

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФЕРФЕЦЬКА КАТЕРИНА ВІКТОРІВНА

УДК 616.37-002.2:616-056.527:616.379-008.64]-036-092-08

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, ПОЄДНАНОГО З ОЖИРІННЯМ ТА
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ
ГЕНІВ

14.01.02 – внутрішні хвороби

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії)

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

Науковий керівник
Федів Олександр Іванович
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2017

АНОТАЦІЯ

Ферфецька К. В. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням поліморфізму генів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби. – Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, 2017, Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Ужгород, 2017.

Дисертація присвячена вивченню клінічних особливостей та механізмів розвитку хронічного панкреатиту (ХП), поєданого з ожирінням і цукровим діабетом типу 2 (ЦД) залежно від інсерційно-делеційного (*Ins/Del*) поліморфізму гена аполіпопротеїну – В (*Apo-B*) та підвищенню ефективності лікування даного захворювання з урахуванням порушень у ліпідному обміні.

Встановлено, що поєднання ХП з ожирінням та ЦД типу 2 призводить до більш тяжкого перебігу захворювань, що проявляється інтенсивним хронічним системним низькоінтенсивним запаленням, інсулінорезистентністю (ІР) та атерогенною дисліпідемією. Виявлено залежність клінічних проявів, показників ліпідограми від *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* та досліджено ризику появи ХП, ЦД 2 і ожиріння з урахуванням алельного стану гена *Apo-B*. Делеція функціональної ділянки ДНК гена *Apo-B* (id.: rs17240441) у гомозиготному стані у другій парі хромосом 2p23-24 трапляється серед хворих на ХП, ЦД типу 2 та ожиріння – у 10,20%, серед практично здорових (ПЗО) – у 17,07% випадків ($p>0,05$). За характером алельного розподілу *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* домінує «дикий» *Ins*-алель над *Del*-алелем: у хворих – на 40,82% [ВІШ=5,66, 95% ДІ=3,06-10,45, $p<0,001$], у здорових – на 21,96% [ВІШ=2,44, 95% ДІ=1,30-4,57, $p=0,005$], без вірогідних змін коефіцієнту інбридингу, що загалом не порушує очікуваної популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* і засвідчує однорідність дистрибуції алелей в обстеженій популяції.

Популяційний та расовий аналіз засвідчив, що частота мінорного *DelDel*-генотипу гена *Apo-B* серед обстежених нами осіб (10,20% - у хворих, 17,07% - у здорових) не відрізняється вірогідно від такої для європеїдних популяцій, у т.ч за алельним розподілом ($P_{Ins}=0,61-0,70$ та $P_{Del}=0,29-0,34$ проти $P_{Del}=0,30-0,39$). При цьому частота *Ins*-алеля у наших дослідженнях є меншою за таку для екваторіальної раси та окремих популяцій азіатської раси ($P_{Ins}=0,61-0,70$ проти $P_{Ins}=0,80-0,82$, $p<0,05$), натомість частота *Del*-алеля невірогідно вища, ніж у афроамериканців ($P_{Del}=0,29-0,34$ проти $P_{Del}=0,19-0,20$, $p>0,05$) відповідно.

Згідно з отриманими даними, найбільша кількість обстежених хворих (47,2 %) мