрупа (n=40) | 2.2 підгрупа (n=48) |
| α -амілаза сечі, ОД/л | $308,9 \pm 6,3$ | $223,6 \pm 4,1$ * | $178,1 \pm 7,7^{**}, +$ |
| ФЕ-1, мкг/г | $121,2 \pm 6,1$ | $156,4 \pm 2,8^*$ | $188,6 \pm 2,1^{**}, +$ |

Примітка: показник у хворих до та після лікування в групі достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 2.1 та 2.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$.

Концентрація ФЕ-1 у калі після комплексного лікування з використанням високих доз поліферментного препарату збільшилась у всіх обстежуваних нами пацієнтів. Хоча у хворих 1.1 та 2.1 підгруп діагностовано мінімальне покращення, а саме його збільшення на $31,5 \pm 2,6$ мкг/г та на $35,2 \pm 3,3$ мкг/г відповідно – $p < 0,05$, при максимальному покращенні у хворих 1.2 та 2.2 підгруп – збільшення на $67,7 \pm 3,6$ мкг/г та на $67,4 \pm 4,0$ мкг/г – $p < 0,01$ відповідно.

Хоча встановлено статистично достовірне збільшення рівня ФЕ-1 у калі у всіх обстежених підгрупах пацієнтів із максимально вираженим позитивним ефектом при додатковому прийомі до БЛ амінокислотного комплексу та комбінованого препарату на основі *Bacillus coagulans* та вітамінів групи В, при цьому в жодному випадку не

досягнуто нормалізацію концентрації його в обстежуваних нами пацієнтів з ХП у поєднанні з ЦД II типу чи без ЦД II типу.

Проведена замісна ферментна терапія з використанням високих доз ліпази за результатами дихальних тестів також виявилась більш ефективною в підгрупах пацієнтів, які додатково отримували ще амінокислотний комплекс та препарат, що включає пробіотик та полівітамінний комплекс.

Таблиця 6.5

Динаміка результатів дихальних тестів в обстежених хворих I групи на фоні проведеного комплексного лікування

| Показник | Обстежені хворі | | |
|--|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| | до лікування I група (n=90) | після лікування | |
| | | 1.1 підгрупа (n=40) | 1.2 підгрупа (n=50) |
| ^{13}C-ЗТДТ: | | | |
| Максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв дослідження | 7,1±0,4 % | 8,8±0,9 % | 9,4±0,4 %* |
| Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження (360 хв) | 14,5±0,7 | 17,9±0,4 | 20,7±0,3 %* |
| ^{13}C-АДТ: | | | |
| сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження (360 хв.) | 7,8±0,5 % | 8,4±0,7 % | 9,5±0,3 %* |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 1.1 та 1.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$.

Встановлено достовірне збільшення максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв дослідження (до 9,4±0,4 % 1.2 підгрупи та до 9,6±0,6 % у хворих 2.2 підгрупи), а також сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в кінці 360 хв проведеного дослідження (до 20,7±0,3 % та до 24,6±0,6 %) за показниками C^{13} -ЗТДТ - $p < 0,05$. В 1.1 та 2.1 підгрупах

хворих, які отримували лише БТ, також спостерігали тенденцію до нормалізації показників C^{13} -ЗТДТ – $p > 0,05$ – табл. 6.5 та 6.6.

Таблиця 6.6

Динаміка результатів дихальних тестів в обстежених хворих II групи на фоні проведеного комплексного лікування

| Показник | Обстежені хворі | | |
|---|------------------------------------|------------------------|------------------------|
| | до лікування II група (n=88) | після лікування | |
| | | 2.1 підгрупа (n=40) | 2.2 підгрупа (n=48) |
| ^{13}C-ЗТДТ: | | | |
| Максимальна концентрація $^{13}CO_2$ між 150 і 210 хв дослідження | 7,9±0,6 % | 8,8±0,7 % | 9,6±0,6 %* |
| Сумарна концентрація $^{13}CO_2$ в кінці дослідження (360 хв) | 21,7±0,9% | 22,0±0,8 % | 24,6±0,6 % |
| ^{13}C-АДТ: | | | |
| сумарна концентрація $^{13}CO_2$ в кінці дослідження (360 хв) | 8,3±0,6 % | 9,0±0,5 % | 9,8±0,7 %* |

Примітка: показник у хворих до та після лікування в групі достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 2.1 та 2.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$.

Аналіз отриманих результатів C^{13} -АДТ вказує на ідентичні результати, як і при оцінці даних C^{13} -ЗТДТ, а саме – максимально виражені позитивні зміни сумарної концентрації $^{13}CO_2$ в кінці 360 хв у 1.2 та 2.2 підгрупах обстежених пацієнтів (підвищення до 9,5±0,3 % та до 9,8±0,7 %) - $p < 0,05$).

Слід зазначити, що поряд із покращенням результатів ЗСН ПЗ за даними дихальних тестів, нормалізація функції ПЗ при цьому не виявлена в жодного з пацієнтів указаних груп. Терапія пацієнтів на ХП та ЦД II типу є складною проблемою медичної спільноти і вимагає багатопрофільного втручання з боку різних спеціалістів – гастроентеролога, діабетолога, ендокринолога, дієтолога, лікаря

загальної практики – сімейної медицини, оскільки дотепер відсутні чіткі міжнародні рекомендації щодо тактики лікування та подальшого диспансерного спостереження таких пацієнтів. Лікування високими дозами поліферментного препарату є ефективним методом для корекції ЗСН ПЗ. Поряд із цим, як і доводять результати наших досліджень, лікування таких пацієнтів має бути тривалим для досягнення очікуваного позитивного терапевтичного ефекту.

Оцінено зміни трофологічного стану в обстежених нами пацієнтів після проведеного комплексного лікування – табл. 6.7. Повторний аналіз отриманих антропометричних даних щодо зміни показника ІМТ вказує на перерозподіл хворих за категоріями зміни ІМТ, згідно з класифікацією ВООЗ, що наведено у табл. 6.7, 6.8.

Таблиця 6.7

Розподіл хворих I групи за показником ІМТ на фоні проведеного комплексного лікування

| Показник | Обстежені хворі | | |
|---------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| | до лікування I група (n=90) | після лікування | |
| | | 1.1 підгрупа (n=40) | 1.2 підгрупа (n=50) |
| Дефіцит маси тіла | 2,2 % | – | – |
| Нормальна вага | 25,6 % | 30,0 % | 40,0 %*,+ |
| Надмірна вага | 32,2 % | 35,0 % | 36,0 % |
| Ожиріння I ступеня | 28,9 % | 25,0 % | 24,0 % |
| Ожиріння II ступеня | 11,1 % | 10,0 % | – |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; різниця між показником у хворих 1.1 та 1.2 підгруп після лікування достовірною: + – $p < 0,05$.

Після проведеного комплексного лікування в жодного хворого I групи не діагностовано дефіцит маси тіла, що мало місце до терапії у 2,2 % випадків. Також встановлено у пацієнтів I групи перерозподіл пацієнтів за категоріями ІМТ внаслідок зменшення осіб з ожирінням II ступеня в 1.1 підгрупі, а також переходом усіх хворих 1.2 підгрупи з ожирінням II ст. до пацієнтів з ожирінням I ст. Ці зміни сприяли

збільшенню кількості хворих з надмірною вагою в обох підгрупах після лікування, а також статистично достовірному збільшенню осіб з нормальною вагою тіла, а саме – у хворих 1.2 підгрупи діагностовано статистично достовірне збільшення кількості хворих з нормальною вагою тіла (на 14,4 % – $p < 0,05$).

Таблиця 6.8

Розподіл хворих II групи за показником ІМТ на фоні проведеного комплексного лікування

| Показник | Обстежені хворі | | |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| | до лікування II група (n=88) | після лікування | |
| | | 2.1 підгрупа (n=40) | 2.2 підгрупа (n=48) |
| Виражений дефіцит маси тіла | 5,7 % | – | – |
| Дефіцит маси тіла | 19,3 % | 20,0 % | 18,8 % |
| Нормальна вага | 40,9 % | 47,5 % | 58,3 %*,+ |
| Надмірна вага | 22,7 % | 25,0 % | 22,9 % |
| Ожиріння I ступені | 11,4 % | 7,5 % | – |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; різниця між показником у хворих 2.1 та 2.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$.

В обстежених хворих II групи встановлено також перерозподіл після лікування хворих залежно від динаміки показника ІМТ. Проведена комплексна терапія з використанням високих доз поліферментного препарату у хворих II групи з ХП сприяла нормалізації трофологічного статусу у хворих з вираженим дефіцитом тіла, що проявлялось повною відсутністю осіб за показниками ІМТ, що відповідало б вираженому дефіциту маси тіла. Також встановлено незначне збільшення кількості пацієнтів з дефіцитом маси тіла (на 0,7 % та 1,2 % у хворих 2.1 та 2.2 підгруп відповідно). Виявлено зменшення кількості пацієнтів з ожирінням I ст. на 3,9 % серед хворих 2.1 підгрупи та повний перехід осіб 2.2 за даними ІМТ з категорії ожиріння I ст. до осіб з надмірною вагою тіла. Ці зміни супроводжувалися збільшенням кількості

хворих з нормальною вагою тіла в 2.1 підгрупі на 6,6 % та на 17,4 % серед хворих 2.2 підгрупи – $p < 0,05$. Отже, нормалізації показників ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД II типу або без ЦД II типу сприяє покращенню трофологічного статусу в цих пацієнтів.

Оцінено зміни компонентного складу тіла за результатами БІМ після проведеного лікування в обстежених нами пацієнтів – табл. 6.9 та 6.10.

Таблиця 6.9

Динаміка результатів біоімпедансного дослідження в обстежених I групи на фоні комплексної терапії

| Показник | Обстежені хворі | | | | | |
|--------------------------|--------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|-------------------|
| | до лікування | | після лікування | | | |
| | I група (n=90) | | 1.1 підгрупа (n=40) | | 1.2 підгрупа (n=50) | |
| | Чоловіки (n=52) | Жінки (n=38) | Чоловіки (n=22) | Жінки (n=18) | Чоловіки (n=30) | Жінки (n=20) |
| Жиров а маса (%) | 42,23±2,54 | 39,12±1,35 | 42,15±1,77 | 39,07±0,95 | 38,71±1,50 *,+ | 35,77±0,83 *,+ |
| М'язев а маса (кг) | 32,71±2,08 | 26,60±3,78 | 33,02±1,45 | 27,02±1,88 | 34,92±1,45 | 28,96±2,15 |
| Вміст рідини (%) | 56,11±1,09 | 59,42±1,23 | 55,12±1,18 | 57,87±1,45 | 53,15±1,07 | 54,67±1,30 * |
| Кістко ва маса (%) | 8,14±0,55 | 7,89±0,21 | 8,22±0,51 | 7,92±0,56 | 8,89±0,42 | 8,24±0,25 |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; різниця між показником у хворих 1.1 та 1.2 підгруп після лікування достовірною: + – $p < 0,05$.

Результат повторного БІМ після проведеного лікування вказує на зменшення жирової маси у хворих 1.1 та 1.2 підгруп, поряд із цим статистично достовірні зміни встановлено лише серед хворих 1.2 підгрупи, а саме – зменшення до 38,71±1,50 % у

чоловіків та до $35,77 \pm 0,83$ % у жінок. Свідченням покращення ЗСН ПЗ в обстежених нами хворих є збільшення м'язової маси, але слід зазначити, що статистично достовірного покращення в зростанні м'язової маси після лікування нами не виявлено. Поряд із цим, у жінок 1.2 підгрупи діагностовано достовірне зменшення рідинного компонента під час БІМ (до $54,67 \pm 1,30$ % – $p < 0,05$). Показники БІМ щодо характеристики кісткової маси у хворих до та після лікування фактично не міняли, окрім жінок 1.2 підгрупи, у яких виявлено збільшення кісткової маси з $7,89 \pm 0,21$ % до $8,24 \pm 0,25$ % - $p > 0,05$.

Таблиця 6.10

Динаміка результатів біоімпедансного дослідження в обстежених II групи на фоні комплексної терапії

| Показник | Обстежені хворі | | | | | |
|--------------------------|--------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|-------------------------|
| | до лікування | | після лікування | | | |
| | II група (n=88) | | 2.1 підгрупа (n=40) | | 2.2 підгрупа (n=48) | |
| | Чоловіки (n=54) | Жінки (n=34) | Чоловіки (n=24) | Жінки (n=16) | Чоловіки (n=30) | Жінки (n=18) |
| Жиров а маса (%) | $21,04 \pm 2,16$ | $27,92 \pm 2,33$ | $21,87 \pm 1,45$ | $28,03 \pm 0,77$ | $23,56 \pm 1,44$ | $29,06 \pm 0,50$ |
| М'язев а маса (кг) | $34,11 \pm 0,79$ | $27,21 \pm 0,77$ | $34,87 \pm 0,99$ | $27,78 \pm 0,75$ | $36,74 \pm 1,26$ | $30,01 \pm 1,07$ *,+ |
| Вміст рідини (%) | $49,28 \pm 1,08$ | $49,12 \pm 1,97$ | $49,06 \pm 1,14$ | $49,55 \pm 1,75$ | $48,45 \pm 1,16$ | $49,38 \pm 1,42$ |
| Кістко ва маса (%) | $10,07 \pm 0,59$ | $9,08 \pm 0,44$ | $10,05 \pm 0,26$ | $9,06 \pm 0,78$ | $10,12 \pm 0,16$ | $9,23 \pm 0,71$ |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; різниця між показником у хворих 2.1 та 2.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$.

У хворих II, так само, як і серед пацієнтів I групи, після проведеного лікування діагностовано незначне збільшення м'язової маси, що статистично достовірно відрізнялось від показника до та після лікування лише у пацієнтів 2.2 підгрупи (до $30,01 \pm 1,07$ % – $p < 0,05$). Вміст рідини та кісткової маси у хворих II групи до та після лікування фактично не мінявся.

Отже, доказом покращення ЗСН ПЗ у хворих на ХП у поєднанні з ЦД II типу чи без ЦД II типу є нормалізація або тенденція до нормалізації трофологічного статусу внаслідок зменшення вираженості малдігестії та малабсорбції у цих пацієнтів. На покращення трофологічного статусу вказують отримані наші результати в обстежених хворих, а саме – збільшення м'язового компоненту тіла. Ймовірно, окрім зменшення вираженості ЗСН ПЗ на фоні поліферментної терапії, позитивний вплив щодо збільшення м'язової маси та зменшення жирової маси в організмі можна пояснити і додатковим прийомом хворими 1.2 та 2.2 підгруп амінокислотного комплексу, що містить L-карнітин – вітаміноподібна речовина, що покращує метаболічні процеси в організмі, а також сприяє збільшенню м'язової маси в обстежених хворих після лікування.

Після проведеного лікування повторна оцінка мікробного складу фекалій вказує на виражену позитивну динаміку в кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки переважно в підгрупах пацієнтів, які додатково до БЛ отримували комплексний препарат, що містить *Bacillus coagulans* та полівітаміни. У хворих 1.1 та 2.1 підгруп діагностовано лише незначне збільшення кількості *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, що супроводжувалось зменшенням кількості патогенних стафілококів, кластридій, *Citrobacter*, *Proteus* та грибів роду *Candida*.

Охарактеризовано повторний перерозподіл хворих за ступенями важкості ДТК після проведеного лікування – рис. 6.1 та 6.2. При аналізі вираженості ДТК привертає увагу низький відсоток хворих 1.2 підгрупи з ДТК III ст. (всього 4,0 % обстежених), тоді як у 1.1 підгрупі ДТК діагностовано у 27,5 % хворих після лікування – $p < 0,01$. ДТК II ст. після комплексного лікування виявлено лише у 16,0 % хворих 1.2 підгрупи ($p < 0,01$), тоді як серед хворих 1.1 підгрупи цей показник складав 40,0 %. Після лікування ДТК був відсутній у 28,0 % хворих 1.2 підгрупи і тільки у 12,5 %

обстежених 1.1 підгрупи ($p < 0,05$). Після лікування у пацієнтів 1.2 підгрупи найчастіше встановлено ДТК I ст. (у 52,0 % обстежених – $p < 0,01$), а серед хворих 1.1 підгрупи найчастіше після комплексного лікування діагностовано ДТК II ст. (у 40,0 % відповідно).

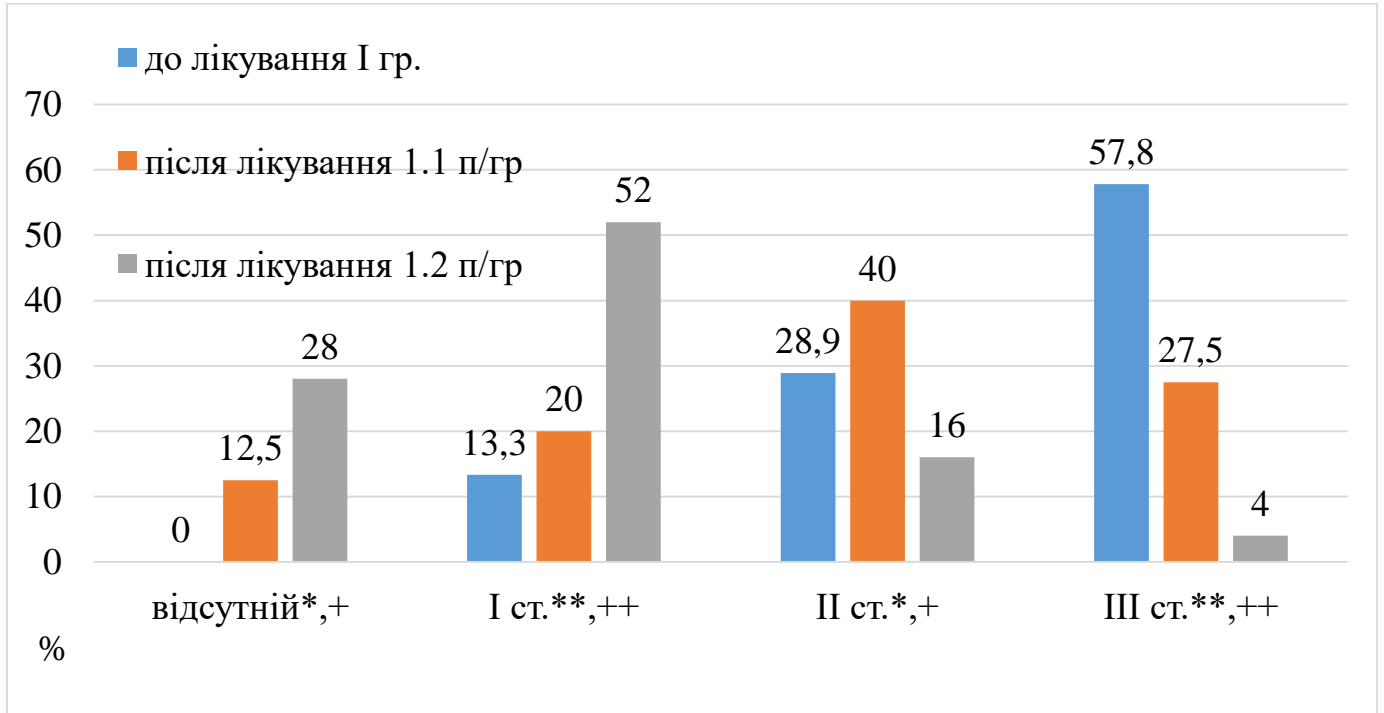


Рис. 6.1. Динаміка вираженості ДТК в обстежених хворих I групи на фоні комплексного лікування

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 1.1 та 1.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Аналіз даних пацієнтів II групи щодо зміни вираженості ДТК після лікування також вказує на максимально виражений позитивний ефект у пацієнтів, які додатково до комплексного лікування отримували препарат на основі пробіотика та полівітамінів. При цьому у хворих 2.2 підгрупи після лікування найчастіше діагностовано ДТК I ст. (у 45,8 % пацієнтів – $p < 0,01$), а також відсутність дисбіотичних явищ (у 41,7 % випадків – $p < 0,01$). Після комплексного лікування у хворих 2.2 підгрупи не виявлено ДТК III ст., а ДТК II ст. встановлено лише у 12,5 % випадків – $p < 0,05$. Натомість серед хворих 1.1, які отримали лише рифаксимін з метою нормалізації мікробного складу товстої кишки, після місячного курсу

комплексного лікування ДТК III ст. виявлено у 10,0 %, а ДТК II ст. встановлено у 32,5 % пацієнтів – $p < 0,05$. Відсутність дисбіозу товстої кишки у хворих цієї підгрупи виявлено лише у 20,0 % ($p < 0,05$) хворих, а ДТК I ст. – у 37,5 % випадків ($p < 0,01$).

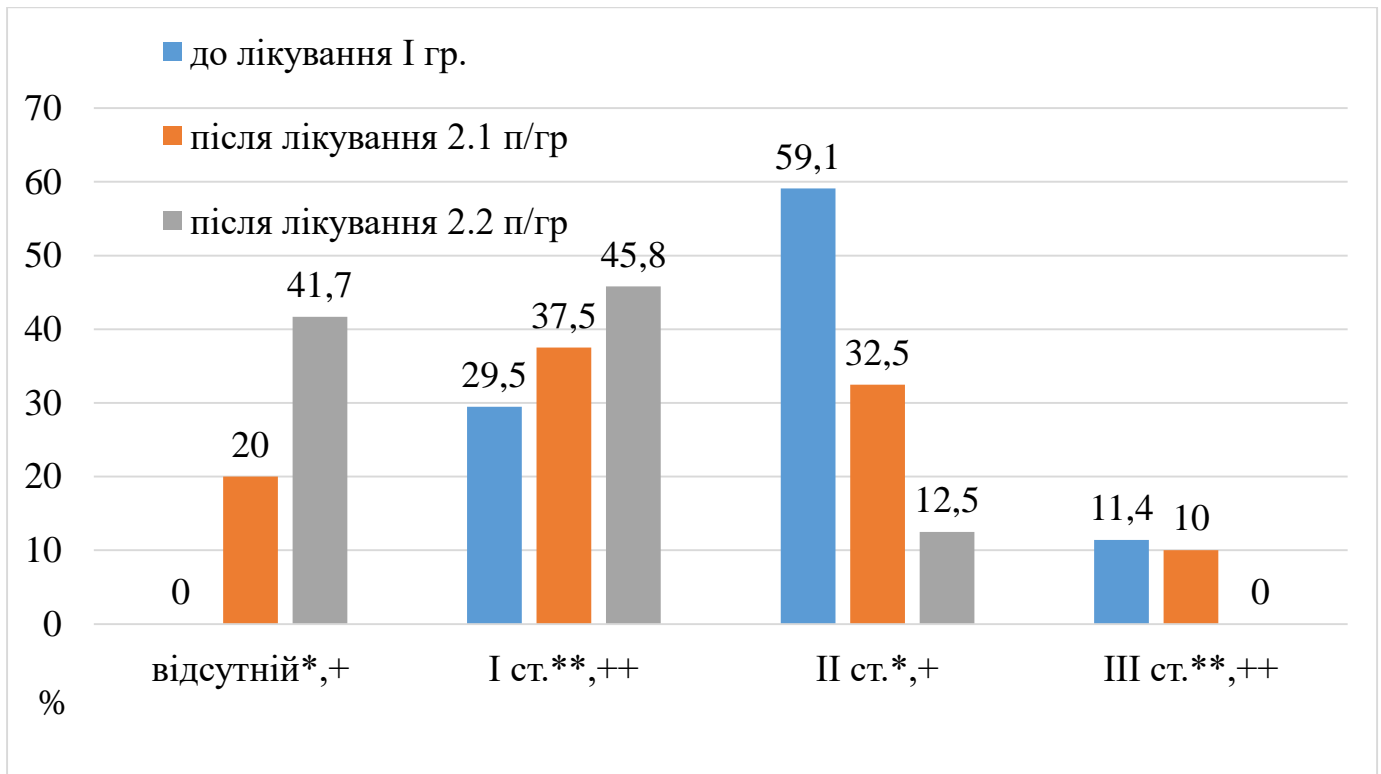


Рис. 6.2. Динаміка вираженості ДТК в обстежених хворих II групи на фоні комплексного лікування

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 2.1 та 2.2 підгруп після лікування достовірною: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Отже, отримані нами результати досліджень вказують на необхідність включення пробіотичних препаратів до комплексного лікування хворих на ХП та ЦД II типу. Призначення лише рифаксиміну для лікування ДТК не є достатнім для досягнення клінічного ефекту та відновлення мікробного складу товстої кишки в таких пацієнтів. Включення пробіотичних засобів до комплексного лікування хворих на ХП та ЦД II типу є необхідним елементом успішної терапії у цих пацієнтів.

Зміни в кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки в обстежених нами хворих супроводжувались також змінами резервів ВАКСК після проведеного комплексного лікування. При цьому слід зауважити, що в 1.1 та 2.1 підгрупах

пацієнтів фактично після лікування нами не встановлено суттєві зміни в рівнях амінокислотного забезпечення організму – табл. 6.11 та 6.12.

Таблиця 6.11

Рівні ВАКСК в обстежених хворих I групи після проведеного лікування

| Амінокислоти, нмоль/мл | Обстежені хворі | | |
|---------------------------|--------------------------------|---------------------|------------------|
| | до лікування I група (n=90) | після лікування | |
| | | 1.1 підгрупа (n=40) | 1.2 група (n=50) |
| Цистеїн | 267,33±4,15 | 254,12±3,26 | 220,17±4,55*,+ |
| Орнітин | 188,54±5,12 | 186,69±5,30 | 211,00±4,78*,+ |
| Лізин | 302,23±4,46 | 298,11±4,67 | 274,16±5,03* |
| Гістидін | 84,07±1,03 | 85,66±0,89 | 86,03±2,41 |
| Аргінін | 56,85±2,47 | 59,12±2,67 | 82,39±1,74**,+ |
| Аспарагін | 4,06±0,33 | 4,11±0,40 | 7,03±0,28**,+ |
| Серин | 112,67±3,14 | 114,16±2,06 | 117,17±2,55 |
| Гліцин | 278,00±4,26 | 280,05±2,33 | 276,19±2,41 |
| Глутамін | 501,03±3,15 | 504,16±3,50 | 507,00±4,12 |
| Треонін | 140,03±3,67 | 146,78±2,15 | 162,17±2,88* |
| Аланін | 377,14±4,52 | 382,16±3,70 | 400,07±4,15* |
| Пролін | 187,77±3,03 | 182,00±2,47 | 153,63±2,18* |
| Тирозин | 41,23±1,15 | 44,08±0,87 | 56,12±1,22* |
| Триптофан | 24,11±1,08 | 25,17±1,12 | 40,07±0,86**,++ |
| Метіонін | 52,51±1,07 | 50,70±1,45 | 30,78±1,22**,++ |
| Валін | 162,09±5,25 | 165,06±4,18 | 188,79±3,04* |
| Фенілаланін | 47,16±1,17 | 46,13±1,06 | 67,67±2,04* |
| Лейцин | 167,78±2,07 | 166,08±3,45 | 144,25±2,17* |
| Ізолейцин | 147,11±4,51 | 148,00±3,59 | 130,10±2,05 |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 1.1 та 1.2 підгруп після лікування достовірною: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Після проведеного лікування виявлено статистично достовірне зниження концентрації цистеїну у сироватці крові – в 1,2 рази у хворих 1.2 підгрупи та в 1,1 раз у пацієнтів 2.2 підгрупи – $p < 0,05$; рівня лізину у сироватці крові – в 1,1 раз у хворих 1.2 підгрупи – $p < 0,05$.

Таблиця 6.12

Рівні ВАКСК в обстежених хворих II групи після проведеного лікування

| Амінокислоти, нмоль/мл | Обстежені хворі | | |
|---------------------------|---------------------------------|---------------------|-------------------|
| | до лікування II група (n=88) | після лікування | |
| | | 2.1 підгрупа (n=40) | 2.2 група (n=48) |
| Цистеїн | 192,35±3,28 | 190,21±2,11 | 176,12±4,07*,+,^^ |
| Орнітин | 274,05±4,21 | 270,11±3,15 | 244,45±3,18*,+,^ |
| Лізин | 266,13±3,27 | 262,18±2,78 | 276,45±3,03 |
| Гістидін | 87,88±0,77 | 87,15±0,40 | 88,29±1,23 |
| Аргінін | 82,11±2,04 | 81,08±1,16 | 94,17±0,44*,^ |
| Аспарагін | 4,96±0,41+ | 5,07±0,60 | 7,89±0,50**,++, |
| Серин | 107,08±5,66 | 105,10±4,07 | 117,67±2,34 |
| Гліцин | 276,03±4,12 | 274,19±2,88 | 277,21±2,26 |
| Глутамін | 526,21±4,44 | 524,15±2,22 | 517,01±2,26 |
| Треонін | 143,66±4,80 | 148,99±2,67 | 166,78±2,34 |
| Аланін | 387,21±7,01 | 390,11±5,00 | 412,11±2,17* |
| Пролін | 202,11±4,07 | 203,16±2,89 | 188,18±2,15 |
| Тирозин | 40,08±0,77 | 41,89±0,45 | 64,25±1,06*,+ |
| Триптофан | 27,12±1,12 | 28,86±0,55 | 52,17±0,77**,++,^ |
| Метіонін | 27,16±1,22 | 36,89±0,67* | 26,66±0,32+ |
| Валін | 201,03±4,15 | 200,55±2,40 | 217,03±1,40^ |
| Фенілаланін | 68,16±1,15 | 67,09±1,50 | 80,05±2,50+,^ |
| Лейцин | 101,04±3,11 | 101,55±2,40 | 123,14±3,22*,+,^ |
| Ізолейцин | 197,35±3,19 | 195,44±2,18 | 123,17±2,04*,+ |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 2.1 та 2.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 1.2 та 2.2 підгруп після лікування достовірна: ^ – $p < 0,05$.

Показник лейцину достовірно підвищився наприкінці курсу комплексної терапії у хворих 1.2 підгрупи (до $144,25 \pm 2,17$ нмоль/мл – $p < 0,05$), тоді як у хворих 2.2 підгрупи діагностовано достовірне його підвищення до $123,14 \pm 3,22$ нмоль/мл – $p < 0,05$. Рівень метіоніну у сироватці крові достовірно зменшився на $21,78 \pm 0,15$ нмоль/мл у хворих 1.2 підгрупи – $p < 0,01$ та залишився на стабільному рівні у хворих 2.2 підгрупи (до лікування цей показник становив $27,16 \pm 1,22$ нмоль/мл, а після лікування $26,66 \pm 0,32$ нмоль/мл), тоді як у хворих 2.1 підгрупи, навпаки, виявлено збільшення рівня метіоніну у сироватці крові після лікування (до $36,89 \pm 0,67$ нмоль/мл – $p < 0,05$). Позитивні динаміки в показниках метіоніну у хворих 1.2 та 2.2 підгруп після проведеного лікування можна пояснити також додатковим прийомом хворими цих підгруп амінокислотного комплексу, що містить зокрема й бетаїн (похідне амінокислоти гліцину), що бере участь в обміні амінокислот, у тому числі і метіоніну, що необхідно для підтримання нормального рівня гомоцистеїну в організмі. Рівень проліну статистично достовірно знизився після лікування у хворих 1.2 підгрупи (з $187,77 \pm 3,03$ нмоль/мл до $153,63 \pm 2,18$ нмоль/мл – $p < 0,05$) і всього на $13,93 \pm 0,93$ нмоль/мл у обстежених 2.2 підгрупи – $p > 0,05$. Високі рівні проліну у хворих II групи можна пояснити фіброзуванням тканин ПЗ, доказом чого є зменшені розміри органу при УЗД органів черевної порожнини.

Встановлено статистично достовірне збільшення аргініну у сироватці крові – до $82,39 \pm 1,74$ нмоль/мл у хворих 1.2 підгрупи – $p < 0,01$ та до $94,17 \pm 0,44$ нмоль/мл у хворих 2.2 підгрупи – $p < 0,05$, що також можна пояснити додатковим призначенням до складу БТ хворим на ХП та ЦД II типу або без ЦД II типу амінокислотного комплексу, до складу якого входить і аргінін. Аргінін – умовно незамінна амінокислота, що бере участь у біосинтезі основних субстратів, зокрема й амінокислот в організмі. Подальший аналіз також вказує на достовірне збільшення

рівня аспарагіну у сироватці крові після проведеного лікування – в 1,7 разів у хворих 1.2 підгрупи та в 1,6 разів у пацієнтів 2.2 підгрупи ($p < 0,01$).

Максимальний позитивний ефект отримано в рівні триптофану у сироватці крові, – а саме його підвищення в 1,9 рази у хворих 2.2 підгрупи, а також його збільшення в 1,7 разів у пацієнтів 1.2 підгрупи – $p < 0,05$. При цьому слід зазначити, що між показниками триптофану після лікування у хворих 1.2 та 2.2 підгрупи також отримано статистично достовірну різницю. Достовірні зміни щодо отриманих даних між 1.2 та 2.2 підгрупами після курсу комплексного лікування встановлено і в рівнях лейцину, фенілаланіну, валіну, аргініну, орнітину – $p < 0,05$, а також цистеїну – $p < 0,01$.

Отже, результати наших досліджень вказують на доцільність включення до БЛ хворим на ХП амінокислотного комплексу, що містить аргінін, бетаїн, L-карнітин та іони цитрату, що сприяє більш вираженій позитивній динаміці клінічних ознак ХП незалежно від його поєднання з ЦД II типу. Окрім цього, призначення вказаного амінокислотного комплексу є ефективним засобом для корекції амінокислотного дисбалансу у сироватці крові у хворих на хронічний панкреатит. Також слід зазначити, що виражені зміни показників ВАКСК отримано не тільки у хворих на ХП без ЦД II типу, а й у хворих на ХП та ЦД II типу, що дає підставу стверджувати щодо ефективності його також і у пацієнтів з метаболічними порушеннями, такими як IP та ЦД II типу. При цьому своєчасне проведення курсової терапії з цим амінокислотним комплексом хворим на ХП може лежати в основі формування ускладнень з боку інших органів і систем, в тому числі і прогресування уражень метаболічного характеру.

Повторне визначення показників вуглеводного обміну вказує на позитивну їх динаміку у хворих I групи – табл. 6.16. Виявлено достовірне зменшення рівня глюкози натщесерце, HbA1c, інсуліну в обох підгрупах обстежених пацієнтів, поряд з цим більш виражена позитивна динаміка встановлена у хворих 1.2 підгрупи. У хворих I групи, які в складі комплексного лікування отримували амінокислотний комплекс та препарат, що включає *Bacillus coagulans* та вітаміни групи B (1.2 підгрупа), виявлено статистично достовірне зменшення рівня глюкози у сироватці крові (на $2,79 \pm 0,01$ ммоль/л – $p < 0,01$ і лише на $2,01 \pm 0,07$ ммоль/л – $p < 0,05$ у пацієнтів 1.1 підгрупи),

зменшення показника HbA1c (на $1,64 \pm 0,01$ % – $p < 0,01$ і лише на $0,84 \pm 0,04$ % – $p < 0,05$ у пацієнтів 1.1 підгрупи), рівня інсуліну (на $7,19 \pm 0,71$ Од/л – $p < 0,01$ і лише на $1,40 \pm 0,25$ Од/л – $p < 0,05$ у пацієнтів 1.1 підгрупи). Ці зміни супроводжувались вираженим позитивним ефектом щодо зниження НОМА-IR у хворих 1.2 підгрупи, а саме – в 1,3 рази ($p < 0,01$) – табл 6.13.

Таблиця 6.13

Динаміка показників вуглеводного обміну в обстежених хворих I групи на фоні проведеного комплексного лікування

| Показник | Обстежені хворі | | |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------|
| | до лікування I група (n=90) | після лікування | |
| | | 1.1 підгрупа (n=40) | 1.2 підгрупа (n=50) |
| Глюкоза в крові натще, ммоль/л | $9,46 \pm 0,19$ | $7,45 \pm 0,12^*$ | $6,67 \pm 0,18^{**,+}$ |
| HbA1c, % | $8,62 \pm 0,21$ | $7,78 \pm 0,17^*$ | $6,98 \pm 0,22^{**,+}$ |
| Інсулін, Од/л | $18,85 \pm 2,44$ | $17,45 \pm 2,09^*$ | $11,66 \pm 1,73^{**},++$ |
| C-пептид, нг/мл | $12,11 \pm 1,96$ | $11,39 \pm 1,07$ | $8,67 \pm 0,45^*$ |
| НОМА-IR | $6,15 \pm 0,86$ | $5,98 \pm 0,83$ | $4,56 \pm 0,26^{**,+}$ |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 1.1 та 1.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

У обстежених пацієнтів II групи (ХП без ЦД II типу) до проведеного комплексного лікування на фоні нормальних показників глюкози в крові натще та HbA1c виявлено гіперінсулінемію та ІР. Позитивна терапія із використання амінокислотного комплексу позитивно вплинула на вираженість ІР та показника інсуліну у сироватці крові (табл. 6.17). Установлено статистично достовірне зменшення рівня інсуліну (до $12,05 \pm 0,33$ Од/л – $p < 0,05$), а також НОМА-IR (до $1,99 \pm 0,37$ – $p < 0,05$). Отже, призначення препарату, до складу якого входить аргінін, бетаїн, L-карнітин та іони цитрату є обґрунтованим для пацієнтів з ЦД II типу та ХП,

а також для пацієнтів з ХП з прихованою формою ІР, що може лежати в основі прогресування порушень вуглеводного обміну та виникнення ЦД II типу – табл 6.14.

Таблиця 6.14

Динаміка показників вуглеводного обміну в обстежених хворих II групи на фоні проведеного комплексного лікування

| Показник | Обстежені хворі | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| | до лікування II група (n=88) | після лікування | |
| | | 2.1 підгрупа (n=40) | 2.2 підгрупа (n=48) |
| Глюкоза в крові натще, ммоль/л | 5,23±0,14 | 5,44±0,12 | 5,07±0,11 |
| НbA1c, % | 5,07±0,09 | 5,13±0,07 | 4,98±0,14 |
| Інсулін, Од/л | 17,52±0,74 | 17,08±0,34 | 12,05±0,33*,+ |
| С-пептид, нг/мл | 8,16±0,77 | 8,23±0,56 | 7,78±0,64 |
| НОМА-IR | 2,74±0,35 | 2,69±0,33 | 1,99±0,37* |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; різниця між показником у хворих 2.1 та 2.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$.

Встановлена сильна кореляційна залежність між покращенням результатів дихальних тестів, що вказує на зменшення вираженості ЗСН ПЗ та рівнем інсуліну і НbA1c у сироватці крові у хворих на ЦД II типу та ХП. Рівень інсуліну у пацієнтів 1.2 підгрупи після лікування корелював з показниками ^{13}C -АДТ та ^{13}C -ЗТДТ ($r = 0,86$; $p < 0,01$; $r = 0,80$; $p < 0,01$). Також встановлена кореляційна залежність між зазначеними дихальними тестами та рівнем НbA1c після проведеного комплексного лікування, при цьому $r = 0,82$; $p < 0,01$ для ^{13}C -АДТ та $r = 0,76$; $p < 0,01$ для ^{13}C -ЗТДТ. Отже, встановлено взаємний позитивний вплив на дві різні функції ПЗ на фоні проведеного комплексного лікування. У пацієнтів з ХП (без ЦД II типу) після лікування залежність встановлено лише за показниками дихальних тестів та рівнем інсуліну ($r = 0,72$; $p < 0,05$ для ^{13}C -АДТ та $r = 0,76$; $p < 0,01$ для ^{13}C -ЗТДТ).

Повторне дослідження рівнів вітамінів групи та 25(OH)D після комплексного лікування в обстежених хворих вказує на максимально виражену позитивну динаміку у показниках пацієнтів, які додатково отримували до БЛ амінокислотний комплекс та препарат на основі пробіотики і полівітамінів – табл. 6.15 та 6.16.

Таблиця 6.15

Динаміка показників вітамінів групи В та 25(OH)D в обстежених хворих І групи на фоні проведеного лікування

| Показник | Обстежені хворі | | |
|--------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| | до лікування І група (n=90) | після лікування | |
| | | 1.1 підгрупа (n=40) | 1.2 підгрупа (n=50) |
| Вітамін В1, мкг/л | 37,9±1,7 | 41,8±1,2 | 51,1±1,4**,+ |
| Вітамін В6, мкг/л | 6,8±0,5 | 8,2±0,6 | 15,7±0,7**,+ |
| Вітамін В9, нг/мл | 3,1±0,4 | 4,1±0,7 | 11,6±0,8**,++ |
| Вітамін В12, пг/мл | 161,7±5,3 | 190,5±4,1 | 323,3±7,7**,++ |
| 25(OH)D, нг/мл | 17,7±1,2 | 21,2±0,8 | 29,9±1,0* |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 1.1 та 1.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Як і при аналізі попередніх результатів (рівнів ВАКСК, динаміки ліпідного обміну), у хворих 1.1 та 2.1 підгруп виявлено лише незначні статистично не достовірні покращення в показниках вітамінного забезпечення організму. Натомість у підгруп пацієнтів, які отримували препарат, до складу якого входить *Vacillus coagulans* та вітаміни В9 та В12, а також амінокислотний комплекс, встановлено достовірне збільшення концентрації досліджуваних нами вітамінів групи В у сироватці крові. У хворих 1.2 підгрупи рівень вітаміну В1 збільшився у крові на $13,2 \pm 0,3$ мкг/л ($p < 0,01$), у пацієнтів 2.2 підгрупи – на $10,7 \pm 0,6$ мкг/л ($p < 0,05$). Виявлено статистично достовірне підвищення концентрації вітаміну В6 у сироватці крові з максимально вираженим позитивним ефектом у пацієнтів 2.2 підгрупи – його

збільшення на $10,7 \pm 0,2$ мкг/л ($p < 0,01$), а також на $8,9 \pm 0,1$ мкг/л ($p < 0,01$) у пацієнтів 1.2 підгрупи.

Таблиця 6.16

Динаміка показників вітамінів групи В та 25(ОН)D в обстежених хворих II групи на фоні проведеного лікування

| Показник | Обстежені хворі | | |
|--------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------------|
| | до лікування II група (n=88) | після лікування | |
| | | 2.1 підгрупа (n=40) | 2.2 підгрупа (n=48) |
| Вітамін В1, мкг/л | $51,9 \pm 2,2$ | $54,4 \pm 1,8$ | $69,3 \pm 1,2^*, +$ |
| Вітамін В6, мкг/л | $12,8 \pm 2,6$ | $13,6 \pm 1,1$ | $23,5 \pm 0,9^{**}, ++$ |
| Вітамін В9, нг/мл | $7,7 \pm 0,4$ | $7,6 \pm 0,9$ | $16,4 \pm 0,6^{**}, +$ |
| Вітамін В12, пг/мл | $191,2 \pm 7,9$ | $201,1 \pm 5,5$ | $401,3 \pm 6,9^{**}, ++$ |
| 25(ОН)D, нг/мл | $26,2 \pm 0,8$ | $27,7 \pm 0,4$ | $30,3 \pm 0,5$ |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 2.1 та 2.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Максимальне збільшення рівня вітаміну В9 після проведеного курсу лікування встановлено в 2.2 підгрупі пацієнтів (на $8,7 \pm 0,2$ нг/л ($p < 0,01$)), хоча у пацієнтів 1.2 майже на стільки ж підвищився показник вітаміну В9 (на $8,5 \pm 0,4$ нг/л ($p < 0,01$)). У хворих 1.2 підгрупи рівень вітаміну В12 збільшився на $161,6 \pm 2,2$ пг/л ($p < 0,01$) та на $210,1 \pm 1,0$ пг/л ($p < 0,01$) у пацієнтів 2.2 підгрупи. Діагностовано також достовірне збільшення рівня 25(ОН)D, а саме - до $29,9 \pm 1,0$ нг/мл переважно у хворих 1.2 підгрупи ($p < 0,05$). Отже, недостатність вітамінів групи В у хворих на ХП та ЦД II типу добре корегується препаратом, що містить *Bacillus coagulans* та вітаміни В9 та В12, а також амінокислотним комплексом. Результати наших досліджень дають змогу рекомендувати таку комбінацію для корекції вітамінної недостатності, дисбіотичних змін у пацієнтів з ХП та ЦД II типу.

Комплексна терапія позитивно вплинула і на показники біологічно активних речовин, що регулюють тонус судинної стінки. При цьому виявлено статистично достовірне зменшення рівня гомоцистеїну у сироватці крові переважно в групах пацієнтів, що додатково до БЛ отримували амінокислотний комплекс та препарат на основі пробіотики та полівітамінів – табл. 6.17.

Таблиця 6.17

Динаміка показників гомоцистеїну та ЕнТ-1 у сироватці крові на фоні проведеного лікування в обстежених пацієнтів

| Обстежені хворі | Показники антропометричного дослідження | |
|------------------------------|---|-----------------|
| | ГЦ, мкмоль/л | ЕнТ-1, фмоль/мл |
| до лікування I група (n=90) | 33,6±0,5 | 1,25±0,09 |
| після лікування: | | |
| 1.1 підгрупа (n=40) | 30,7±0,6 | 1,13±0,07 |
| 1.2 підгрупа (n=50) | 19,4±0,8*,+ | 0,78±0,15*,+ |
| до лікування II група (n=88) | 21,7±0,8 | 0,83±0,05 |
| після лікування: | | |
| 2.1 підгрупа (n=40) | 20,8±0,5 | 0,79±0,11 |
| 2.2 підгрупа (n=48) | 11,4±0,6*,+ | 0,44±0,07**,+ |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 1.1 та 1.2 підгруп, а також 2.1 та 2.2 підгруп після лікування достовірною: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 1.2 та 2.2 підгруп після лікування достовірною: ^ – $p < 0,05$.

У хворих 1.1 та 2.1 підгруп діагностовано лише незначні зміни в показниках ГН та ЕнТ-1 у сироватці крові. Натомість установлено статистично достовірне зниження рівня гомоцистеїну у сироватці крові в 1,9 рази ($p < 0,01$) у пацієнтів 2.2 підгрупи та в 1,7 рази у хворих 1.2 підгрупи ($p < 0,05$). Рівень ЕнТ-1 у сироватці крові також статистично достовірно, більш виражено знизився після проведеного лікування у пацієнтів 2.2 підгрупи – в 1,9 рази ($p < 0,01$), тоді як у хворих 1.2 підгрупи – лише в 1,6 разів ($p < 0,05$).

Отже, призначення запропонованого нами комплексного лікування, що включає амінокислотний комплекс та препарат *Bacillus coagulans* та полівітамінів на фоні високих доз ферментних препаратів, також є ефективним методом для корекції показників ЕД. При цьому позитивний ефект більш виражений у пацієнтів з ХП без ЦД II типу, хоча у хворих з ХП у поєднанні з ЦД II типу також встановлено виражену позитивну динаміку в показниках вазоактивних речовин. Нормалізація рівнів вітамінів групи В сприяє зниженню концентрації ГЦ у сироватці крові в обстежених нами пацієнтів. Отже, виявлені зміни вказують на можливість ефективного використання амінокислотного комплексу та препарату *Bacillus coagulans* і вітамінів В9 та В12 на фоні БЛ у хворих на ЦД II типу та ХП для нормалізації не лише клінічних ознак ЗСН ПЗ, а й показників вуглеводного, ліпідного обмінів, ДТК. Слід зауважити виражений позитивний ефект цієї схеми терапії на показники вітамінів групи В та рівнів ВАКСК, що супроводжується зниженням концентрації гомоцистеїну у сироватці крові, а це, у свою чергу, – знижує ризик ураження судин, тромбоутворення та прогресування дисліпідемії у хворих на ХП та ЦД II типу.

Покращення лабораторних показників ЕД у обстежених нами хворих обох груп після лікування супроводжувалось також позитивною динамікою показників доплерографічного дослідження судин черевної порожнини та ПА з максимально вираженим позитивним ефектом у хворих 1.2 та 2.2 підгруп.

Повторне проведення проби з реактивною гіперемією ПА після курсу комплексного лікування вказує на збільшення її діаметру на початку дослідження, а також на 30 та 60 секундах реактивної гіперемії у хворих 1.2 підгрупи до $3,92 \pm 0,05$ мм, до $4,84 \pm 0,07$ мм та до $4,35 \pm 0,05$ мм ($p < 0,05$) відповідно. Максимальний позитивний ефект отримано в пацієнтів 2.2 підгрупи. При цьому діаметр ПА на початку дослідження збільшився на $0,17 \pm 0,02$ мм, на 30 секунді дослідження – на $0,34 \pm 0,15$ мм та на $0,33 \pm 0,15$ мм, на 60 секунді дослідження з реактивною гіперемією у хворих 2.2 підгрупи – $p < 0,05$ (табл. 6.18 та 6.19). У пацієнтів 1.1 та 2.1 підгруп виявлено лише незначні зміни в показниках доплерографічного дослідження ПА після проведеного курсу лікування.

Аналіз динаміки індексів Гослінга та Пурсело по ПА також вказує на максимально виражені позитивні зміни в підгрупах пацієнтів, які додатково до БЛ отримували амінокислотний комплекс, а також комбінований препарат з пробіотика та вітамінів групи В. Слід зазначити при цьому, що в жодній підгрупі пацієнтів статистично достовірної різниці в показниках індексів Пурсело та Гослінга нами не отримано.

Таблиця 6.18

Динаміка показників доплерографічного дослідження ПА в обстежених хворих I групи після проведено комплексного лікування

| Показник | Обстежені хворі | | |
|--|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| | до лікування I група (n=90) | після лікування | |
| | | 1.1 підгрупа (n=40) | 1.2 підгрупа (n=50) |
| Діаметр ПА на початку дослідження, мм | 3,77±0,09 | 3,80±0,08 | 3,92±0,05*,+ |
| Діаметр на 30 сек реактивної гіперемії, мм | 4,54±0,12 | 4,61±0,09 | 4,84±0,07* |
| Діаметр на 60 сек реактивної гіперемії, мм | 4,07±0,06 | 4,10±0,06 | 4,35±0,05*,+ |
| Швидкість кровотоку по ПА, см/сек | 77,10±1,89 | 79,41±0,55 | 84,62±0,55*,+ |
| ЕЗВД, % | 8,68±0,35 | 9,09±0,12 | 10,71±0,60* |
| ЕНВД, % | 16,56±0,78 | 17,86±0,45 | 19,76±0,44* |
| Індекс Пурсело | 1,12±0,07 | 1,10±0,09 | 1,04±0,07 |
| Індекс Гослінга | 2,01±0,08 | 1,97±0,05 | 1,94±0,06 |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: *

– $p < 0,05$; різниця між показником у хворих 1.1 та 1.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$.

Таблиця 6.19

Динаміка показників доплерографічного дослідження ПА в обстежених хворих II групи після проведено комплексного лікування

| Показник | Обстежені хворі | | |
|--|------------------------------------|------------------------|------------------------|
| | до лікування II група (n=88) | після лікування | |
| | | 2.1 підгрупа (n=40) | 2.2 підгрупа (n=48) |
| Діаметр ПА на початку дослідження, мм | 4,02±0,06 | 4,04±0,09 | 4,19±0,04*,+ |
| Діаметр на 30 сек реактивної гіперемії, мм | 4,99±0,26 | 5,06±0,07 | 5,33±0,11**,++ |
| Діаметр на 60 сек реактивної гіперемії, мм | 4,45±0,21 | 4,51±0,07 | 4,78±0,06*,+ |
| Швидкість кровотоку по ПА, см/сек | 86,12±1,55 | 86,14±0,23 | 94,15±0,42*,+ |
| ЕЗВД, % | 10,06±0,44 | 10,5±0,35 | 12,98±0,41*,+ |
| ЕНВД, % | 20,09±0,88 | 19,67±0,44 | 23,78±0,30*,+ |
| Індекс Пурсело | 0,86±0,08 | 0,88±0,07 | 0,77±0,06 |
| Індекс Гослінга | 1,74±0,19 | 1,75±0,05 | 1,63±0,04 |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 2.1 та 2.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Отже, отримані результати дають змогу встановити, що проведена терапія з використанням амінокислотного комплексу та препарату з *Bacillus coagulans* та полівітамінів має виражений позитивний вплив на стан судин та показники швидкісного кровотоку у хворих на ХП у поєднанні з ЦД II типу або без ЦД II типу. При цьому можна стверджувати, що це поєднання препаратів на фоні БЛ обстежених нами пацієнтів є ефективним не лише при початкових стадіях ураження судин (у хворих на ХП), а також – для пацієнтів з вираженими змінами циркуляції при ЦД II

типу. Різностямований позитивний ефект можна пояснити окремими компонентами амінокислотного комплексу, а саме – аргініну, бетаїну, L-карнітину та іонами цитрату. Відомо, що амінокислота аргінін є важливим фактором щодо нормального функціонування судин, а саме підтримує їх здатність щодо розслаблення через його вплив на оксид азоту. Бетаїн бере участь в обміні амінокислот, в тому числі і метіоніну, що, у свою чергу, призводить до нормалізації рівня гомоцистеїну в сироватці крові, на що саме і вказують результати наших досліджень у хворих на ХП та ЦД II типу.

На фоні проведеного лікування встановлено зміни рівнів ГГ у сироватці крові у всіх обстежуваних нами хворих. У пацієнтів 1.1 підгрупи рівень ССТ у сироватці крові зменшився в 1,2 рази ($p < 0,05$) та в 1,3 рази у хворих 1.2 підгрупи ($p < 0,01$). У пацієнтів 2.1 та 2.2 підгруп концентрація ССТ у сироватці крові зменшилась в 1,1 та 1,2 рази відповідно ($p < 0,05$). Концентрація ХЦК у сироватці крові після лікування у хворих 1.1 та 2.1 підгруп зменшилась в 1,3 рази ($p < 0,05$), тоді як у хворих 1.2 та 2.2 підгруп – в 1,5 рази ($p < 0,01$) відповідно. Показник ГН у сироватці крові також зменшився після проведеного лікування в 1,6 рази у хворих 1.1 та 2.1 підгруп ($p < 0,01$) та в 1,8 рази ($p < 0,01$) у хворих 1.2 та 2.2 підгруп – табл. 6.20.

Зменшення показника ССТ у сироватці крові в обстежених хворих відбувається на фоні покращення показників ЗСН ПЗ при використанні високих доз поліферментних препаратів. При покращенні екзокринної функції ПЗ у обстежених хворих відбувається і більш виражена позитивна динаміка в показниках вуглеводного обміну, що, у свою чергу, супроводжується також і позитивними змінами ГГ у хворих на ЦД II типу та ХП. Нормалізація показника ССТ у сироватці крові сприяє підвищенню рівня ХЦК та ГН у сироватці крові у цих пацієнтів. На показники концентрації ГН у сироватці крові впливає прийом ІПП у складі комплексного лікування у цих пацієнтів, це підтверджує доцільність його призначення при порушенні ЗСН ПЗ у хворих на ЦД II типу та ХП.

Таблиця 6.20

Динаміка показників ГГ у сироватці крові на фоні проведеного лікування в обстежених пацієнтів

| Обстежені хворі | Показники антропометричного дослідження | | |
|------------------------------|---|---------------|----------------|
| | ССТ, пг/мл | ХЦК, нг/мл | ГН, пг/мл |
| до лікування I група (n=90) | 0,789±0,041 | 0,49±0,14 | 40,09±1,08 |
| після лікування: | | | |
| 1.1 підгрупа (n=40) | 0,642±0,016*,+ | 0,64±0,11* | 63,07±1,15** |
| 1.2 підгрупа (n=50) | 0,587±0,021** | 0,72±0,13**,+ | 73,90±2,10**,+ |
| до лікування II група (n=88) | 0,586±0,051 | 0,52±0,21 | 42,35±1,37 |
| після лікування: | | | |
| 2.1 підгрупа (n=40) | 0,556±0,045*,+ # | 0,77±0,17*, # | 68,80±1,05** |
| 2.2 підгрупа (n=48) | 0,503±0,030*,^ | 0,80±0,15**,^ | 75,55±2,00**,+ |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 1.1 та 1.2 підгруп, а також 2.1 та 2.2 підгруп після лікування достовірною: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 1.1 та 2.1 підгруп після лікування достовірною: # – $p < 0,05$; різниця між показником у хворих 1.2 та 2.2 підгруп після лікування достовірною: ^ – $p < 0,05$.

Статистичний аналіз дав змогу встановити залежність між зниженням рівня ГН та ССТ у сироватці крові в обстежених хворих (табл. 6.21, 6.22). Встановлено позитивний вплив нормалізації показників вуглеводного обміну на ГГ, а саме – рівень інсуліну та НОМА-IR переважно у хворих I групи. Сильний кореляційний зв'язок встановлено між рівнем інсуліну, НОМА-IR та показником ССТ, а також зниження рівня ССТ позитивно вплинуло на показники C^{13} -ЗТДТ та ФЕ-1 у хворих 1.2 підгрупи. У пацієнтів 1.1 підгрупи між зазначеними показниками вуглеводного обміну та показниками ЗСН ПЗ встановлено переважно слабкий та середньої сили інтенсивності зв'язок.

Таблиця 6.21

Зіставлення показників ГІГ з показниками вуглеводного обміну та даними ЗСН ПЗ у хворих I групи після лікування

| Показник | Рівень гастроінтестинальних гормонів | | | |
|-----------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Гастрин | | Соматостатин | |
| | $r= 0,72; p<0,05$ | $r= 0,86; p<0,01$ | $r= 0,76; p<0,01$ | $r= 0,92; p<0,01$ |
| | 1.1 підгрупа | 1.2 підгрупа | 1.1 підгрупа | 1.2 підгрупа |
| C ¹³ -ЗТДТ | – | $r= 0,74; p<0,05$ | $r= 0,54; p<0,05$ | $r= 0,90; p<0,01$ |
| ФЕ-1 | $r= 0,64; p<0,05$ | $r= 0,78; p<0,01$ | $r= 0,56; p<0,05$ | $r= 0,92; p<0,01$ |
| Інсулін | – | $r= 0,84; p<0,01$ | $r= 0,74; p<0,05$ | $r= 0,94; p<0,01$ |
| НОМА-IR | $r= 0,62; p<0,05$ | $r= 0,80; p<0,01$ | $r= 0,84; p<0,01$ | $r= 0,90; p<0,01$ |

В обстежених хворих II групи також між динамікою рівня ССТ після лікування та показниками вуглеводного обміну та ЗСН ПЗ частіше виявлено залежність у 2.2 підгрупі. Рівень інсуліну негативно корелював лише у пацієнтів 2.2 підгрупи ($r= -0,68; p<0,05$). А серед хворих 2.1 підгрупи залежність встановлено лише між динамікою ГН у сироватці крові та проявом ЗСН ПЗ за рівнем ФЕ-1.

Таблиця 6.22

Зіставлення показників ГІГ з показниками вуглеводного обміну та даними ЗСН ПЗ у хворих II групи після лікування

| Показник | Рівень гастроінтестинальних гормонів | | | |
|-----------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | Гастрин | | Соматостатин | |
| | $r= 0,70; p<0,05$ | $r= 0,74; p<0,05$ | $r= 0,80; p<0,01$ | $r= 0,82; p<0,01$ |
| | 2.1 підгрупа | 2.2 підгрупа | 2.1 підгрупа | 2.2 підгрупа |
| C ¹³ -ЗТДТ | – | $r= 0,54; p<0,05$ | $r= 0,60; p<0,05$ | $r= 0,82; p<0,01$ |
| ФЕ-1 | $r= 0,56; p<0,05$ | $r= 0,58; p<0,05$ | $r= 0,68; p<0,05$ | $r= 0,80; p<0,01$ |
| Інсулін | – | – | – | $r= -0,68; p<0,05$ |
| НОМА-IR | – | $r= 0,64; p<0,05$ | $r= -0,60; p<0,05$ | $r= 0,54; p<0,05$ |

Отже, як указують проведені нами дослідження, рівень ГГ впливає на порушення вуглеводного обміну та вираженість ЗСН ПЗ. Як вказують отримані нами результати, покращення ЗСН ПЗ на фоні прийому високих доз поліферментних препаратів, а також нормалізація показників вуглеводного обміну у хворих І групи позитивно впливає на рівень ГГ у хворих на ХП та ЦД II типу.

Ці зміни відбувались на фоні покращення вираженості проявів ДАН (у хворих І групи) та вегетативної дисфункції в обстежених пацієнтів – табл. 6.23.

Таблиця 6.23

Динаміка ознак ДАН на фоні проведеного комплексного лікування в обстежених пацієнтів І групи

| Обстежені хворі | Тести для визначення ДАН | | |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------|
| | Тест за Ewing, уд/хв | Тест Шелонга, мм рт. ст. | Тест 30:15 |
| до лікування І група (n=90) | 5,21±0,44 | 51,07±5,12 | 0,70±0,15 |
| після лікування: | | | |
| 1.1 підгрупа (n=40) | 8,23±0,15* | 46,17±2,25 | 0,96±0,11* |
| 1.2 підгрупа (n=50) | 16,14±0,88**,++ | 22,77±2,44**,++ | 1,47±0,23**,+ |

Примітка: показник у хворих до та після лікування за групами достовірний: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показником у хворих 1.1 та 1.2 підгруп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Проведене лікування позитивно вплинуло на показники ДАН у хворих І групи. Встановлено покращення показників за тестами Ewing, Шелонга та 30:15 із максимальним позитивним ефектом у групі хворих, які отримували лікування з використанням амінокислотного комплексу та комплексного пробіотичного та вітамінного препарату. Показник тесту Ewing збільшився у 3,1 рази ($p < 0,01$), тесту 30:15 – у 2,1 рази ($p < 0,01$). При цьому дані тесту Шелонга у хворих 1.2 підгрупи на $28,30 \pm 2,68$ мм рт. ст. змінились після лікування ($p < 0,01$).

Аналіз отриманих даних вказує на залежність покращення ознак ДАН у хворих І групи від позитивної динаміки рівнів вітамінів групи В у сироватці крові – табл.

6.31. Статистичний аналіз дав змогу встановити прямий зв'язок між збільшенням рівнів вітамінів групи В та зменшенням проявів ДАН у пацієнтів 1.2 підгрупи. При цьому найбільш інтенсивний зв'язок встановлено між збільшенням рівня вітаміну В1, а також показником вітаміну В12 у сироватці крові. У хворих 1.1 підгрупи кореляційну залежність встановлено лише для вітаміну В12 та тесту Ewing ($r=0,54$; $p<0,05$), між вітаміном В1 та тестом 30:15 ($r=0,60$; $p<0,05$), а також негативний слабкий зв'язок між показником тіаміну та тесту Шелонга ($r=-0,56$; $p<0,05$) – табл. 6.24.

Таблиця 6.24

Зіставлення ознак ДАН з показниками вітамінів групи В в сироватці крові у хворих І групи після лікування

| Показник вітамінів | Ознаки ДАН | | | | | |
|--------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Тест Ewing | | Тест Шелонга | | Тест 30:15 | |
| | 1.1 підгрупа | 1.2 підгрупа | 1.1 підгрупа | 1.2 підгрупа | 1.1 підгрупа | 1.2 підгрупа |
| В1 | – | $r=0,90$; $p<0,01$ | $r=-0,56$; $p<0,05$ | $r=0,78$; $p<0,01$ | $r=0,60$; $p<0,05$ | $r=0,92$; $p<0,01$ |
| В6 | – | $r=0,80$; $p<0,01$ | – | $r=0,66$; $p<0,05$ | – | $r=0,86$; $p<0,01$ |
| В9 | – | $r=0,76$; $p<0,01$ | – | $r=0,72$; $p<0,05$ | – | $r=0,72$; $p<0,05$ |
| В12 | $r=0,54$; $p<0,05$ | $r=0,88$; $p<0,01$ | – | $r=0,80$; $p<0,01$ | – | $r=0,84$; $p<0,01$ |

Отже, покращення вітамінного забезпечення організму у хворих на Д ІІ типу та ХП на фоні терапії, що включає амінокислотний комплекс та препарат пробіотичної дії у поєднанні з полівітамінами, ефективно для зменшення вираженості ознак ДАН у цих пацієнтів.

Таким чином, вирішальне значення для проведення ефективної терапії у хворих з метаболічно асоційованими станами, такими як ЦД ІІ типу, особливо при його поєднанні з ХП, має модифікація способу життя в поєднанні з медикаментозним

лікуванням, що спрямовано на підтримку нормоглікемії та контролю симптомів малябсорбції, малдігестії, що виникають при ЗСН ПЗ, а також корекція амінокислотного дисбалансу, вітамінної недостатності при ДТК у цих пацієнтів.

Призначення високих доз поліферментного препарату хворим на ХП при ЦД II типу є обґрунтованим та призводить не тільки до зменшення проявів ЗСН ПЗ та трофологічного статусу пацієнтів, а й до нормалізації рівнів ГГ, таких як ССТ, ХЦК та ГН. Важливе значення також у лікуванні хворих на ХП та ЦД II типу має нормалізація ДТК, що, у свою чергу, позитивно впливає на амінокислотний дисбаланс та дефіцит вітамінів групи В, що досягається з використанням препарату, що містить *Bacillus coagulans* та вітаміни групи В та амінокислотний комплекс. При цьому спостерігається зменшення показників таких вазоактивних речовин у сироватці крові, як гомоцистеїн та ЕнТ-1, що сприяє покращенню судинного тонуусу, чим досягається також і покращення швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах органів черевної порожнини, які кровопостачають у тому числі і ПЗ, а це, у свою чергу, сприяє покращенню функціонального стану екзокринної та ендокринної частини ПЗ. Підтвердженням цього є зменшення вираженості ЗСН ПЗ, а також проявів порушень ГГ у хворих на ХП та ЦД II типу.

Проведене нами наукове дослідження дало змогу встановити такі особливості лікування хворих на ХП та ЦД II типу:

-зменшення клінічних ознак ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД II типу або без нього на фоні комплексної терапії з використанням високих доз ферментних препаратів. Окрім цього, більш виражений позитивний ефект щодо зменшення ознак диспепсичного синдрому, метеоризму у пацієнтів 1.2 та 2.2 підгруп пов'язаний із використанням амінокислотного комплексу, що забезпечує покращення процесів травлення у разі підвищеної кислотності (що встановлено у переважній більшості обстежуваних нами пацієнтів обох груп), а також зменшує диспептичні прояви (нудоту, відчуття важкості в шлунку, метеоризм) завдяки позитивному впливу іонів цитрату;

- проявом ефективного лікування ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД II типу є покращення показників трофологічного статусу, а саме збільшення м'язової маси на фоні зменшення відсотка жиру в організмі при БІМ у пацієнтів переважно 1.2 підгрупи;

- ДТК, що ефективно піддається корекції з використанням препарату *Bacillus coagulans* та вітамінів групи В, призводить не тільки до покращення кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки, а й до відновлення дефіциту вітамінів групи В в організмі у хворих на ХП та ЦД II типу, що, у свою чергу, сприяє зменшенню рівня ГЦ у сироватці крові з максимально вираженим позитивним ефектом у пацієнтів 1.2 підгрупи;

- встановлено зменшення вираженості амінокислотного дисбалансу за рахунок збільшення рівня аргініну, аспарагіну, аланіну, триптофану та зменшення показників метіоніну, цистеїну та проліну в пацієнтів переважно 1.2 підгрупи, які у складі комплексного лікування отримували амінокислотний комплекс та препарат, що містить *Bacillus coagulans* та вітаміни групи В;

- на фоні покращення проявів ЕД у хворих на ХП та ЦД II типу спостерігається прискорення швидкісних показників кровотоку по судинах черевної порожнини, що забезпечує кровопостачання ПЗ;

- зменшення вираженості ЗСН ПЗ на фоні прийому високих доз поліферментного препарату призводить до зменшення рівня ССТ, що, відповідно, сприяє підвищенню концентрації ХЦК та ГН у сироватці крові;

- комплексна терапія хворих 1.2 підгрупи є найбільш ефективним методом корекції проявів ДАН, що, у свою чергу, є одним із факторів щодо нормалізації КУФ шлунка на фоні терапії з використанням препарату з групи ІПП.

Отже, лікування хворих на ХП та ЦД II типу має бути комплексним та включати, окрім модифікації способу життя та призначення цукрознижувального препарату (метформін) та високої дози поліферментного препарату (25000 ОД ліпази), також препарати для корекції ДТК, амінокислотного дисбалансу та дефіциту вітамінів групи В. Таким засобом є амінокислотний комплекс, до складу якого входить аргінін, бетаїн, L-карнітин та іони цитрату в поєднанні з препаратом, що

містить *Bacillus coagulans* та вітаміни групи В. Ця схема лікування є ефективним методом також для корекції ЕД, що, у свою чергу, сприяє покращенню кровопостачання ПЗ, і, відповідно, збільшенню ефективності БЛ хворих на ХП та ЦД II типу.

Результати розділу опубліковані в таких статтях [173, 175-177]:

1. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Фабрі З.Й., & Сірчак С.С. (2021) Корекція дисбіозу товстої кишки та її вплив на динаміку рівнів вільних амінокислот у сироватці крові у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу. *Терапевтика*. Том 2, № 1, 51-56.

2. Сірчак Є. С., & Барані В. Є. (2020) *Оцінка ефективності замісної ферментної терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит // Український журнал медицини, біології та спорту*. № 6 (28), Том 5, 163-169.

<https://jmbs.com.ua/pdf/5/6/jmbs0-2020-5-6-163.pdf>

DOI: 10.26693/jmbs05.06.163

3. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Сірчак С.С., & Рего О.Ю. (2021) *Доцільність використання препарату L-Бетаргін у хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит*. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. № 1 (45), 119-124.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/12002>

DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i1.12002>

4. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Петричко О.І., & Рего О.Ю. (2021) *Рівень гастроінтестинальних гормонів та їх динаміка на фоні замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу*. *Гастроентерологія*. № 1, Том 55, 7-13.

<http://gastro.zaslavsky.com.ua/issue/view/13904/7480>

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229429>

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет у всіх його формах – глобальна проблема, є тяжким соціально-економічним тягарем для будь-якої країни світу, незалежно від рівня її економічного розвитку [5, 177]. Захворюваність на ЦД стрімко зростає в усіх країнах світу й набула масштабів епідемії. В індустріально розвинених країнах поширеність ЦД сягає 2,0–4,0 % загальної популяції, а серед осіб у віці понад 65 років цей показник складає до 10,0 %. Особливо швидко збільшується частота ЦД II типу і складає близько 90,0 % всіх випадків захворювання на ЦД. Проблема ЦД є також надзвичайно актуальною і для України [2, 178].

Цукровий діабет – особливе захворювання, на фоні якого спостерігається зростання коморбідних патологій. У хворих на ЦД порушуються всі види обміну речовин, у результаті чого в різному ступені вираженості уражуються всі органи й системи організму, зокрема й система органів травлення [179]. Особливий інтерес представляє вивчення поєданого перебігу ХП та ЦД II типу, коли одночасно страждають дві різні функції одного й того ж органу [180, 181].

Підшлункова залоза – унікальний орган зі складною анатомічною та фізіологічною функціями. Співіснування тканин, що проявляють ендокринну та екзокринну активність, спонукало проведення багатоспрямованих досліджень для визначення функціональних взаємозв'язків між цими двома частинами одного й того ж органу, а порушення екзо- й ендокринної функцій варто розглядати цілісно, в межах так званої ацинарно-острівцево-ацинарної осі [182]. Безперечно, є міцний зв'язок між екзокринною недостатністю ПЗ та втратою функції β -клітин, а саме – ЦД спостерігався у 70,0 % пацієнтів з ХП та у 91,0 % пацієнтів з хронічним кальцифікуючим панкреатитом, а також до 16,0 % пацієнтів із ХП мали діабет [13].

Дослідження функціонального стану ПЗ, незважаючи на досягнення сучасної медицини, і надалі залишається однією з найбільш складних проблем сучасної медичної спільноти, що багато в чому призводить до несвоєчасної діагностики ЗСН ПЗ, особливо у пацієнтів з ЦД II типу. Отже, вивчення функціональної спроможності ПЗ у пацієнтів на ЦД II типу є актуальною проблемою і впливає на подальшу тактику

введення даних пацієнтів. При цьому діагностично-лікувальний алгоритм у таких пацієнтів має бути багатоспрямованим і включати, окрім стандартних методів діагностики, визначення вітамінного забезпечення, амінокислотного статусу, показників ЕД та ДТК для проведення патогенетично обґрунтованого комплексного лікування.

Мета нашої роботи – підвищити ефективність терапії хворих на хронічний панкреатит при цукровому діабеті II типу шляхом розробки комплексного лікування на основі вивчення особливостей зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, зміни рівня гастроінтестинальних гормонів, вітамінів групи В, вільних амінокислот у сироватці крові, дисбіозу товстої кишки, ендотеліальної дисфункції у цих пацієнтів.

Завдання дослідження

1. Визначити клінічні особливості ЗСН ПЗ у хворих на ЦД II типу.
1. Дослідити порушення рівнів вітамінів групи В у сироватці крові залежно від вираженості дисбіозу товстої кишки у хворих на ЦД II типу та ХП.
2. Охарактеризувати особливості порушення концентрації ГЦ у сироватці крові залежно від змін показників ВАКСК у хворих на ЦД II типу та ХП.
3. Встановити вираженість ДЕ та її вплив на швидкісні показники кровотоку по судинах черевної порожнини у хворих на ЦД II типу та ХП.
4. Вивчити особливості зміни рівнів ГГ у сироватці крові у хворих на ЦД II типу та ХП.
5. Оцінити вплив ДАН у хворих на ЦД II типу та ХП на порушення КУФ в цих пацієнтів.
6. Розробити комплексну диференційовану схему лікування хворих на ЦД II типу та ХП з урахуванням вираженості ЗСН ПЗ, порушення рівнів вільних амінокислот та вітамінів групи В у сироватці крові, дисбіозу товстої кишки й ендотеліальної дисфункції в цих пацієнтів.

Об'єкт дослідження – ураження ПЗ у хворих на ЦД II типу.

Предмет дослідження – лабораторно-інструментальні зміни зовнішньосекреторної функції ПЗ, КУФ, порушення складу тіла, прояви ДАН, ЕД,

дисбіотичні зміни, лабораторні показники вітамінів групи В, ГЦ, ендотеліну-1, соматостатину, холецистокініну, гастрину, ендотеліну, вільних амінокислот у сироватці крові у хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит.

Обстежено 178 хворих на ХП у поєднанні з ЦД II типу (I група – n=90) та без ЦД II типу (II група – n=88). Серед обстежених I групи (основної групи) чоловіків було 52 (57,8 %), жінок – 38 (42,2 %). Середній вік становив $52,4 \pm 6,2$ років. У II групі обстежених (група порівняння) чоловіків було 64 (72,8 %), жінок 24 (27,2 %). Середній вік становив $45,7 \pm 4,8$ років. Контрольну групу складало 20 практично здорових осіб (11 чоловіків та 9 жінок). Середній вік осіб контрольної групи складав $45,2 \pm 5,1$ років.

Всі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх обстежених нами пацієнтів отримано письмову згоду щодо проведення діагностичних та лікувальних заходів згідно з протоколом дослідження). Методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації, що прийнято у 1964-2016 рр. Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Європейській конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (1986р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та відповідних законів України.

Діагноз ХП встановлено згідно вимог марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) з доповненнями Я.С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10, а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Діагноз ЦД II типу виставлено відповідно до рекомендацій IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) та критеріїв European Association for the Study of Diabetes (EASD), ADA, 2019 р.

Критерії включення обстежених пацієнтів до дослідження були такі: хворі віком від 21 до 70 років з підтвердженим діагнозом ХП (клінічно, лабораторно,

інструментально відповідно до вимог чинних клінічних протоколів); хворі з ЦД II типу (середнього ступеня важкості, стадія субкомпенсації); відсутність іншої клінічно значимої патології, окрім ХП та ЦД II типу.

Критерії виключення пацієнтів із цього дослідження: хворі ЦД I типу, хворі з ЦД II типу у стадії декомпенсації; хворі на ХП алкогольної етіології; хворі на рак ПЗ; активна виразка шлунку чи дванадцятипалої кишки; ерозії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки); наявність гелікобактерної інфекції, хворі, прооперовані на ПЗ; туберкульоз легень; гострі інфекційні захворювання, в тому числі і перенесена респіраторна інфекція COVID-19 в анамнезі; морбідне ожиріння III ступеня; зловживання алкоголем; психіатричні захворювання, що не дозволили адекватно оцінювати стан пацієнта та підписувати інформовану згоду щодо діагностики та лікування; вагітність та лактація; системні автоімунні захворювання.

Надання медичної допомоги хворим з ХП та ЦД II типу проводили відповідно до чинних клінічних настанов щодо діагностики та лікування МОЗ України та локальних протоколів. Рівень цукру у сироватці крові у обстежених пацієнтів I групи контролювали за допомогою призначення перорального цукрознижувального препарату з групи бігуанідів (метформін) у поєднанні з дієтичним харчуванням та модифікацією способу життя.

Комплексну терапію хворі отримували на фоні базисного лікування (БЛ), що включало призначення ЗФТ з використанням високих доз поліферментного препарату, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД Євр.Фарм. (1 капсулу 3 рази на добу під час прийому їжі). Базисна терапія також включала прийом ІПП пантопразол та селективного спазмолітика – мебеверину гідрохлорид. Для корекції ДТК хворим додатково призначено рифаксимін тривалістю 7 днів.

Хворих обох груп поділено на дві клінічні підгрупи залежно від проведеного методу лікування: 1.1 підгрупа (n=40) та 2.1 підгрупа (n=40) хворих отримували лише базисну терапію; 1.2 підгрупа (n=50) та 2.2 підгрупа (n=44) хвори додатково до БТ призначено комплексний препарат, до складу якого входять фолієва кислота, вітамін B12 та *Bacillus coagulans* по 2 капсули 2 рази на добу. Також хворі цих підгруп

додатково до БЛ отримували амінокислотний комплекс L-Бетаргін по 10 мл 3 рази. Курс комплексної терапії у обстежених нами пацієнтів I та II груп складав 1 місяць.

Аналіз отриманих даних вказує на виражену ЗСН ПЗ у хворих на ЦД II типу та ХП за показником ФЕ-1 у калі, а саме встановлено її зниження в 2,4 рази ($p < 0,01$), тоді як у хворих на ХП без ЦД II типу – лише в 1,9 рази ($p < 0,05$). Зниження показників ^{13}C -ЗТДТ також вказує на порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ з максимальним відхиленням від норми у хворих I групи, а саме зменшення максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв проведеного дослідження на $8,1 \pm 1,3$ % ($p < 0,05$) та сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в кінці 360 хв пведеного дослідження на $19,2 \pm 2,2$ % ($p < 0,01$) у пацієнтів I групи, тоді як у хворих II групи ці показники зменшились лише на $7,2 \pm 1,1$ % та на $12,0 \pm 2,0$ % ($p < 0,05$) відповідно.

При цьому привертають увагу більш виражені клінічні прояви ураження ПЗ у хворих II групи, ніж у пацієнтів з ХП на фоні ЦД II типу. У хворих II групи на перший план у клінічній картині виступають такі ознаки кишкової диспепсії, як проноси та поліфекалія, що в 2,5 та 1,4 рази частіше діагностовано, ніж у пацієнтів I групи ($p < 0,05$). Натомість у хворих I групи в 1,3 раза частіше встановлено закрепи, що змінювались проносами, а також метеоризм ($p < 0,05$), у порівнянні з пацієнтами II групи. У хворих I групи одною з провідних клінічних ознак ураження органів травлення було відчуття «переповнення» після прийому їжі, що на 29,0 % частіше встановлено, ніж серед обстежених II групи ($p < 0,01$). Хворі II групи частіше скаржились на болі, переважно в правому підребер'ї, спастичного, постійного характеру, тоді як серед пацієнтів I групи частіше встановлено важкість у животі (у 46,7 % обстежених – $p < 0,01$, або болі ниючого періодичного характеру (у 81,2 % – $p < 0,01$ та у 75,0 % – $p < 0,05$ відповідно) без чіткої локалізації, частіше по ходу товстої кишки. Отже, на фоні ЦД II типу внаслідок ДАН клінічні прояви ураження ПЗ не виражені, при цьому лабораторно-інструментальні методи підтверджують більш виражене ураження ПЗ, ніж у пацієнтів без ЦД II типу.

Результати аналізу проведених досліджень підтвердили діагноз ЦД II типу у пацієнтів I групи, а також встановлено гіперінсулінемію (збільшення до $17,52 \pm 0,74$ Од/л – $p < 0,05$) та інсулінорезистентність (збільшення показника НОМА-IR до

2,74±0,35 – p<0,05) у пацієнтів II групи. При цьому виявлено залежність між гіперінсулінемією, ІР та вираженістю ЗСН ПЗ за даними ¹³C-ЗТДТ та рівнем ФЕ-1 у калі пацієнтів обох досліджуваних груп. Зміна показника ФЕ-1 у калі корелює з рівнем інсуліну та НОМА-ІР у хворих I групи (r=0,87; p<0,01 та r=0,94; p<0,01 відповідно), а також встановлено кореляційну залежність, хоч менш виражену, між зазначеними параметрами у хворих II групи (r=0,56; p<0,05 та r=0,80; p<0,01 відповідно).

Проведення антропометричного дослідження вказує на статистично достовірне збільшення ІМТ у пацієнтів I групи (до 33,95±1,09 кг/м² – p<0,01). При цьому серед обстежених хворих на ЦД II типу та ХП найчастіше виявлено осіб з надмірною вагою тіла (32,2 % випадків – p<0,05) та ожирінням I ступеня (28,9 % обстежених – p<0,05). Натомість у групі хворих на ХП без ЦД II типу найчастіше встановлено нормальну вагу тіла (у 40,9 % пацієнтів – p<0,05), а також надмірну вагу та дефіцит маси тіла (у 22,7 % (p<0,05) та у 19,3 % (p<0,01) обстежених відповідно).

Біоімпедансне досліджень дало змогу виявити зміни в будові тіла обстежених хворих I та II груп. Якщо серед хворих II групи частіше діагностовано тенденцію до зниження жирової та м'язової маси як у чоловіків, так і в жінок, натомість у хворих I групи частіше виявлено збільшення жирової маси (на 16,45±2,07 % – p<0,01 у чоловіків та на 8,37±0,79 – p<0,05 порівняно з показниками контрольної групи). Збільшення жирового компоненту тіла супроводжувалось достовірним зменшенням м'язової маси, а саме – на 6,07±0,09 % у чоловіків та на 4,48±2,68 – p<0,05 порівняно з показниками контрольної групи. Серед обстежених I групи діагностовано також достовірне збільшення вмісту рідини та зменшення кісткової маси (у жінок – до 7,89±0,21 % – p<0,05) відповідно. Отже, порушення трофологічного статусу при ХП без ЦД II типу (II група) на фоні ЗСН ПЗ проявляється тенденцією до зменшення жирової та м'язової маси, тоді як у хворих I групи ХП протікає з вираженим достовірним зменшенням м'язового компоненту тіла на фоні вираженого збільшення жирової маси тіла. Отже, збільшення ІМТ при ЦД II типу та ХП може призвести до хибного «недооцінювання» трофологічних порушень, що виникають внаслідок мальабсорбції та мальдигесції при вираженій ЗСН ПЗ в цих пацієнтів. Також

до запізненої діагностики ХП при ЦД II типу можуть призвести більш «стерті» клінічні ознаки порушення ЗС функції ПЗ у хворих I групи.

Дослідження кількісного та якісного складу МТК вказує на його зміни в обстежених нами пацієнтів. При цьому більш виражені зміни встановлено у пацієнтів I групи, що проявилось зменшенням кількості *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia* з нормальними ферментативними властивостями, *Enterococcus*, а також збільшенням кількості *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Proteus* та грибів роду *Candida* при мікробіологічному дослідженні випорожнень. Аналіз ступеня важкості ДТК вказує на глибокі дисбіотичні зміни II ступеня більш ніж у половини хворих I групи, а саме у 57,8 % обстежених – $p < 0,01$, а також ДТК II ступеня (у 28,9 % випадків – $p < 0,01$), тоді як у хворих II групи частіше виявлено ДТК II та I ступенів (у 59,1 % – $p < 0,01$) а 29,5 % – $p < 0,05$ випадків відповідно).

Визначення рівня вітамінів групи В вказує на зниження концентрації тіаміну, піридоксину гідрохлориду, фолієвої кислоти та ціанокобаламіну у сироватці крові у хворих як I, так і II групи. Рівень вітаміну В1 у пацієнтів I групи в сироватці крові знизився до $37,9 \pm 1,7$ мкг/л, тоді як у хворих II групи – лише до $51,9 \pm 2,2$ мкг/л ($p < 0,05$); показник вітаміну В6 у хворих I групи зменшився до $6,8 \pm 0,5$ мкг/л, тоді як у хворих II групи – $12,8 \pm 2,6$ мкг/л ($p < 0,05$). Концентрація вітаміну В9 достовірно в 4,7 разів частіше була знижена у хворих I групи ($p < 0,01$) і лише в 1,9 рази – у пацієнтів II групи ($p < 0,05$). Показник вітаміну В12 також частіше зменшився в сироватці крові саме в обстежених I групи – в 3,2 рази відповідно ($p < 0,01$). При цьому встановлено закономірність щодо зниження показників вітамінів групи В у сироватці крові та вираженістю ДТК у обстежених пацієнтів, а саме – максимальні концентрації встановлено у пацієнтів з ДТК I ст., а мінімальні значення вітамінів групи В виявлено при ДТК III ст. у хворих на ХП незалежно від наявності чи відсутності ЦД II типу.

Дослідження рівня ВАКСК вказує на збільшення концентрації цистеїну і виявило максимально виражене відхилення від норми у хворих I групи (до $267,33 \pm 4,15$ нмоль/мл), тоді як у хворих II групи виявлено його збільшення лише до $192,35 \pm 3,28$ нмоль/мл – $p < 0,01$. Також у пацієнтів I групи діагностовано достовірне збільшення концентрації метіоніну (до $52,51 \pm 1,07$ нмоль/мл – $p < 0,01$), тоді як у

хворих II групи виявлено лише незначну тенденція до збільшення метіоніну у сироватці крові. Ідентична тенденція в зміні показника лізину встановлена в обстежених нами пацієнтів. Натомість рівень проліну достовірно був вищим у пацієнтів II групи і складав $202,11 \pm 4,07$ нмоль/мл, тоді як у хворих I групи діагностовано його збільшення до $187,77 \pm 3,03$ нмоль/мл. Ці зміни супроводжувались достовірним зниженням рівня аргініну, триптофану, фенілаланіну ($p < 0,01$) та орнітину, аспаригіну, аланіну, тирозину ($p < 0,05$) у хворих I групи. При цьому, на відміну від даних пацієнтів I групи, в обстежених II групи, навпаки, виявлено достовірне збільшення рівня орнітину (до $274,05 \pm 4,21$ нмоль/мл – $p < 0,01$).

Аналіз отриманих даних вказує на достовірне збільшення концентрації гомоцистеїну у сироватці крові з максимально вираженим відхиленням від норми у пацієнтів I групи (його збільшення до $33,6 \pm 0,5$ мкмоль/л – $p < 0,01$). Проведений аналіз встановив залежність між зміною концентрації гомоцистеїну у сироватці крові та зниженням рівнів вітамінів групи В у сироватці крові переважно у хворих на ЦД II типу та ХП. Сильна залежність виявлена між показником ГЦ та зниженням показника вітаміну В6 та В12 у сироватці крові ($r = 0,80$; $p < 0,01$ та $r = 0,94$; $p < 0,01$ відповідно), а також зворотна залежність між показником вітаміну В9 ($r = -0,92$; $p < 0,01$).

На збільшення рівня гомоцистеїну у сироватці крові при ЦД II типу та ХП впливає вираженість ДТК, а також зміни ВАКСК, а саме метіоніну, цистеїну та аргініну. При цьому рівень гомоцистеїну у сироватці крові корелює з III ступенем ДТК ($r = 0,92$; $p < 0,01$), а також – з показником цистеїну та метіоніну ($r = 0,88$; $p < 0,01$ та $r = 0,94$; $p < 0,01$ відповідно). Між показником аргініну та гомоцистеїном виявлено негативну кореляційну залежність ($r = -0,76$; $p < 0,01$).

У пацієнтів з ЦД II типу та ХП внаслідок ЗСН ПЗ та формування малябсорбції, мальдигестії виявлено зниження рівня вітамінів групи В у сироватці крові. Важливу роль також у виникненні понижених показників вітамінів групи В у хворих на ЦД II типу та ХП відведено ДТК. При цьому дисбаланс показників ВАКСК, у свою чергу, що має місце при ХП, особливо при його поєднанні з ЦД II типу, також сприяє збільшенню концентрації гомоцистеїну у сироватці крові.

Обговорюється роль дефіциту вітаміну D у розвитку ендотеліальної дисфункції, проліферації та міграції гладеньком'язових клітин, кальцифікації стінки артерій [182-184]. Результати наших досліджень вказують на залежність між дефіцитом рівня 25(OH)D в сироватці крові та швидкісними показниками кровотоку по ВБА (для V_{ps} $r= 0,74$; $p<0,01$ та негативний зв'язок для V_{ed} $r= -0,60$; $p<0,05$).

Відомо, що рівень ГЦ у сироватці вказує на пошкодження судинного ендотелію та формування ЕД при різних патологічних станах в організмі [182], у тому числі і при ЦД II типу та ХП. Нами досліджено також зміну рівня ЕнТ-1 у сироватці крові як одного з лабораторних вазоактивних маркерів, що проявляє судинозвужувальні властивості. Встановлено підвищення рівня ЕнТ-1 у сироватці крові, з максимальним показником у пацієнтів I групи, а саме – його збільшення до $1,25\pm 0,09$ фмоль/мл, при нормі $0,37\pm 0,07$ фмоль/мл у контрольної групи – $p<0,01$.

Одною з ознак патологічної зміни судинного ендотелію є порушення його здатності щодо вазодилатації в пробі з реактивною гіперемією ПА. Встановлено максимальне порушення показників ЕЗВД та ЕНВД при доплерографічному дослідженні ПА у хворих I групи (пацієнти з ЦД II типу та ХП). У хворих I групи виявлено зниження ЕЗВД до $8,68\pm 0,35$ %, тоді як у хворих II групи цей показник складав $10,06\pm 0,44$ %. Показник ЕНВД також максимально був пониженим у пацієнтів I групи і складав $16,56\pm 0,78$ % проти $20,09\pm 0,88$ % у хворих II групи ($p<0,01$). Ці зміни супроводжувалися зменшенням показників RI, що вказує на стан судинного опору, а також RI, що відображає стан мікроциркуляторного русла в обстежуваних нами пацієнтів із максимально вираженими відхиленнями від норми у пацієнтів I групи. Отже, підтвердженням ЕД у хворих на ЦД II типу та ХП є збільшення показників ГЦ та ЕнТ-і у сироватці крові, що, сприяє збільшенню вазоконстрикторних властивостей судинної стінки і, відповідно, проявляється зміною показників у пробі з реактивною гіперемією ПА.

Аналіз даних доплерографічного дослідження судин черевної порожнини вказує на зниження швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах черевної порожнини у хворих на ХП та ЦД II типу. Максимально виражені зміни в обстежених встановлено при дослідженні ВБА, особливо у пацієнтів з ХП та ЦД II

типу. Встановлено достовірне зниження V_{ps} та V_{ed} у хворих I групи – на $0,62 \pm 0,01$ ($p < 0,01$) та $0,06 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи, тоді як у хворих II групи лише показник V_{ps} зменшився достовірно на $0,23 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). При цьому встановлено достовірне збільшення індексів Пурсело та Гослінга з максимально вираженим відхиленням від норми також у обстежених I групи, а саме – їх збільшення в 1,1 ($p < 0,05$) та 1,2 ($p < 0,01$) рази відповідно.

Подальший аналіз дав змогу встановити залежність між зміною показників кровотоку по судинах черевної порожнини та лабораторними показниками ЕД. Отримані статистичні дані вказують на більш виражені зв'язки у хворих I групи, переважно по ВБА, зокрема сильна копреляційна залежність між збільшенням рівня гомоцистеїну та ЕнТ-1 та V_{ps} , V_{ed} , індексами RI та PS. Також встановлено вплив на порушення швидкісних показників кровотоку по ВБА вираженості IP та зниження рівня вітаміну D3 у сироватці крові. При цьому V_{ps} корелює з НОМА-IR та рівнем 25(OH)D в сироватці крові ($r = 0,86$; $p < 0,01$ та $r = 0,74$; $p < 0,01$), а також встановлено сильний зв'язок між V_{ed} та інсулінорезистентністю і негативну залежність між рівнем вітаміну D3 у сироватці крові у хворих I групи.

Результати кореляційного аналізу вказують, що зниження швидкісних показників кровотоку по судинах черевної порожнини впливає на вираженість ЗСН ПЗ у хворих на ЦД II типу та ХП. Отже, порушення кровопостачання ПЗ сприяє прогресуванню порушень як екзокринної, так і ендокринної функції ПЗ. При цьому важливу роль щодо порушення вісцерального кровотоку відведено формуванню ЕД у хворих при ЦД II типу та ХП. Формується зачароване коло: з одного боку, ДТК, зниження рівнів вітамінів групи В, що лежить в основі формування гіпергомоцистеїнемії, а також порушення рівнів біологічно активних вазоактивних речовин, ВАКСК призводять до ЕД, порушення кровотоку, прогресування уражень ПЗ при ЦД II типу. З іншого боку, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність теж негативно впливають на стан судинного ендотелію, що, у свою чергу, також призводить до прогресування ЗСН ПЗ. При цукровому діабеті II типу на фоні гіперінсулінемії та IP більш виражені прояви ДЕ, що прямо залежать від вітамінного

забезпечення, амінокислотного дисбалансу та тлі ДТК і є одним з компонентів формування ураження ПЗ у цих пацієнтів.

Дослідження рівнів ГІГ у хворих на ЦД II типу та ХП вказує на достовірне збільшення показника ССТ у сироватці крові з максимально вираженим відхиленням від норми у пацієнтів I групи (встановлено його збільшення на $0,292 \pm 0,009$ пг/мл – $p < 0,01$ у пацієнтів I групи і лише на $0,089 \pm 0,019$ пг/мл – $p < 0,05$ у хворих II групи). Ці зміни супроводжувались зменшенням показника ХЦК та ГН у сироватці крові з максимальним відхиленням від норми у пацієнтів на ЦД II типу та ХП. При цьому у хворих I групи рівень ХЦК зменшився в 1,8 рази ($p < 0,01$), тоді як у пацієнтів II групи – в 1,7 разів ($p < 0,05$), показник ГН у сироватці крові у пацієнтів I групи знизився в 1,9 рази ($p < 0,01$), тоді як у хворих II групи – в 1,8 рази ($p < 0,01$).

Встановлено залежність між підвищенням рівня ССТ та зниженням показника ГН у сироватці крові в обох групах досліджених пацієнтів ($r = 0,92$; $p < 0,01$ у хворих I групи та $r = 0,86$; $p < 0,01$ у хворих II групи). Доведено роль зміни показників вуглеводного обміну та рівнів ГІГ, що більш виражено у хворих I групи, особливо для динаміки рівня ССТ. При цьому у хворих на ЦД II типу та ХП встановлена сильна кореляційна залежність між рівнем ССТ у сироватці крові та HbA1c і НОМА-IR ($r = 0,90$; $p < 0,01$ та $r = 0,86$; $p < 0,01$) та негативний зв'язок між рівнем інсуліну ($r = -0,76$; $p < 0,01$).

Отримані нами дані вказують на взаємозв'язок між динамікою рівнів ГІГ в сироватці крові та вираженістю ЗСН ПЗ при ЦД II типу. Середньої сили інтенсивності зв'язок встановлено між рівнем ХЦ та ГН у сироватці крові і показниками ФЕ-1 у калі та ^{13}C -ЗТДТ, що вказують на ЗСН ПЗ у хворих I групи, та сильну залежність встановлено між зазначеними параметрами для визначення функції ПЗ та показником ССТ. Також рівень ССТ у хворих I групи корелює з вираженістю ЗСН ПЗ та даними ^{13}C -АДТ ($r = 0,80$; $p < 0,01$) й негативно корелює у пацієнтів II групи ($r = -0,74$; $p < 0,05$).

Проводяться різнопланові, у перш чергу експериментальні, дослідження для більш чіткого розуміння зв'язків між ендокринною функцією ПЗ та зміною рівнів ГІГ, що продукуються в тому числі й ПЗ. В роботі Sans M.D. та співавт. (2020 р.), що спрямовано на вивчення впливу ССТ на екзокринні клітини ПЗ на ізольованих

ацинусах ПЗ, що були відокремлені від острівців, встановлено, що ССТ інгібує секрецію амілази. Ці результати збіглися з нашими даними, на що вказують зниження амілазної активності ПЗ у хворих на ЦД II типу та ХП за даними ^{13}C -АДТ, а також взаємозв'язок між зниженням рівня амілази та збільшенням показника ССТ у сироватці крові. Інше дослідження зазначених авторів, що проведено на перфузійній ПЗ щурів, встановило, що збільшення показника глюкози призводить до секреції як інсуліну, так і ССТ. Отже, дві кардинально різні функції одного й того ж органу, без сумніву, впливають один на одного, при цьому, поєднання таких захворювань ПЗ, як ЦД II типу та ХП, взаємобтяжують протікання один одного [92].

Доведено роль зміни ГПГ у порушенні КУФ шлунка в обстежених хворих, а саме – переважно рівня ССТ та ГН, особливо при підвищенні кислотності шлунку. При цьому виражений гіперацидний стан, що має місце у 29,0 % хворих I групи, та помірна гіперацидність, що діагностовано у 43,3 % обстежених I групи, протікає з мінімальною клінічною симптоматикою на фоні ЦД II типу, що пов'язано з ДАН та вираженістю вегетативної дисфункції в цих пацієнтів.

Наукові дослідження частіше спрямовані на КУФ шлунка, у ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та при його поєднанні з іншими патологічними станами. Skubytska L.D., Severynovska O.V. (2014 р.) вказують на залежність між кислотністю шлункового соку та функцією травлення у хворих з поєднаною патологією, а саме – хронічним гастритом та супутнім ураженням підшлункової залози. Автори вказують на зниження КУФ шлунку при хронічному гастриті та у хворих на хронічний гастрит із ураженням ПЗ. При цьому більш виражене зменшення КУФ шлунку встановлено у пацієнтів з поєднаною патологією [185]. Результати наших досліджень вказують на зниження КУФ у хворих на ХП, що особливо виражено при його поєднанні з ЦД II типу.

Проведені дослідження підтвердили ДАН у хворих I групи. Встановлено залежність між вираженістю ознак ДАН за показниками тестів Ewing, Шелонга, 30:15 та підвищенням рівня інсуліну, HbA1c, вираженістю інсулінорезистентності. Аналіз отриманих даних також вказує на залежність ДАН від зниження рівнів вітамінів групи В у сироватці крові у хворих на ЦД II типу та ХП, на що вказує сильна

кореляційна залежність між рівнем вітаміну В1, В6 та В12 у сироватці крові ($r= 0,94$; $p<0,01$; $r= 0,70$; $p<0,05$ та $r= 0,84$; $p<0,01$ відповідно).

У свою чергу, прояви ДАН у хворих на ЦД II типу та ХП впливають на прогресування ураження судин та вираженість ЕД, особливо на швидкісні показники кровотоку по ВБА. При цьому зв'язок середньої сили інтенсивності встановлено між V_{ps} та V_{ed} по ВБА, та сильну залежність між індексом Пурсело ($r= 0,86$; $p<0,01$), а також індексом Гослінга ($r= 0,76$; $p<0,01$).

Отже, ДАН, що є поширеним ускладненням ЦД II типу, часто є однією з провідних причин ураження внутрішніх органів, у тому числі й органів травлення. При цьому слід зазначити, що особливістю ураження органів травлення, в тому числі і ХП при ЦД II типу, є його більш «стертий», не виражений клінічний перебіг, що багато в чому утруднює діагностику, призводить до несвоєчасної діагностики і, відповідно, до зниження ефективності лікування.

Хворим проведено комплексну терапію на фоні БЛ, що включала модифікацію способу життя, нормалізацію рівня цукру у сироватці крові (I група пацієнтів), призначення високих доз поліферментного препарату, спазмолітика та ІПП, а також додатково обстеженим 1.2 та 2.2 підгруп – амінокислотного комплексу, що містить аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату, а також препарат, до складу якого входить *Bacillus coagulans* та вітамін В9 та В12. Встановлено зменшення вираженості кишкової диспепсії, біліарної диспепсії та больового синдрому у хворих на ХП та ЦД II типу (I група) або без ЦД II типу на фоні прийому високих доз поліферментного препарату. Поряд із цим, такі симптоми, як метеоризм, відчуття «переповнення» після прийому їжі достовірно частіше зменшувались у пацієнтів 1.2 та 2.2 підгруп, а саме в 17,0 та 18,9 – $p<0,001$ разів та в 8,7 та 11,1 – $p<0,001$ рази відповідно, яким до складу комплексного лікування додатково включено амінокислотний комплекс. Позитивний ефект можна пояснити впливом на організм обстежених іонів цитрату, що входять до складу амінокислотного комплексу.

Призначення високих доз поліферментного препарату сприяло зниженню вираженості ЗСН ПЗ у всіх підгрупах обстежених нами пацієнтів, хоча максимально виражений позитивний ефект встановлено в 1.2 та 2.2 підгрупах обстежених хворих.

У пацієнтів на фоні комплексного лікування з використанням амінокислотного комплексу та препарату, що містить *Bacillus coagulans* та вітамін групи В, встановлено підвищення рівня ФЕ-1 у калі в 1,7 та 1,6 – $p < 0,01$ рази відповідно у пацієнтів 1.2 та 2.2 підгруп. Також максимально вражені позитивні зміни встановлено при повторному проведенні ^{13}C -ЗТДТ в 1.2 та 2.2 підгрупах пацієнтів, що проявилось достовірним збільшенням максимального показника $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв проведеного дослідження на $2,3 \pm 0,4$ % та на $1,7 \pm 0,6$ %, а також сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження на $6,2 \pm 0,4$ % – $p < 0,05$ та на $2,9 \pm 0,3$ % відповідно.

Аналіз повторного антропометричного дослідження після проведеного лікування вказує на перерозподіл пацієнтів щодо показника ІМТ. Нормальна вага тіла за показником ІМТ після лікування на 17,4 % та на 14,4 % ($p < 0,05$) збільшилась в 2.2 та 1.2 підгрупах пацієнтів. Повторне проведенням БІМ дослідження також вказує на позитивні зміни у трофологічному статусі в обстежуваних нами пацієнтів із максимально вираженим позитивним ефектом в підгрупах хворих, що додатково до БЛ отримували амінокислотний комплекс та препарат, що містить пробіотик та полівітаміни. У хворих на ЦД II типу та ХП встановлено достовірне зменшення жирової маси тіла в 1.2 підгрупі у чоловіків на $3,52 \pm 1,04$ % та на $3,35 \pm 0,52$ % у жінок – $p < 0,05$. Це супроводжувалось збільшенням м'язової маси тіла в 1.2 підгрупі у чоловіків на $2,21 \pm 0,63$ % та на $2,36 \pm 1,63$ % у жінок – $p > 0,05$. У хворих 2.2 підгрупи діагностовано збільшення м'язового компоненту тіла у чоловіків та достовірне збільшення м'язової маси тіла у жінок (на $2,80 \pm 0,30$ % – $p < 0,05$). Отримані зміни вказують на зменшення вираженості ЗСН ПЗ, що окрім позитивного впливу високих доз поліферментного препарату, що сприяє зменшенню вираженості малябсорбції та мальдігестії і, відповідно, призводить до покращення трофологічного статусу (збільшення м'язової маси тіла), також можна пояснити позитивним ефектом амінокислотного комплексу, до складу якого входить L-карнітин, що покращує метаболічні процеси в організмі, а також сприяє збільшенню м'язової маси у пацієнтів із ЦД II типу та ХП.

Встановлено зменшення вираженості ДТК після проведеного лікування. Слід зазначити, що курсовий прийом рифаксиміну не є достатнім для відновлення складу

мікрофлори товстої кишки у обстежених пацієнтів на ХП у поєднанні чи без ЦД II типу. В підгрупах пацієнтів, які додатково до БЛ отримували *Bacillus coagulans* та вітамін В9 та В12, а також амінокислотний комплекс, встановлено максимальні позитивні зміни у кількісному та якісному складі мікробного пейзажу товстої кишки, а саме збільшення *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia* з нормальними ферментативними властивостями та зменшення *Enterobacter*, патогенних стафілококів, *Klebsiella*, *Proteus*, грибів роду *Candida*. Після проведеного курсу терапії у хворих 1.2 підгрупи спостерігали зменшення ДТК в 14,5 рази ($p < 0,01$), що супроводжувалось збільшенням кількості хворих з ДТК I ст. (в 3,9 рази – $p < 0,01$). Після проведеного лікування у 28,0 % ($p < 0,01$) хворих 1.2 підгрупи нами не встановлено ДТК. У пацієнтів II групи також максимально виражений терапевтичний ефект щодо зменшення проявів ДТК встановлено в підгрупі хворих, що додатково отримували препарат з пробіотика у поєднанні з вітамінами групи В.

Аналіз отриманих даних вказує, що зменшення вираженості ДТК в обстежених хворих супроводжується нормалізацією резервів ВАКСК із максимальним позитивним ефектом в 1.2 та 2.2 підгрупах пацієнтів. Встановлено достовірне зменшення рівня цистеїну (на $47,16 \pm 0,40$ нмоль/мл – $p < 0,05$), метіоніну (на $21,73 \pm 0,15$ нмоль/мл – $p < 0,01$), проліну (на $34,14 \pm 0,05$ нмоль/мл – $p < 0,05$), що супроводжувалось підвищенням показника аргініну (на $25,54 \pm 0,73$ нмоль/мл – $p < 0,01$), аспарагіну (на $2,97 \pm 0,05$ нмоль/мл – $p < 0,01$), триптофану (на $15,96 \pm 0,22$ нмоль/мл – $p < 0,01$), а також аланіну (на $22,93 \pm 0,37$ нмоль/мл – $p < 0,05$) та орнітину (на $22,46 \pm 0,34$ нмоль/мл – $p < 0,05$) у сироватці крові у хворих 1.2 підгрупи.

Ці зміни відбувались на фоні зменшення вираженості порушень вуглеводного та ліпідного обмінів. Якщо в 1.1 підгрупі хворих на ЦД II типу та ХП встановлено лише тенденцію до зниження рівня цукру, інсуліну в сироватці крові та НОМА-IR, то у пацієнтів 1.2 підгрупи діагностовано достовірне зменшення показника глюкози (до $6,67 \pm 0,18$ ммоль/л), HbA1c (до $6,98 \pm 0,22$ % – $p < 0,01$), інсуліну (до $11,66 \pm 1,73$ Од/л – $p < 0,01$) у сироватці крові, а також зниження НОМА-IR – на $1,60 \pm 0,60$ ($p < 0,01$). У пацієнтів 2.2 підгрупи після проведеного комплексного лікування також

діагностовано достовірне зниження рівня інсуліну у сироватці крові (на $5,47 \pm 0,41$ Од/л – $p < 0,05$), а також показника НОМА-IR (на $0,75 \pm 0,02$ – $p < 0,05$).

Встановлено позитивний вплив препарату, до складу якого входить *Bacillus coagulans* та вітамін В9 та В12, окрім покращення кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки, також на рівень вітамінів групи В у сироватці крові. Аналіз отриманих даних вказує на максимально виражені позитивні зміни в рівнях вітамінів групи В у хворих 1.2 підгрупи, а саме рівень вітаміну В9 збільшився в 3,7 рази, вітаміну В6 – в 2,3 рази, вітаміну В12 – в 1,7 рази та вітаміну В1 – в 1,3 рази ($p < 0,01$). У пацієнтів 2.2 підгрупи рівні вищевказаних вітамінів збільшились у 2,1 рази, в 1,8 рази, в 1,2 рази ($p < 0,01$) та в 1,3 рази відповідно ($p < 0,05$). Достовірне збільшення рівня 25(ОН)D діагностовано лише у пацієнтів 1.2 підгрупи.

Як вказує аналіз отриманих даних, позитивна динаміка в показниках вітамінів групи В у сироватці крові у хворих на ЦД II типу та ХП супроводжувалася зменшенням вираженості ознак ДАН та ВД. При чому більш виражений вплив на динаміку ДАН має рівень Вітаміну В1 ($r = 0,90$; $p < 0,01$ для тесту Ewing; $r = 0,78$; $p < 0,01$ для тесту Шелонга та $r = 0,92$; $p < 0,01$ для тесту 30:15), а також вітаміну В12.

Збільшення рівня вітаміну В9, В6, В12 супроводжувалося зменшенням показника ГЦ у сироватці крові в 1,5 рази у хворих 1.2 підгрупи та в 1,9 рази в обстежених 2.2 підгрупи ($p < 0,05$). Проведена терапія з використанням амінокислотного комплексу, а також препарату з *Bacillus coagulans* та вітамінів групи В, виявилась ефективним методом корекції порушень судинного ендотелію. Встановлено достовірне зменшення рівня ЕнТ-1 у сироватці крові в 1,6 рази у хворих 1.2 підгрупи ($p < 0,05$) та в 1,9 рази у пацієнтів 2.2 підгрупи ($p < 0,01$) на фоні достовірного покращення показників доплерографічного дослідження ПА.

Аналіз отриманих даних вказує на нормалізацію ГГ у сироватці крові в обстежених хворих. Встановлено взаємозалежність між знизенням рівня ССТ у сироватці крові та збільшенням концентрації ГН в обох групах пацієнтів. Покращення ЗСН ПЗ на фоні прийому високих доз поліферментного препарату також сприяє нормалізації рівнів ГГ переважно у пацієнтів 1.2 підгрупи. Слід зазначити, що на фоні вираженого покращення показників ЗСН ПЗ та позитивної динаміки ГГ, у

хворих на ЦД II типу та ХП встановлено покращення вуглеводного обміну. При цьому рівень ССТ корелює з показником C^{13} -ЗТДТ та рівнем ФЕ-1 у калі ($r= 0,90$; $p<0,01$ та $r= 0,92$; $p<0,01$ відповідно), а також зі зменшенням рівня інсуліну та НОМА-IR ($r= 0,94$; $p<0,01$ та $r= 0,90$; $p<0,01$).

Проводяться вивчення ацино-інсулярної осі, у першу чергу на експериментальних моделях. Дослідження Pierzynowski S.G. та співавт. (2017 р.), проведені на інтактних свинях, вказують, що пероральне введення ферментного препарату ПЗ за 1 годину до глюкозотолерантного тесту сприяє зниженню показника цукру у крові. Інфузія амілази або пептидів амілази у поєднанні з глюкозою в біліопанкреатичну культуру сприяє зниженню рівня глюкози в крові у свиней з дуодено-еюнальним анастомозом. Отримані дані вказують на вплив ферментів ПЗ (амілази, а також її пептидів) на гомеостаз глюкози, завдяки зниженню загального всмоктування цукру в кров і інсуліновій відповіді [186]. В іншому дослідженні Pierzynowski S.G. та співавт. (2018 р.) вказано, що підвищення активності амілази ПЗ в сироватці крові після інфузії амілази сприяє зниженню стимульованого глюкозою продукцію інсуліну або С-пептиду в експериментальних тварин після барітрічної операції. Автори підкреслюють, що рівень амілази в крові - це динамічний фізіологічний показник, який є не просто наслідком вироблення екзокринних травних ферментів ПЗ, а є регулюючим сустратом, який сприяє асиміляції глюкози і регуляції прандіальної концентрації інсуліну [187]. Отримані наші результати також вказують на взаємозв'язок між динамікою вираженості ЗСН ПЗ та показників вуглеводного обміну, а саме показник ^{13}C -АДТ та ^{13}C -ЗТДТ у пацієнтів 1.2 підгрупи корелює з показником інсуліну ($r= 0,86$; $p<0,01$; $r= 0,80$; $p<0,01$), а також з показником HbA1c ($r= 0,82$; $p<0,01$ та $r= 0,76$; $p<0,01$) після проведеного комплексного лікування. У хворих II групи (пацієнти з ХП без ЦД II типу) після лікування залежність виявлено між результатами дихальних тестів та рівнем інсуліну ($r= 0,72$; $p<0,05$ для ^{13}C -АДТ та $r= 0,76$; $p<0,01$ для ^{13}C -ЗТДТ). Отже, корекція ЗСН ПЗ є також ефективним засобом для покращення показників вуглеводного обміну, при цьому не лише при ЦД II типу, а й у хворих з ХП, у яких діагностовано гіперінсулінемію.

Тактика ведення хворих з двома кадинально різними захворюваннями одного й того ж органу, а саме ПЗ, такими як ЦД II типу та ХП є надзвичайно складним та актуальним завданням академічної спільноти. Результати наших досліджень вказують, що ці два патологічні стани взаємообтяжують клінічний перебіг один одного. При цьому лікування, що спрямоване на зменшення вираженості ЗСН ПЗ із використанням високих доз поліферментного препарату, сприяє також покращенню показників вуглеводного обміну в пацієнтів із ЦД II типу та ХП. При цьому високі дози поліферментного препарату призводять не лише до покращення ЗСН ПЗ, а й до позитивної динаміки рівнів ГІГ, що також позитивно впливає на вуглеводний обмін у цих пацієнтів. Обґрунтованим є включення до складу комплексної терапії хворих на ЦД II типу та ХП амінокислотного комплексу, що містить бетаїн, аргінін, L-карнітин та іони цитрату для покращення клінічного перебігу поєднаної патології, а також для більш вираженої нормалізації трофалогічного статусу, амінокислотного дисбалансу, показників ЕД, зокрема й рівня гомоцистеїну. Окрім цього, позитивний вплив на динаміку рівня гомоцистеїну має призначення препарату, до складу якого входить *Bacillus coagulans* та вітамін В9 та В12, що завдячує нормалізації рівнів вітамінів групи В, вираженості ДТК, сприяє зниженню рівня вазоактивних біологічно активних речовин. Також доведено позитивний ефект комплексного лікування у хворих на ЦД II типу та ХП із використанням вищезазначених препаратів на вираженість ДАН, що, з іншого боку, підтримує нормальне функціонування судинного тонуусу в цих пацієнтів. Таким чином, діагностика лікування хворих на ЦД II типу та ХП має бути комплексною і спрямованою на зменшення вираженості ЗСН ПЗ, покращення показників вуглеводного обміну, амінокислотного спектру крові, ДТК, вітамінної недостатності, що, у свою чергу сприяє зменшенню ЕД та покращенню ознак ДАН, кровопостачання внутрішніх органів. Ефективними засобами в складі комплексного лікування хворих на ЦД II типу та ХП є амінокислотний комплекс та препарат, що містить *Bacillus coagulans* та вітамін В9 та В12.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведені теоретичні узагальнення і нове вирішення наукового завдання, пов'язаного з особливостями клінічного перебігу, діагностики та лікування хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет II типу.

1. Клінічний перебіг хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет II типу характеризується переважанням проявів кишкової диспепсії (закрепи, що змінюються проносами – 86,1 %; метеоризм – 68,9 % ($p < 0,05$)), відчуттям переповнення після прийому їжі – у 75,6 % обстежених ($p < 0,01$) та періодичних больових симптомів у верхніх відділах живота (у 75,0 % обстежених ($p < 0,05$)) на фоні вираженого зниження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози за показниками фекальної еластази-1 у калі (зниження її до $96,8 \pm 5,9$ мкг/г – $p < 0,01$) та даними ^{13}C -змішаного тригліцеридного дихального тесту (зниження сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ в кінці 360 хвилини дослідження до $14,5 \pm 0,7$ % – $p < 0,01$).

2. У хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит встановлено зниження рівня вітамінів групи В у сироватці крові, що прямо залежать від ступеня вираженості дисбіозу товстої кишки. При цьому максимально виражені зміни в показниках вітамінів групи В у сироватці крові діагностовано при дисбіозі товстої кишки III ступеня, а саме – зниження показника вітаміну В1 у сироватці крові до $22,9 \pm 1,8$ мкг/л, тоді як при ДТК I ст. – лише до $45,3 \pm 1,0$ мкг/л – $p < 0,01$; рівня вітаміну В6 – до $6,0 \pm 0,4$ мкг/л, тоді як при ДТК I ст. – лише до $7,8 \pm 0,6$ мкг/л – $p < 0,05$; концентрації вітаміну В9 – до $2,4 \pm 0,9$ нг/мл, тоді як при ДТК I ст. – лише до $4,8 \pm 0,9$ мкг/л – $p < 0,01$ та показника вітаміну В12 – до $138,9 \pm 3,3$ пг/мл, тоді як при ДТК I ст. – лише до $238,9 \pm 7,8$ пг/мл – $p < 0,01$.

3. У хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит встановлене достовірне підвищення рівня гомоцистеїну у сироватці крові (до $33,6 \pm 0,5$ мкмоль/л – $p < 0,01$), що корелює зі збільшенням концентрації цистеїну ($r = 0,88$; $p < 0,01$) та метіоніну ($r = 0,94$; $p < 0,01$), а також негативно корелює зі зниженням рівня аргініну ($r = -0,76$; $p < 0,01$) у сироватці крові.

4. У хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит ендотеліальна дисфункція судин проявляється збільшенням рівня ендотеліну-1 у сироватці крові (до $1,25 \pm 0,09$ фмоль/мл – $p < 0,01$), а також зниженням ЕЗВД (до $8,68 \pm 0,35$ % – $p < 0,01$) і ЕНЗВ (до $16,56 \pm 0,78$ % – $p < 0,01$). Встановлено пряму залежність між вираженістю ендотеліальної дисфункції та сповільненням кровотоку по судинах черевної порожнини, а саме рівень ендотеліну-1 та гомоцистеїну корелює з Vps та Ved по верхній брижовій артерії ($r = 0,88$; $p < 0,01$ та $r = 0,86$; $p < 0,01$ для Vps; $r = 0,90$; $p < 0,01$ та $r = 0,92$; $p < 0,01$ для Ved відповідно).

5. У хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит виявлено порушення рівнів гастроінтестинальних гормонів, а саме зниження показника гастрину (до $40,09 \pm 1,08$ пг/мл – $p < 0,01$) і холецистокініну (до $0,49 \pm 0,14$ нг/мл – $p < 0,05$) та підвищення рівня соматостатину ($0,789 \pm 0,051$ пг/мл – $p < 0,05$) у сироватці крові, що залежить від вираженості ЗСН ПЗ. При цьому показник ^{13}C -ЗТДТ прямо корелює з рівнем соматостатину і гастрину ($r = 0,90$; $p < 0,01$ та $r = 0,88$; $p < 0,01$ відповідно), а також встановлено зворотний зв'язок між зміною концентрації ССТ та рівнем інсуліну у сироватці крові ($r = -0,76$; $p < 0,01$).

6. Порушення кислотоутворюючої функції шлунка у хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит залежить від прогресування ознак діабетичної автономної нейропатії, що виникає на фоні порушень вуглеводного обміну і корелює з гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю за показником тесту Ewing ($r = 0,92$; $p < 0,01$ та $r = -0,88$; $p < 0,01$).

7. Лікування у хворих із цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит, що включає амінокислотний комплекс (аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату), препарат *Bacillus coagulans* та вітаміни групи В додатково до базисного лікування є ефективним методом терапії і дає змогу зменшити вираженість ЗСН ПЗ, а також сприяє нормалізації ІМТ у 40,0 % обстежених – $p < 0,05$.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Рекомендовано проводити дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ хворих на ЦД II типу з визначенням рівня ФЕ-1 у калі, а також за допомогою ¹³C-ЗТДТ.

2. Доцільно визначати кількісний та якісний склад мікрофлори товстої кишки хворих на ЦД II типу та ХП. При цьому ступінь ДТК з високою ймовірністю вказує на порушення концентрації вітамінів групи В, а також рівнів ВАКСК у цих пацієнтів.

3. Лікування хворих на ЦД II типу та ХП має бути комплексним і включати амінокислотний комплекс по 1 стику, розведеного у 100 мл води 3 рази на добу після прийому їжі на фоні БЛ з використанням високих доз поліферментного препарату та нормалізації рівня цукру в сироватці крові, модифікації способу життя тривалістю мінімум 1 місяць. При цьому використання амінокислотного комплексу цим пацієнтам проявляє різноспрямований позитивний ефект – завдяки компонентам, що входять до його складу, а саме: аргінін сприяє підвищенню рівня аргініну у сироватці крові, що, у свою чергу, нормалізує біосинтез оксиду азоту, і тим самим зменшується вираженість ЕД та покращується кровообіг, у тому числі і в судинах черевної порожнини, що кровопостачають підшлункову залозу; бетаїн – призводить до зменшення рівня метіоніну в організмі, що, у свою чергу, сприяє зниженню рівня гомоцистеїну у сироватці крові, забезпечуючи покращення показників ЕД; L-карнітин – покращує ліпідний обмін, а також призводить до збільшення м'язової маси в організмі; іони цитрату сприяють усуненню диспептичних явищ у хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит.

4. У комплексній терапії хворих на ЦД II типу та ХП доцільно використовувати комбінований препарат, до складу якого входить фолієва кислота, вітамін В12, а також *Bacillus coagulans* – по 2 капсули 2 рази на добу протягом 1 місяця для зменшення вираженості ДТК, покращення вітамінного забезпечення організму, нормалізації балансу ВАКСК, що, у свою чергу, сприяє зменшенню вираженості ЕД і покращенню швидкісних показників кровотоку на фоні зменшення вираженості ДАН в цих пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Pierzynowska K, Oredsson S, Pierzynowski S. Amylase-Dependent Regulation of Glucose Metabolism and Insulin/Glucagon Secretion in the Streptozotocin-Induced Diabetic Pig Model and in a Rat Pancreatic Beta-Cell Line, BRINBD11. *Journal of Diabetes Research* Volume 2020. Article ID 2148740, 10 pages <https://doi.org/10.1155/2020/2148740>
2. Журавльова ЛВ, Сокольнікова НВ. Ураження міокарда на фоні цукрового діабету: фокус на патогенетичні та діагностичні особливості кардіоміопатії Ліки України. 2013; 6 (172): 4-8.
3. Шкала ЛВ, Мишаніч ГІ, Шкала ОВ, Черпак ОВ, Карапетян ОА, Волковська ТГ. Патогенетичні механізми та ознаки серцево-судинних уражень при цукровому діабеті 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018; 14: 242-246.
4. Корж ОМ. Профілактика серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті: роль глікемічного контролю. *Сімейна медицина*. 2019; 1(81): 76-79 [doi: 10.30841/2307-5112.1.2019.172215](https://doi.org/10.30841/2307-5112.1.2019.172215)
5. Цитовський МН. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. 2017; 1(55): 168-177.
6. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet (London, England)*. 2017; 389: 2239–2251. [doi: 10.1016/s0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30058-2)
7. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment *Digestive Diseases and Sciences*. 2017; 62(7): 1702–1712. [doi: 10.1007/s10620-017-4602-2](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4602-2)
8. Xiao X, Fischbach S, Zhang T, et al. SMAD3/Stat3 Signaling Mediates beta-Cell Epithelial-Mesenchymal Transition in Chronic Pancreatitis-Related Diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017; 66(10): 2646-2658. [doi: 10.2337/db17-0537](https://doi.org/10.2337/db17-0537)
9. Христич ТМ Хронічний панкреатит та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: патогенетичні особливості поєднання Здоров'я України. Тематичний номер. 2020; 1(55): 22-25.

10. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Ефективність Східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. Вестник клубу панкреатологов. 2019; 4(45): 34-38.
11. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J*. 2017; 5: 153–199. doi: 10.1177/2050640616684695
12. Lomakina EYu, Taratina OV, Belousova EA. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: a review of the literature. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47(6): 525–534. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-075
13. Pierzynowski SG, Gregory PC, Filip R, et al. Glucose homeostasis dependency on acini–islet–acinar(AIA)axiscommunication: a new possible pathophysiological hypothesis regarding diabetes mellitus. *Nutrition and Diabetes* 2018; 8: 55 doi: 10.1038/s41387-018-0062-9
14. Бабінець ЛС, Назарчук НВ, Боцюк НЄ, та ін. Трофологічний статус хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2015; 1: 142-143.
15. Johnston PC, Thompson J, Mckee A, Hamill C, Wallace I. Diabetes and Chronic Pancreatitis: Considerations in the Holistic Management of an Often Neglected Disease. *Journal of Diabetes Research*. 2019; Article ID 2487804 <https://doi.org/10.1155/2019/2487804>
16. Wang HH, Lee DK, Liu M, et al. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020; 23(3): 189-230. doi: 10.5223/pghn.2020.23.3.189
17. Sartorius B, Sartorius K, Aldous C, et al. Carbohydrate intake, obesity, metabolic syndrome and cancer risk ? A two-part systematic review and meta-analysis protocol to estimate attributability. *BMJ Open*. 2016; 6(1): e009301. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009301

18. Bijari M, Jangjoo S, Emami N, et al. The Accuracy of Visceral Adiposity Index for the Screening of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2021; 6684627 doi: 10.1155/2021/6684627
19. Pan'kiv VI. Diabetes Mellitus: definition, classification, epidemiology, risk factors. *International Endocrinology Journal*. 2013; 7 (55): 95-104. (in Ukrainian)
20. Babinec LS, Zacharchuk UM, Pidruchna SR. Zastosuvanja balnoji sistemi M-ANNHEIM pri chronichnomu pancreatiti u komorbidnosti z cukrovim diabetom v ambulatornij practici. Thematic number. *Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology*. 2016; 2 (40): 54-55. (in Ukrainian).
21. Zhuravlyova LV, Shekhovtsova YuO. Hyperadipocytokemia – marker of remodeling of the pancreas in chronic pancreatitis with type 2 diabetes mellitus. *Suchasna Gastroenterologija*. 2016; 5 (91): 15-20. (in Ukrainian).
22. Cano-Nigenda V, Nader-Kawachi JA, de la Luz Andrade-Magdaleno M, et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review *Rev Invest Med Sur Mex*, 2016; 23(1): 4-9. doi:10.13140/RG.2.2.28073.24163
23. Santos Breder IS, Sposito AC. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2019; 65(1): 56-60. doi: 10.1590/1806-9282.65.1.56
24. Урбанович АМ, Ланюш ФВ. Роль греліну та серотоніну в контролі харчової поведінки у хворих на ожиріння та цукровий діабет 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020; 16(2): 145-151. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201300
25. Урманова ЮМ, Мухтарова ШШ, Гроссман АБ, Мухтарова МЗ, Тригулова РХ. Прогностические признаки неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020; 16(2): 98-103. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201293
26. Сердулець ЮІ. Особливості клінічного перебігу остеоартрозу, поєданого з цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням та артеріальною гіпертензією. *Вестник клуба панкреатологов*. 2018; 4(41): 42-46.

27. Moțațaiianu A, Maier S, Bajko Z, et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients BMC Neurology. 2018; 18(1): 126. doi: 10.1186/s12883-018-1125-1
28. Солов'юк ОА, Кулинич РЛ Вплив дапагліфлозину на структурно-функціональні властивості артеріальних судин у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням. Патологія. 2020; 17, 3(50): 306-312. doi: 10.14739/2310-1237.2020.3.221734
29. Arroba AI, Mazzeo A, Cazzoni D, et al. Somatostatin protects photoreceptor cells against high glucose-induced apoptosis. Mol Vis. 2016; 22: 1522–1531.
30. Корпачева-Зиных ЛВ, Гурина НМ. Биологические свойства S-аденозил-L-метионина и возможности его применения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Укр. Мед. Часопис. 2014; 2(100): 97-101.
31. Дука ЮМ, Жержова ТА. Опыт применения препаратов аргинина у беременных женщин при гипегомоцистеинемии. Український хіміотерапевтичний журнал. 2013; 3–4 (30): 43-45.
32. Бучинская НВ, Исупова ЕА, Костик ММ. Гомоцистинурия: литературный обзор и описание клинического случая. Вопросы современной медицины. 2019; 18(3): 187-195. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2036>
33. Гарбузова ВЮ, Полоніков ОВ, Строй ДО. Аналіз впливу поліморфізму С →Т гена N5, N10-метилентетрагідрофолатредуктази на розвиток ішемічного інсульту у людей з різними факторами його ризику. Фізіол. журн. 2014; 60(2): 18-24.
34. Нечипорук ВМ, Заїчко НВ, Мельник АВ, Струтинська ОБ, Корда ММ. Особливості впливу гіпергомоцистеїнемії на метаболізм сірковмісних амінокислот у печінці щурів з різною функцією щитоподібної залози. Медична та клінічна хімія. 2019; 21(1): 103-112.
35. Корост ЯВ. Гіпергомоцистеїнемія: маркер дефіциту вітамінів групи В і незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Ліки України. 2018; 1(217): 33-66.
36. Волотко ЛО . Математичний аналіз оцінки рівня гомоцистеїну в сироватці крові як предиктора розвитку менінгіту в новонароджених із гіпоксично – ішемічним

ураженням центральної нервової системи. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5-6(28): 102-109. doi: 10.26693/jmbs05.06.102

37. Агранович НВ, Пилипович ЛА, Алботова ЛВ. Прогностическая значимость некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии хронической патологии почек при хронической обструктивной болезни легких. *Nephrology*. 2018; 22(5): 25-30.
38. Луцюк МБ, Артемчук МА, Тертишна ОВ, та інші. Харчування та синдром гіпергомоцистеїнемії. *Biomedikal and biosociak anthropology*. 2015; 24: 201-206.
39. Малиновська ЛБ, Селюк ВМ, Войтович ОІ, Кульчицький ББ. Місце гіпергомоцистеїнемії в патогенезі атеросклерозу і тромбозу. *Серце і судини*. 2016; 3: 97-103.
40. Коваленко ВМ, Андрушко П, Талаєва ТВ. Зв'язок гіпергомоцистеїнемії з метаболічними факторами ризику у хворих на ішемічну хворобу серця . *Український кардіологічний журнал*. 2011; 6: 66-70.
41. Орловський ВФ, Кучма НГ, Орловський ОВ. Рівень гомоцистеїну плазми крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Запорізький медичний журнал*. 2015; 3: 65-68.
42. Максимова МЮ, Иванов АВ, Никифорова КА. Сахарный диабет 2-го типа у пациентов с острым ишемическим инсультом ассоциируется со снижением уровня глутатиона в плазме крови. *Российский неврологический журнал*. 2020; 25(5):29-35. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-5-29-35>
43. Дюдюн АД, Романенко КВ. Ендотеліальна дисфункція судин і порушення реологічних властивостей крові в патогенетичних побудовах склеродермії. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2015; 1-2: 33-40.
44. Dudnik VM, Khromykh KV. The role of asthma's basic therapy in the development of endothelial dysfunction in children. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(2):45-52. DOI:10.12775/PPS.2015.01.02.004
45. Кутельмах ОІ. Взаємозв'язок вітаміну D, гомоцистеїну та стоматологічних захворювань (огляд літератури). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019; 12-1(29): 104-112.

46. Татарчук ТФ. Вітамін D-дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки. Здоров'я України. Тематичний номер. 2018; червень: 50-53.
47. Sahu A, Gupta R, Kavishwar A, Singh RK. Cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: role of homocysteine as an inflammatory marker. Ukr. Biochem. 2016; 88(2): 35-44.
48. Нечаева ГИ, Друк ИВ, Лялюкова АС. Современное понимание клинического значения гипергомоцистеинемии: акцент на сахарный диабет. Лечащий врач. 2017. <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436806>
49. Тапильская НИ, Гайдуков СН. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции. Гинекология. 2016; 15(3): 70-74.
50. Малярська НВ, Калініченко МА. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. Ліки України. 2017; 1(207): 38-41.
51. Перцева НО. Ендотеліальна дисфункція та судинно- тромбоитарний гемостаз у хворих на цукровий діабет 2 типу з атеріальною гіпертензією на тлі поганої компенсації глікемії. Морфологія. 2017; 11(1): 51-57 doi: 10.26641/1997-9665.2017.1.51-57
52. Трещинская МА. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии. Укр. Мед. Часопис. 2011; 5 (85): 97-109.
53. Лемко ОІ, Вантюх НВ. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (Частина I). Український терапевтичний журнал. 2017; 2: 91-97.
54. Васина ЛВ, Петрищев НН, Власов ТД. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Региональное кровообращение. 2017; 16(1): 4-15.
55. Катеренчук ІП. Корекція ендотеліальної дисфункції як важлива складова зменшення кардіоваскулярного ризику: протекторні властивості аргініну. Лікар практик. 2017; 6(4): 21-26.

56. Березовская ТС, Мироманова НА. Дивгностическое значение определения гомоцистеина в сыворотке крови у детей пи нейроинфекции . Журнал инфектологии. 2018; 10(1): 42-46.
57. Денисенко Н, Генкель ВВ, Шапошник ИИ. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с атериальной гипертензией и атеросклерозом периферических артерий. Милена Казанский медицинский журнал. 2016; 97(5): 691-69.
58. Зелінка-Хобзей ММ, Тарасенко КВ. Ендотеліальна дисфункція, як патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2019; 2(149): 34-40.
59. Трусов ДВ, Бычкова МВ, Кулюцина ЕР, Починина НК. Гомоцистеин и цистатин С как высокочувствительные биомаркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим риносинуситом и хроническим тонзиллитом. Эффективная фармакотерапия. 2020; 37: 14-20.
60. Дудник ВМ, Хромих КВ. Вазорегуляторна функція судинного ендотелію у дітей, хвоих на бронхіальну астму. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2017; 11(1): 42-48.
61. Кузнецова ИВ. Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы. Медицинский алфавит. 2019; 33(4): 6-14. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-33\(408\)-6-14](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-33(408)-6-14)
62. Горбачова СВ, ІБеленічев ІФ, Абрамов АВ. Вплив тіолових антиоксидантів на прояви ендотеліальної дисфункції в судинах головного мозку щурів з порушенням мозкового кровообігу. Медична та клінічна хімія. 2015; 17(2): 9-13.
63. Гоженко АИ, Кузнецова АС, Кузнецов ЕС. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики. Эндокринологія. 2017; 22(2): 171-181.
64. Белоцерковская МА, Родин ЮВ, Юсупов РЮ Эндотелийзависимая вазодилатация и гомоцистеин как маркеры эндотелиальной дисфункции у соблных с стенотическими поражениями сонных артерий. Міжнародний неврологічний журнал. 2014; 8(70): 24-28.

65. Охотнікова ОМ, Поночевна ОВ, Мелліна КВ, Кваченюк ОГ. Ендотеліальна дисфункція як фактор розвитку, тяжкого перебігу і прогнозу системних васкулітів у дітей. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017; 2(99): 46-52.
66. Півторак К.В. Дисфункція ендотелію та порушення функції печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015; 2(19): 545-549.
67. Архипкіна ТЛ. Особливості гомоцистеїнемії у молодих жінок хворих на синдром полікістозних яєчників. Світ медицини та біології. 2015; 1(48): 9-13.
68. Подзолков В.И, Брагіна АЕ, Дружинина НА. Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(5): 11-16.
69. Горбунов ВВ, Аксенова ТА, Скобова ЮВ. Современный взгляд на проблему дисфункции эндотелию как фактора развития сердечно-сосудистой патологии у больных анкилозирующим спондилитом. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2018; 3: 99-106.
70. Гайструк НА, Надєждін МВ, Стеняньський РП. Встановлення прогностичної цінності гіпергомоцистеїнемії як фактор ризику формування дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом. Вісник морфології. 2015; 1(21): 145-147.
71. Геник СІ, Гриб ВА, Максимчук. Ендотеліальна дисфункція при транзиторній ішемічній атаці у вертебо-базиллярному басейні. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. 2019; 6(58): 17-24. doi: 10.21802/2304-7437-2019-6(58)-17-24
72. Дубоносова ДГ, Голивец ТП, Петрова ГД, Гагарина ДО. Гипергомоцистеинемия как индикатор эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме в молодом возрасте (случай из клинической практики), Серия: Медицина. Фармация. 2019; 42(4): 400-408.
73. Tirkes T, Christie YJ, Liang L. et al. Association of Pancreatic Steatosis With Chronic Pancreatitis, Obesity, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pancreas*. 2019; 48(3): 420–426. doi: 10.1097/MPA.0000000000001252

74. Зозуля ІС, Зозуля АІ, Волосовець АО, Бігун ІЮ. Нейропатії: діагностика, диференційна діагностика, лікування. Укр. Мед. Часопис. 2019; 2(130): 1-2.
75. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, et al. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*. 2014; 5: 205.
76. Kaur N, Kishore L, Singh R. Diabetic Autonomic Neuropathy: Pathogenesis to Pharmacological Management. *J Diabetes Metab*. 2014; 5(7): 402:410. doi: 10.4172/2155-6156.1000402
77. Mosiychuk L.M, Shevtsova OM, Petishko OP. Clinical and vegetative disorders, adaptive capacity and stress resistance in patients with precancerous conditions of the stomach in comorbidity with thyroid pathology. *Gastroenterologia*. 2021; 55(1): 1-6.
78. Степанов ЮМ, Зигало ЕВ. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів і стресостійкості в гастроентерологічних хворих (використання новітніх технологій PRECISE-діагностики). *Гастроентерологія*. 2020; 54(2): 113-123.
79. Плотникова ЕЮ, Грачева ТЮ, Москвина ЯВ. Роль психосоматических факторов в формировании заболеваний органов пищеварения. *Вестник клуба панкреатологов*. 2018; 4(41): 58-65.
80. Циммерман ЯС. Учение о дисбиозе («дисбактериозе») кишечника: состояние проблемы и новые тенденции. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019; 4(45): 44-53. doi: 10.33149/vkr.2019.04.06
81. Wouw M, Boehme M, Lyte JM, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. 2018; 596(20): 4923-4944. doi:10.1113/JP276431.
82. Besten G, Lange K, Havinga R, van Dijk TH, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013; 305(12): G900-10. doi: 10.1152/ajpgi.00265.2013.
83. Boets E, Gomand SV, Deroover L, et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study. *J Physiol*. 2017; 595(2): 541-555. doi: 10.1113/JP272613

84. Губергриц НБ, Беляева НВ, Клочков АЕ. Дайджест исследований по диагностике и лечению заболеваний поджелудочной железы: что нового в 2019 году? Сучасна гастроентерологія. 2020; 1(111): 76-90.
85. Tang R, Li L. Modulation of Short-Chain Fatty Acids as Potential Therapy Method for Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021; Article ID 6632266. doi:10.1155/2021/6632266.
86. Liu R, Hong J, Xu X. et al. Gut microbiome and sérum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nature Medicine*. 2017; 7: 859–868. doi: 10.1038/nm.4358
87. Ye JZ, Li YT, Wu WR, Shi D, et al. Dynamic alterations in the gut microbiota and metabolome during the development of methionine-choline-deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(23): 2468-2481. doi: 10.3748/wjg.v24.i23.2468
88. Hosseinkhani F, Heinken A, Thiele I, et al. The contribution of gut bacterial metabolites in the human immune signaling pathway of non-communicable diseases. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1): 1-22. doi: 10.1080/19490976.2021
89. Sun L, Pang Y, Wang X, et al. Ablation of gut microbiota alleviates obesity-induced hepatic steatosis and glucose intolerance by modulating bile acid metabolism in hamsters. *Acta Pharm Sin B*. 2019; 9(4): 702-710. doi: 10.1016/j.apsb.2019.02.004
90. Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Benef Microbes*. 2014; 5(1): 3-17. doi: 10.3920/BM2012.0065
91. Bona MD, Torres CHM, Lima SCVC, et al. Intestinal barrier function in obesity with or without metabolic syndrome: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2021; 11(5): e043959. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043959
92. Sans MD, Bruce J, Williams JA. Regulation of Pancreatic Exocrine Function by Islet Hormones. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2020; 1: 1-37. doi: 10.3998/panc.2020.01

93. Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci. Rep.* 2017; 7: 43640. doi: 10.1038/srep43640
94. Zhang C, Ma S, Wu J, Luo L, et al. A specific gut microbiota and metabolomic profiles shifts related to antidiabetic action: The similar and complementary antidiabetic properties of type 3 resistant starch from *Canna edulis* and metformin. *Pharmacol Res.* 2020; 159: 104985. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104985>
95. Pascale A, Marchesi N, Govoni S, et al. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2019; 49: 1-5. doi: 10.1016/j.coph.2019.03.011
96. Alkhalaf F, Soliman AT, De Sanctis V. Metformin Use in Adolescents: Old and New Therapeutic Perspectives. *Diabetes Metab.* 2014; 5: 12 doi: 10.4172/2155-6156.1000472
97. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature.* 2015; 528: 262–266. doi: 10.1038/nature15766
98. Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. *Hormones (Athens).* 2019; 18(2): 141-144. doi: 10.1007/s42000-019-00093-w
99. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading *Akkermansia muciniphila* and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care.* 2017; 40(1): 54-62. doi: 10.2337/dc16-1324
100. Rodriguez J, Hiel S, Delzenne NM. Metformin: old friend, new ways of action-implication of the gut microbiome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018; 21(4): 294-301. doi: 10.1097/MCO.0000000000000468
101. Cabreiro F. Metformin Joins Forces with Microbes. *Cell Host Microbe.* 2016; 19(1): 1-3. doi: 10.1016/j.chom.2015.12.012

102. Mardinoglu A, Boren J, Smith U. Confounding Effects of Metformin on the Human Gut Microbiome in Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2016; 23(1): 102. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.012
103. Журавльова ЛВ, Шеховцова ЮО. Цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит: одна залоза – дві проблем. *Ліки України.* 2014; 9 (185): 11-14.
104. Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY, et al. Evidence of beta-Cell Dedifferentiation in Human Type 2 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(3): 1044–1054. doi: 10.1210/jc.2015-2860
105. Da Silva Xavier G. The cells of the islets of Langerhans. *J. Clin. Med.* 2018 ; 7(3): 54. doi: 10.3390/jcm7030054
106. Diedisheim M, Oshima M, Albagli O, et al. Modeling human pancreatic beta cell dedifferentiation. *Mol. Metab.* 2018; 10: 74-86. doi: 10.1016/j.molmet.2018.02.002.
107. Lafferty RA, Tanday N, Moffett RC, et al. Positive Effects of NPY1 Receptor Activation on Islet Structure Are Driven by Pancreatic Alpha- and Beta-Cell Transdifferentiation in Diabetic Mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Feb 25; 12: 633625. doi: 10.3389/fendo.2021.633625
108. Lafferty R, Flatt P, Irwin N. Emerging therapeutic potential for peptide YY for obesity-diabetes. *Peptides.* 2018; 100: 269-274. doi: 10.1016/j.peptides.2017.11.005.
109. Kim W, Fiori JL, Shin Y-K, et al. Pancreatic polypeptide inhibits somatostatin secretion. *FEBS Lett.* 2015; 588: 3233–3239. doi: 10.1016/j.febslet.2014.07.005
110. Skrha J, Busek P, Uhrova J, et al. Lower plasma levels of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) and pancreatic polypeptide (PP) in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas and their relation to the presence of impaired glucoregulation and weight loss. *Pancreatology.* 2017; 17: 89–94. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.004
111. Hart PA, Baichoo E, Bi Y, et al. Pancreatic polypeptide response to a mixed meal is blunted in pancreatic head cancer associated with diabetes mellitus. *Pancreatology.* 2015; 15: 162–166. doi: 10.1016/j.pan.2015.02.006
112. Nagpal SJS, Bamlet WR, Kudva YC, et al. Comparison of fasting human pancreatic polypeptide levels among patients with pancreatic ductal adenocarcinoma, chronic

- pancreatitis, and type 2 diabetes mellitus. *Pancreas*. 2018; 47: 738–741. doi: 10.1097/MPA.0000000000001077
113. Thomsen SK, Ceroni A, van de Bunt M, et al. Systematic functional characterization of candidate causal genes for type 2 diabetes risk variants. *Diabetes*. 2016; 65: 3805–3811. doi: 10.2337/db16-0361
114. Wei Q, Qi L, Hao Lin, et al. Pathological Mechanisms in Diabetes of the Exocrine Pancreas: What’s Known and What’s to Know. *Front. Physiol*. 2020; 11: 570276. doi: 10.3389/fphys.2020.570276.
115. Chen C, Cohrs CM, Stertmann J, Bozsak R, Speier S. Human beta cell mass and function in diabetes: recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. 2017; 6(9): 943–957. doi: 10.1016/j.molmet.2017.06.019
116. Lawlor N, George J, Bolisetty M, et al. Singlecell transcriptomes identify human islet cell signatures and reveal cell-type-specific expression changes in type 2 diabetes. *Genome Res*. 2017; 27: 208-222. doi: 10.1101/gr.212720.116.
117. Sarnobat D, Moffett RC, Gault VA, et al. Effects of long-acting GIP, xenin and oxyntomodulin peptide analogues on alpha-cell transdifferentiation in insulin-deficient diabetic $\text{Glu}^{\text{CreERT2}};\text{ROSA26-eYFP}$ mice. *Peptides*. 2020; 125: 170205. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170205
118. Damsteegt EL, Hassan Z, Hewawasam NV, et al. A Novel Role for Somatostatin in the Survival of Mouse Pancreatic Beta Cells. *Cell Physiol. Biochem*. 2019; 52(3): 486-502. doi: 10.33594/0000000035
119. Kaptaner B. Immunohistochemical distribution of insulin-, glucagon- and somatostatin-containing cells in the pancreas of Lake Van fish (*Alburnus tarichi* Gldenstdt, 1814) (Cyprinidae). *Eur J Histochem*. 2019; 63(1): 2999. doi: 10.4081/ejh.2019.2999.
120. Goodarzi MO, Nagpal T, Greer P, et al. Genetic Risk Score in Diabetes Associated With Chronic Pancreatitis Versus Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2019; 10 (7): p e 00057. doi: 10.14309/ctg.0000000000000057
121. Bellin MD, Whitcomb DC, Abberbock J, et al. Patient and Disease Characteristics Associated With the Presence of Diabetes Mellitus in Adults With Chronic Pancreatitis

- in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(9): 1457–1465. doi: 10.1038/ajg.2017.181
122. Zhu X, Liu D, Wei Q, et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Chronic Pancreatitis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas.* 2019; 48(7): 868-875. doi: 10.1097/mpa.0000000000001359
123. Hart AP, Andersen KD, Mather JK. Evaluation of a Mixed Meal Test for Diagnosis and Characterization of Pancreatic Diabetes Secondary to Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis: Rationale and Methodology for the DETECT Study From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2018; 47(10): 1239–1243. doi: 10.1097/MPA.0000000000001168
124. Pendharkar SA, Mathew J, Petrov MS. Age- and sex-specific prevalence of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas: A population-based study. *Dig Liver Dis.* 2017; 49: 540–544. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.010
125. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (Type 3c): A retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2017; 40: 1486–1493. doi: 10.2337/dc17-0542
126. Mumme L, Breuer TGK, Rohrer S, et al. Defects in alpha-cell function in patients with diabetes due to chronic pancreatitis compared with patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care.* 2017; 40: 1314–1322. doi: 10.2337/dc17-0792
127. Olesen SS, Poulsen LJ, Novovic S, et al. Multiple risk factors for diabetes mellitus in patients with chronic pancreatitis: A multicentre study of 1117 cases. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8(4): 453–461. doi: 10.1177/2050640620901973
128. Гладки О. Менш поширені причини екзокринної недостатності підшлункової залози Адаптований переклад з англ. Здоров'я України. 2018. Singh V. K. et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(39): 7059-7076 DOI: 10.3748/wjg.v23.i39.7059
129. Губергіц НБ, Фоменко ПГ, Голубова ОО, Беляєва НВ. Раціональний вибір інгібітора протонної помпи для лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з медикаментозними ураженнями печінки Частина 1. Вихідний стан підшлункової

- залози та печінки, метаболічного гомеостазу. Якість життя хворих з поєднаною патологією. Сучасна гастроентерологія. 2016; 1: 63-81.
130. В'юн ТІ. Механізми реалізації остеопенічних станів у пацієнтів із сукупним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби. Вестник клубу панкреатологов. 2018; 4(41): 36-41.
131. Скубицька ЛД, Севериновська ОВ. Кислоутворююча функція шлунку при хронічному гастриті та при хронічному гастриті з супутнім уявленням підшлункової залози. Світ медицини та біології. 2015; 4(54): 69-72.
132. Hart PA, Conwell DL. Chronic pancreatitis Managing a Difficult Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(1): 49-55. doi: 10.14309/ajg.0000000000000421
133. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Res*. 2018; 7(F1000 Faculty Rev): 607. doi: 10.12688/f1000research.12852.1
134. Olesen SS, Krarup, H, Poulsen, JL et al. Pancreas-specific plasma amylase for assessment and diagnosis of chronic pancreatitis: new insights on an old topic. *United Eur. Gastroenterol*. 2019; 7(7): 955-964. doi: 10.1177/2050640619846011
135. Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* . 2017; 62(7): 1745-1750. doi: 10.1007/s10620-017-4518-x .
136. Yadav D, Park WG, Fogel E, et al. PROspective Evaluation of Chronic Pancreatitis for EpidEmiologic and Translational StuDies (PROCEED): Rationale and Study Design From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2018; 47 (10): 1229–1238. doi: 10.1097/MPA.0000000000001170
137. Kleeff J, Whitcomb D, Shimosegawa T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17060. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.6>
138. Schwarzenberg SJ, Uc A, Zimmerman B, et al. Chronic pancreatitis: Pediatric and adult cohorts show similarities in disease progress despite different risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68: 566–573. doi: 10.1097/MPG.0000000000002279
139. Brock C, Molle Nielsen L, Lelic D, Drewe M. A Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(42): 7231–7240. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7231

140. El Sayed SA, Mukherjee S. Physiology, Pancreas. 2019. Available online at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083590/>
141. Гонцарюк ДО. Про особливості фармакотерапії хронічного панкреатиту (огляд літератури). Вестник клуба панкреатологов. 2018; 4(41): 20-25.
142. Sperti C, Moletta L. Определение стадии хронического панкреатита при помощи функциональных тестов оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы: какие тесты лучшие? Вестник клуба панкреатологов. 2018; 4(41): 16-19.
143. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options* . 2015; 13(3): 347-53.
144. Швець ОВ. Діагностика та корекція зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози: сучасний стан питання. *Здоров'я України*. 2016; 2; 12.
145. Yang D, E Forsmark C. Chronic pancreatitis *Current Opinion in Gastroenterology*. 2017; 33(5): 396-403. doi: 10.1097/MOG.0000000000000377
146. Tanday N, Moffett RC, Gault VA, et al. Enzymatically stable analogue of the gut-derived peptide xenin on beta-cell transdifferentiation in high fat fed and insulin-deficient *Ins1^{Cre/+}; Rosa26-eYFP* mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 Mr; 37(3): e3384. doi: 10.1002/dmrr.3384
147. Lafferty RA, Tanday N, Moffett RC, et al. Positive Effects of NPY1 Receptor Activation on Islet Structure Are Driven by Pancreatic Alpha- and Beta-Cell Transdifferentiation in Diabetic Mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 633625. doi:10.3389/fendo.2021.633625.
148. Pierzynowski SG, Goncharova K, Woliński J, Prykhodko O, Weström B, et al. Enteral Pancreatic-like Enzymes of Microbial Origin affect Insulin Release during an Intravenous Glucose Tolerance Test. *J Diabetes Metab*. 2016; 7: 681. doi: 10.4172/2155-6156.1000681
149. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1(3): 226–237. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6
150. Hobzej MK, Harchenko NV, Lischisina OM et al. About the statement and introduction of medical and technological documents on standardization of medical care

at chronic pancreatitis. Kyiv; 2014. 22 p. [Ukrainian]. Available from: <http://https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0638282-14#Text>

151. Христич ТН, Федив АИ, Гонцарюк ДА. Хронический панкреатит: о некоторых современных положениях, указанных в классификациях последних лет. Вісник клубу панкреатологів 2019; 44 (3): 42-49. doi: 10.33149/vkr.2019.03.04
152. Hobzej МК, Guljchij MV, Stepanenko AV et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care. Kijiv; 2012. 118 p. (in Ukrainian). <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>
153. Hobzej МК, Matyuha LF, Netjazhenko VZ et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Adapted clinical guideline based on evidence. Kijiv; 2012. 343 p. (in Ukrainian). <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>
154. American Diabetes Association . Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. 2019; 42(Suppl1): S13-S28. doi: 10.2337/dc19-S002
155. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
156. Krasnova IN, Karpova LA, Cherkas YuV Opredelenije aminokislot v sivorotke krovi cheloveka metodom obrachenno-fazovoj visokoeffektivnoj zhidkostnoj chromatografii v rezhime izokraticeskogo eljuirovanija. Zhurnal analiticheskoj chimii. 2000; 55 (1): 66–74. (in Russian).
157. Celermajer DS., Sorensen KE., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation, 1993; 88 (5 pt 1): 2149-2155. doi: 10.1161/01.cir.88.5.2149
158. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. J. Am. Coll. Cardiol., 1994; 24(2): 471-6 doi: 10.1016/0735-1097(94)90305-0
159. Celermajer DS, Sorensen KE, Robinson BCJ, Deanfield JE Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction. J.Am. Coll.Cariol. 1994; 24 (6): 1468-1474. doi: 10.1016/0735-1097(94)90141-4

160. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vase. Med.* 2000; 5: 49-53.
161. Баранник ЕА, Нежелская МФ, Скресанова ИВ. Повышение точности определения количественных параметров движения крови в ультразвуковых доплеровских системах. *ElectronComm.* 2014; 19(78): 56-64.
162. D'Angelo G, Di Rienzo TA, Scaldaferri F, Del Zompo F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, et al. Tricks for interpreting and making a good report on hydrogen and ¹³C breath tests. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17 (Suppl 2): 90-98.
163. Braden B, Lembcke B, Kuker W, Caspary WF. ¹³C-breath tests: Current state of the art and future directions. *Digestive and Liver Disease.* 2007; 39 (9): 795–805.
164. Сірчак ЄС, Фабрі ЗЙ, Барані ВЄ. Фактори, що впливають на формування хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу в Закарпатській області. Україна. Здоров'я нації. 2020; 4 (62): 103-107. doi: <https://doi.org/10.24144/2077-6594.4.0.2020.220394>
165. Сірчак ЄС, Барані ВЄ, Коваль ВЮ, Фабрі ЗЙ. Клінічні особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”.* 2019; 2 (60): 63-67.
166. Сірчак ЄС, Барані ВЄ, Коваль ВЮ, Фабрі ЗЙ, Сірчак СС. Зміни трофологічного статусу у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2020; 2 (42): 161-171. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11336>
167. Сірчак ЄС, Барані ВЄ, Фабрі ЗЙ. Особливості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет і хронічний панкреатит. *Проблеми клінічної педіатрії-* 2020; 1–2 (47–48); 52-59. doi: [10.24144/1998-6475.2020.47-48.53-59](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2020.47-48.53-59)
168. Сірчак ЄС, Барані ВЄ, Коваль ВЮ, Фабрі ЗЙ, Сіксай ЛТ, Сірчак СС, Гольча АІ. Можливості використання ¹³C-змішаного тригліцеридного дихального тесту у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит. *Збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини».* 2020: 321-325.

169. Сірчак ЄС, Барані ВЄ, Коваль ВЮ. Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет. Гастроентерологія. 2020; 4 (54): 113–114. [http://gastro.org.ua/images/konf/Gastro-4_\(tom54\).pdf](http://gastro.org.ua/images/konf/Gastro-4_(tom54).pdf)
170. Сірчак ЄС, Барані ВЄ, Фабрі ЗЙ. Порушення вмісту вітамінів групи В при дисбіозі кишечника у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2-го типу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020; 4 (44): 146-151. (<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/download/11766/11134/41848>) doi: 10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11766
171. Sirchak YeS, Barani VYe, Petrichko OI, Bedey NV. Peculiarities of changes in homocysteine levels depending on vitamin status in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021; 74 (1): 98-101. (<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202101119.pdf>)
172. Сірчак ЄС, Барані ВЄ, Фабрі ЗЙ, Сірчак СС, Петричко ОІ, Реґо ОЮ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу. Збірник праць XIV Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». 2021: 216-220.
173. Сірчак ЄС, Барані ВЄ, Фабрі ЗЙ, Сірчак СС. Корекція дисбіозу товстої кишки та її вплив на динаміку рівнів вільних амінокислот у сироватці крові у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу. *Терапевтика*. 2021; 2 (1): 51-56.
174. Sirchak YeS, Barani VYe, Odoshevska OM, Petrichko OI. Peculiarities of determining the gastric acid secretion and diabetic autonomic neuropathy in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021; 74 (4): 981-985.
175. Сірчак ЄС, Барані ВЄ. Оцінка ефективності замісної ферментної терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; 6 (28), Том 5: 163-169. doi: 10.26693/jmbs05.06.163
176. Сірчак ЄС, Барані ВЄ, Сірчак СС, & Реґо ОЮ. Доцільність використання препарату L-Бетаргін у хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний

- панкреатит. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;1 (45): 119-124. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i1.12002>
177. Сірчак ЄС, Барані ВЄ, Петричко ОІ, Реґо ОЮ. Рівень гастроінтестинальних гормонів та їх динаміка на фоні замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу. Гастроентерологія. 2021; 1 (55): 7-13. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229429>
178. Gromada J, Chabosseau P, Rutter GA. The alpha-cell in diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14(12): 694-704. doi: 10.1038/s41574-018-0097-y
179. Fadejenko GD, Chernishov VA. Defeat of the gastroduodenal area in patients with diabetes mellitus: clinical and population aspects. *Medicine of Ukraine.* 2011; 7(153): 48-50. [Ukrainian]
180. Larin AS, Tkach SM. Patogeneticheskaia rol kissechnogo disbioza v razvitii ozhirenia, insulinorezistentnosti I sacharnogo diabeta 2 tipa [Pathogenetic role of kissechny dysbiosis in the development of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus]. *Health of Ukraine. Thematic number. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology.* 2016; 2(40): 20-21. [Russian]
181. Babinec LS, Zacharchuk UM, Pidruchna SR. Zastosuvanja balnoji sistemi M-ANNHEIM pri chronichnomu pancreatiti u komorbidnosti z cukrovim diabetom v ambulatornij practici [The use of the M-ANNHEIM score system for chronic pancreatitis in comorbidity with diabetes mellitus in outpatient practice]. *Thematic number. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology.* 2016; 2(40): 54-55. [Ukrainian]
182. Никоненко ОС, Никоненко АО, Чмуль КО, Осауленко ВВ. Вивчення ступеня запальної реакції атеросклеротичної бляшки коронарної артерії у хворих із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D. *Патологія.* 2020; 3(50): 363-368.
183. Шевчук СВ, Павлюк ОМ, Шевчук ОВ. Рівень вітаміну D у чоловіків, хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок із перебігом захворювання та структурнофункціональним станом кісткової тканини. *Український евматологічний журнал.* 2020; 4(82): 12-19.

184. Никоненко ОС, Никоненко АО, Чмуть КО, Осауленко ВВ. Оцінка якості життя пацієнтів з ішемічною хворобою серця з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну у віддалений післяопераційний період після аортокоронарного шунтування. Укр. Мед. Часопис. 2020; 6(140): 1-3.
185. Skubytska LD, Severynovska OV. Acid-marking function of stomach with chronic gastritis and chronic gastritis with accompanying pancreas affection. Word of Medicine and Biology. 2014; 4 (54): 69-73.
186. Pierzynowski SG, Goncharova K, Gregory PC, et al. Experiments suggesting extra-digestive effects of enteral pancreatic amylase and its peptides on glucose homeostasis in a pig model. Sci. Rep. 2017; 7(1): 8628.
187. Pierzynowska KG, Lozinska L, Woliński J, Pierzynowski S. The inverse relationship between blood amylase and insulin levels in pigs during development, bariatric surgery, and intravenous infusion of amylase. PLoS One. 2018; 13 (6): e0198672. doi: 10.1371/journal.pone.0198672.

ДОДАТКИ

Додаток А1

Список публікацій за темою дисертації

1. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., & Фабрі З.Й. (2019) *Клінічні особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит*. Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. 2 (60), 63-67. (Особистий внесок здобувача полягає у відборі пацієнтів для дослідження, проведенні об’єктивного їх обстеження, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації).

2. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., Фабрі З.Й., & Сірчак С.С. (2020) *Зміни трофологічного статусу у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет*. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2 (42), 161-171. (Особистий внесок здобувача полягає у статистичній обробці, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку).

3. Сірчак Є.С., Барані В.Є., & Фабрі З.Й. (2020) *Особливості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет і хронічний панкреатит*. Проблеми клінічної педіатрії 1–2 (47–48), 52-59. (Особистий внесок здобувачки полягає у статистичній обробці, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації).

4. Сірчак Є. С., & Барані В. Є. (2020) *Оцінка ефективності замісної ферментної терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит*. Український журнал медицини, біології та спорту. № 6 (28), Том 5, 163-169. (Особистий внесок здобувача полягає у відборі пацієнтів для дослідження, проведенні обстеження та лікування пацієнтів, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації).

5. Сірчак Є.С., Фабрі З.Й., & Барані В.Є. (2020) *Фактори, що впливають на формування хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу в Закарпатській області*. Україна. Здоров’я нації. № 4 (62), 103-107. (Особистий внесок

здобувача полягає у статистичній обробці, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку).

6. Сірчак Є.С., Барані В.Є., & Фабрі З.Й. (2020) *Порушення вмісту вітамінів групи В при дисбіозі кишечника у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2-го типу*. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. № 4 (44), 146-151. (Особистий внесок здобувача полягає у відборі пацієнтів для дослідження, проведенні об'єктивного та лабораторно-інструментального методів обстеження, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації).

7. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Сірчак С.С., & Реґо О.Ю. (2021) *Доцільність використання препарату L-Бетаргін у хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит*. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. № 1 (45), 119-124. (Особистий внесок здобувача полягає у відборі пацієнтів для дослідження, проведенні обстеження та їх лікування, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації).

8. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Петричко О.І., & Реґо О.Ю. (2021) *Рівень гастроінтестинальних гормонів та їх динаміка на фоні замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу*. *Гастроентерологія*. № 1, Том 55, 7-13. (Особистий внесок здобувача полягає у відборі пацієнтів для дослідження, проведенні об'єктивного та лабораторно-інструментального методів обстеження, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації).

9. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij Ye. Barani, Oksana I. Petrichko, & Nelli V. Bedey (2021) *Peculiarities of changes in homocysteine levels depending on vitamin status in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes*. *Wiadomosci Lekarskie*. Tom LXXIV, ISSUE 1, 98-101. (Особистий внесок здобувача полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного, лабораторно-інструментального методів їх обстеження, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку).

10. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij Ye. Barani, Olena M. Odoshevska, & Oksana I. Petrichko (2021) *Peculiarities of determining the gastric acid secretion and diabetic autonomic neuropathy in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes*.

Wiadomosci Lekarskie. Tom LXXIV, ISSUE 4, 981-985. (Особистий внесок здобувача полягає у відборі пацієнтів для дослідження, проведенні лабораторно-інструментального методів обстеження хворих, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації).

11. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., Фабрі З.Й., Сіксаї Л.Т., Сірчак С.С., & Гольча А.І. (2020) *Можливості використання ^{13}C -змішаного тригліцеридного дихального тесту у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит*. Збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». 321-325. (Особистий внесок здобувача полягає у відборі пацієнтів для дослідження, проведенні дихальних тестів у обстежених, узагальненні отриманих результатів, підготовці статті до публікації).

12. Сірчак Є.С., Барані В.Є., & Коваль В.Ю. (2020) *Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет / Гастроентерологія*. № 4, Том 54, 113–114. (Особистий внесок здобувача полягає у відборі пацієнтів, проведенні об'єктивного та лабораторно-інструментального методів обстеження, аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації).

13. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Фабрі З.Й., Сірчак С.С., Петричко О.І., & Реґо О.Ю. (2021) *Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу*. Збірник праць XIV Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». 216-220. (Особистий внесок здобувача полягає у проведенні об'єктивного та лабораторно-інструментального методів обстеження, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку).

14. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Фабрі З.Й., & Сірчак С.С. (2021) *Корекція дисбіозу товстої кишки та її вплив на динаміку рівнів вільних амінокислот у сироватці крові у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу*. Терапевтика. Том 2, № 1, 51-56. (Особистий внесок здобувача полягає у відборі пацієнтів для дослідження, проведенні їх обстеження та лікування, узагальненні та аналізі отриманих результатів, підготовці статті до публікації).

Додаток А.2

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційного дослідження представлено на науковопрактичних конференціях:

1. IV міжнародна науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» (м. Миколаїв, 24 жовтня 2020 р., форма участі – публікація);
2. XIII міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», (санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області, 3-4 квітня 2020 р., форма участі – стенова доповідь);
3. Всеукраїнський симпозіум з лікування пацієнтів працездатного віку (м. Дніпро 16-17 вересня 2020 р., форма участі – стенова доповідь);
4. XII Український гастроентерологічний тиждень (м. Дніпро, 24-25 вересня 2020 р., форма участі – стенова доповідь);
5. VIII наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (м. Дніпро, 26-27 листопада 2020 р., форма участі – стенова доповідь);
6. 74-а підсумкова конференція професорсько-викладацького складу Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 25 лютого 2020 р., форма участі – стендова доповідь);
7. 75-а підсумкова конференція професорсько-викладацького складу Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 23 лютого 2021 р., форма участі – стендова доповідь);
8. XIV міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (санаторій Квітка Полонини» Закарпатської області, 12-13 квітня 2021, форма участі – публікація).

Додаток Б

Акти впровадження у лікувальний процес

Додаток Б.1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод визначення вітамінного забезпечення та дисбіозу хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний панкреатит».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконання: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.

3. Джерело інформації:

Сірчак С.С., Барані В.С., & Фабрі З.Й. (2020) *Порушення вмісту вітамінів групи В при дисбії кишкової у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2-го типу // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. № 4 (44), 146-151.*

4. Місце впровадження:

Гастроентерологічне відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 34

7. Ефективність наукової розробки:

| ПОКАЗНИКИ | ЗА ДАНИМИ | |
|-----------------------|--------------------------------------|---|
| | Авторів, які пропонують впровадження | Організації, що впроваджують пропозицію |
| Клінічна ефективність | 94,8 % | 92,3 % |

Завідувачка гастроентерологічним відділенням КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради Брич П.І.

Відповідальний за впровадження _____

(підпис)

(П.І.Б.)

Додаток Б.2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод діагностики ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний панкреатит».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», п.л.Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.

3. Джерело інформації:

1. Сірчак С.С., Барані В.С., Коваль В.Ю., Фабрі З.Й., Сіхей Л.Т., Сірчак С.С., & Гольча А.І. (2020) *Можливості використання ¹³C-змішаного тригліцеридного диалітного тесту у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит*. Збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 321-325

2. Сірчак С.С., Барані В.С., & Коваль В.Ю. (2020) *Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет* / Гастроентерологія. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Нові-лі технології в теоретичній та клінічній гастроентерології». № 4, Том 54, 113-114.

4. Місце впровадження:

Гастроентерологічне відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новика» Закарпатської обласної ради

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 48

7. Ефективність наукової розробки:

| ПОКАЗНИКИ | ЗА ДАНИМИ | |
|-----------------------|--------------------------------------|---|
| | Авторів, які пропонують впровадження | Організацій, що впроваджують пропозицію |
| Клінічна ефективність | 96,8 % | 94,0 % |

Завідувачка гастроентерологічним відділенням КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новика» Закарпатської обласної ради Брич Н.І.

Відповідальний за впровадження _____

Додаток Б.3

(підпис)



(П.І.Б.)

ЗАТВЕРДЖУЮ*

Голова обласної клінічної лікарні

імені Андрія Новака

Закарпатської обласної ради

Яцина Ю.Ю.

(П.І.Б.)

06 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод лікування хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний панкреатит».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.

3. Джерело інформації:

Сіряк С.С., Барані В.С., Сіряк С.С., & Рого О.Ю. (2021) Доцільність використання препарату L-Бетаргін у хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. № 1 (45). 119-124.

4. Місце впровадження:

Гастроентерологічне відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради.

5. Термін впровадження: з лютого 2021 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 12

7. Ефективність наукової розробки:

| ПОКАЗНИКИ | ЗА ДАНИМИ | |
|-----------------------|--------------------------------------|---|
| | Авторів, які пропонують впровадження | Організацій, що впроваджують пропозицію |
| Клінічна ефективність | 97,8 % | 92,5 % |

Завідувачка гастроентерологічним відділенням КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради: Брич П.І.

Відповідальний за впровадження _____

(підпис)

(П.І.Б.)

Додаток Б.4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор Лікарні святого Мартина
 КНП «Мукачівська центральна районна
 лікарня» Мукачівської міської ради
 Закарпатської області
 _____ Дісько С.В.
 (П.І.Б.)
 « 07 » _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод визначення трофологічного статусу лікування дисбіозу у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Свєтович.

3. Джерело інформації:

Сірчак Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., Фабрі З.Й., & Сірчак С.С. (2020) *Зміни трофологічного статусу у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет.* *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2 (42), 161-171.

4. Місце впровадження:

Терапевтичне відділення Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 27

7. Ефективність наукової розробки:

| ПОКАЗНИКИ | ЗА ДАНИМИ | |
|-----------------------|--------------------------------------|---|
| | Авторів, які пропонують впровадження | Організації, що впроваджують пропозицію |
| Клінічна ефективність | 98,8 % | 96,3% |

Завідувачка терапевтичним відділенням Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області
 Маркуліна Н.Л.

Відповідальний за впровадження _____
 (підпис)

_____ (П.І.Б.)

Додаток Б.5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор Лікарні святого Мартина
КНП «Мукачівська центральна районна
лікарня» Мукачівської міської ради
Закарпатської області

Мешко С.В.
(П.І.Б.)

20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод корекції дисбіозу товстої кишки у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.

3. Джерело інформації:

Сірчак С.С., Барані В.Є., Фабрі З.Й., & Сірчак С.С. (2021) Корекція дисбіозу товстої кишки та її вплив на динаміку рівнів вільних амінокислот у сироватці крові у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу. Терапевтика. Том 2, № 1, 51-56.

4. Місце впровадження:

Терапевтичне відділення Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області

5. Термін впровадження: з березня 2021 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 8

7. Ефективність наукової розробки:

| ПОКАЗНИКИ | ЗА ДАНИМИ | |
|-----------------------|--------------------------------------|---|
| | Авторів, які пропонують впровадження | Організації, що впроваджують пропозицію |
| Клінічна ефективність | 90,4 % | 93,7 % |

Завідувачка Терапевтичним відділенням Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області Маркуцья Н.П.

Відповідальний за впровадження _____

(підпис)

(П.І.Б.)

Додаток Б.6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор Лікарні святого Мартина
 КНП «Мукачівська центральна районна
 лікарня» Мукачівської міської ради
 Закарпатської області

Мешко С.П.
 (П.І.Б.) 20 01 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод лікування у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний панкреатит».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.

3. Джерело інформації:

Сірчак С. С., & Барані В. Є. (2020) *Оцінка ефективності замісної ферментної терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит* // Український журнал медицини, біології та спорту. № 6 (28), Том 5, 163-169.

4. Місце впровадження:

Хірургічне відділення № 1 Лікарні святого Мартина КНП «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради Закарпатської області

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 30

7. Ефективність наукової розробки:

| ПОКАЗНИКИ | ЗА ДАНИМИ | |
|-----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | Авторів, які пропонують впровадження | Організації, що впроваджує пропозицію |
| Клінічна ефективність | 97,8 % | 96,2% |

Завідувач хірургічним відділенням
 №1 Лікарні святого Мартина
 КНП «Мукачівська центральна
 районна лікарня» Мукачівської
 міської ради Закарпатської області
 Сірчак С.С.

Відповідальний за впровадження _____

(підпис)

(П.І.Б.)

Додаток Б.7



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод лікування хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДНУЗ «Ужгородський національний університет», пл.Паркна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Сигенович.

3. Джерело інформації:

Сіряк Є. С. & Барані В. Є. (2020) Оцінка ефективності замінної ферментної терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит // Український журнал медицини, біології та спорту. № 6 (28), Том 5, 163-169.

4. Місце впровадження:

Відділення для дорослих КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради»

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час

6. Загальна кількість спостережень: 20


7. Ефективність наукової розробки:

| ПОКАЗНИКИ | ЗА ДАНИМИ | |
|-----------------------|--------------------------------------|---|
| | Авторів, які пропонують впровадження | Організацій, що впроваджують пропозицію |
| Клінічна ефективність | 97,5 % | 96,0 % |

Завідувачка відділення для дорослих
КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня»
Закарпатської обласної ради»
Тимкович О.О.

Відповідальний за впровадження


(підпис)


(П.І.Б.)

Додаток Б.8



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод визначення хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Бардиша, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.

3. Джерело інформації:

1. Сірчак Є.С., Барані В.С., Коваль В.Ю. & Фабрі З.Й. (2019) *Клінічні особливості проявів підвищеної гліцемії у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит* // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина" 2 (60), С. 63-67.

2. Сірчак Є.С., Фабрі З.Й., & Барані В.С. (2020) *Фактори, що впливають на формування хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу в Закарпатській області // Україна. Здоров'я нації. № 4 (62), 103-107.*

4. Місце впровадження:

Відділення для дорослих КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради»

5. Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час

6. Загальна кількість спостережень: 34

7. Ефективність наукової розробки:

| ПОКАЗНИКИ | ЗА ДАНИМИ | |
|-----------------------|--------------------------------------|---|
| | Авторів, які пропонують впровадження | Організації, що впроваджують пропозицію |
| Клінічна ефективність | 98,1 % | 94,8 % |

Завідувачка відділення для дорослих
КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня»
Закарпатської обласної ради»
Тимкова О.О.

Відповідальний за впровадження

Сірчак
(підпис)

Тимкова О.О.
(П.І.Б.)

Додаток Б.9



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод визначення вітамінного забезпечення та рівня гомоцистеїну у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2-го типу».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.

3. Джерело інформації:

1. Сірчак Є.С., Барані В.С., & Фабрі З.Й. (2020) *Порушення вмісту вітамінів групи В при дисбіозі кишечника у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2-го типу* // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. № 4 (44), 146-151.

2. Yelyzaveta S. Sirchak, Vasilij Ye. Barani, Oksana I. Petrichko, & Nelli V. Bedey (2021) *Regularities of changes in homocysteine levels depending on vitamin status in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes*. Wiadomosci Lekarskie. Tom LXXIV, ISSUE 1, 98-101.

4. Місце впровадження:

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень: 18

7. Ефективність наукової розробки:

| ПОКАЗНИКИ | ЗА ДАНИМИ | |
|-----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | Авторів, які пропонують впровадження | Організації, що впроваджує пропозицію |
| Клінічна ефективність | 98,0 % | 97,2 % |

Відповідальний за впровадження


(підпис)

Учений секретар
 ДУ «Інститут гастроентерології
 НАМН України» Скирда І.О.

(П.І.Б.)

Додаток Б.10

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор ДУ «Інститут
 гастроентерології НАМН України»
 Д. мед. наук, професор Степанюк Ю.М.



20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод визначення гастроінтестинальних гормонів у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.

3. Джерело інформації:

Сірчак С.С., Барані В.С., Петричко О.І., & Рого О.Ю. (2021) Рівень гастроінтестинальних гормонів та їх динаміка на фоні замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу. Гастроентерологія. № 1, Том 55, 7-13.

4. Місце впровадження:

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

5. Термін впровадження: з квітня 2021 року по теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень: 10

7. Ефективність наукової розробки:

| ПОКАЗНИКИ | ЗА ДАНИМИ | |
|-----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | Авторів, які пропонують впровадження | Організації, що впроваджує пропозицію |
| Клінічна ефективність | 97,7 % | 93,2 % |

Відповідальний за впровадження


 (підпис)

Учений секретар
 ДУ «Інститут гастроентерології
 НАМН України» Скірда І.Ю.

(П.І.Б.)

Додаток Б.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» Лєвчук Р.Д.
 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Метод визначення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет і хронічний панкреатит».
2. **Установа-розробник:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Сірчак Єлизавета Степанівна, Барані Василь Євгенович.
4. **Джерело інформації:**
 1. Сірчак Є.С., Барані В.Є., & Фабрі З.Й. (2020) *Особливості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет і хронічний панкреатит. Проблеми клінічної педіатрії 1–2 (47–48), 52–59.*
5. **Назва лікувально закладу:** відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2».
6. **Термін впровадження:** з 2020 року по теперішній час.
7. **Загальна кількість спостережень:** 17.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації**

| Показники | За даними | |
|------------------------|-----------|----------------------------|
| | Авторів | Організації, що впровадила |
| Покращення діагностики | На 12,5 % | На 12,5 % |

9. **Зуваження, пропозиції:** рекомендувати до загальноприйнятої діагностики зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, включати сучасні інструментальні методи дослідження у поєднанні з стандартними методами діагностики у хворих на цукровий діабет і хронічний панкреатит.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення внутрішніх хвороб
 КНП «Тернопільська комунальна
 міська лікарня № 2»



Л.І. Складанюк

Додаток Б.12


“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП
 «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2 м. Вінниця»
 Кризов'яз Т.М.
 _____ 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод діагностики хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет II типу».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.

3. Джерело інформації:

1. Сірчак С.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., & Фебрі З.Й. (2019) *Клінічні особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит* // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина", 2 (60), С. 63-67.

2. Сірчак С.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., Фебрі З.Й., Сіскай Л.Л., Сірчак С.С., & Гольма А.І. (2020) *Можливість використання ¹³C-змішаного трипліверидного дихального тесту у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит*. Зб. збірник праць XIII Міжнародної міждисциплінарної науко-практичної конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини». 321-325.

4. Місце впровадження: відділення дитячого стаціонару КНП ЦПМСД №2 м. Вінниця.

5. Термін впровадження: з 2019 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: 18

7. Ефективність наукової розробки:

| ПОКАЗНИКИ | ЗА ДАШНМИ | |
|-----------------------|--------------------------------------|---|
| | Авторів, які пропонують впровадження | Організації, що впроваджують пропозицію |
| Клінічна ефективність | 96,8 % | 93,2 % |

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням дитячого стаціонару



Скідко Н.С.
 (П.І.Б.)

Додаток Б.13

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Декан медичного факультету
 ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
 проф. Болдіжар О.О.
 (П.І.Б.)
 « 02 » 06 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод визначення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет і хронічний панкреатит».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.

3. Джерело інформації:

Сірчак Є.С., Барані В.С., & Фабрі З.Й. (2020) *Особливості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет і хронічний панкреатит*. Проблеми клінічної педіатрії 1–2 (47–48), 52–59.

4. Місце впровадження:

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

5. Термін впровадження: з 2020 року по теперешній час.

6. Загальна кількість спостережень: практичні заняття та лекції у студентів 3 курсу.

7. Ефективність наукової розробки: поглиблення знань щодо сучасних методів діагностики когнітивних порушень та автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

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

Відповідальний за впровадження

_____ (П.І.Б.)

_____ (П.І.Б.)

Додаток Б.14

ЗАТВЕРДЖУЮ*

Декан медичного факультету
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
проф. Болліжар О.О.
(П.І.Б.)

(підпис) _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:**
«Метод лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит».
2. **Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** кафедра пролєктивки внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 83000, Барані Василь Євгенович.
3. **Джерело інформації:**
Сірчак С.С., Барані В.Є., Сірчак С.С., & Реге О.Ю. (2021) *Додільність використання препарату L-Бетаргін у хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит*. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. № 1 (45), 119-124.
4. **Місце впровадження:**
Кафедра факультетської терапії медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»
5. **Термін впровадження:** з березня 2021 року по теперешній час.
6. **Загальна кількість спостережень:** практичні заняття та лекції у студентів 4-5 курсів.
7. **Ефективність наукової розробки:** поглиблення знань щодо сучасних методів лікування у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Завідувач кафедри факультетської
терапії медичного факультету
ДВНЗ «УжНУ»
д.мед.н., проф. Ганіяч Т.М.

Відповідальний за впровадження

.....

(підпис)

(П.І.Б.)

Додаток Б.15



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:**
 «Метод визначення трофологічного статусу у хворих хронічним панкреатит та цукровий діабет II типу».
2. **Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Пароша, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.
3. **Джерело інформації:**
 Сіряк Є.С., Барані В.Є., Коваль В.Ю., Фабрі З.Й., & Сіряк С.С. (2020) *Зміни трофологічного статусу у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет. Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2 (42), 161-171.
4. **Місце впровадження:**
 Кафедра госпітальної терапії медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»
5. **Термін впровадження:** з 2020 року по теперешній час.
6. **Загальна кількість спостережень:** практичні заняття та лекції у студентів 5-6 курсів.
7. **Ефективність наукової розробки:** поглиблення знань щодо сучасних методів лікування когнітивних порушень та автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Відповідальний за впровадження


 (підпис)

Завідувач кафедри госпітальної
 терапії медичного факультету
 ДВНЗ «УжНУ»
 д.мед.н., проф. Рішко М.В.

(П.І.Б.)

Додаток Б.16

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи ТНМУ
 імені І. Я. Горбачевського МОН України
 проф. А. Г. Дзінтурій
 « 17 » _____ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

«Метод діагностики вітамінного забезпечення у хворих на цукровий діабет 2 типу хронічний панкреатит».

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл. Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Барані Василь Євгенович.

3. Джерело інформації:

Yelyuzaveta S., Sit'chak, Vasilij Ye. Barani, Olesya I. Petrichko, & Nelli V. Bedey (2021) *Peculiarities of changes in homocysteine levels depending on vitania status in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes*. *Wiadomości Lekarskie*. Tom LXXIV, ISSN E 1, 98-101.

4. Впроваджено у порядку викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» щодо надання первинної медико-санітарної допомоги населенню на кафедрі ПМСД та загальній практиці-сімейній медицині медичного факультету

5. Термін впровадження: з лютого 2021 року до теперішній час.

6. Загальна кількість спостережень: 16.

7. Позитивні результати (кількість спостережень): 16 (покращення діагностики вітамінного забезпечення у хворих на цукровий діабет 2 типу хронічний панкреатит).

8. Негативні результати (кількість спостережень): відсутні.

9. Невизначені результати (кількість спостережень): відсутні.

10. Ефективність впровадження: отримані результати наукових досліджень дозволили покращити процес викладання дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6 курсу ТНМУ щодо комплексної діагностики вітамінного забезпечення у хворих на цукровий діабет 2 типу хронічний панкреатит.

11. Зауваження, пропозиції: Проректоріду слід встановити програму комплексної діагностики вітамінного забезпечення у хворих на цукровий діабет 2 типу хронічний панкреатит у викладанні дисципліни «загальна практика-сімейна медицина» для студентів 6 курсу ТНМУ. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри ПМСД та ЗП-СМ
 ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОН України,
 д-р мед. наук, професор

« 17 » _____ 2021 р.

 Д. С. Бабінець

Додаток Б.17

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи
Вінницького Національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
проф. Гуманішній Ю.І.

20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:**
«Метод діагностики автономної нейропатії та когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки».
2. **Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», пл.Пародна , 3, м. Ужгород, 88000, Грота Василь Іванович.
3. **Джерело інформації:**
Sirchak Ye.S., Boldizhar O.O., Sriga V.I., Petrichko O.I. (2019) *Autonomic and cognitive disturbances in in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus*. Гастроентерологія, Том 53, № 4, 40-46.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої та сімейної медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова.
5. **Термін впровадження:** з 2019 року по теперешній час.
6. **Загальна кількість спостережень:** практичні заняття та тести у студентів 4,6 курсів.
7. **Ефективність наукової розробки:** поглиблення знань щодо сучасних методів діагностики автономної нейропатії та когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Завідувачка кафедри внутрішньої
та сімейної медицини
ВНМУ ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., проф. Палій І.Г.

Відповідальний за впровадження


(підпис)

(П.І.Е.)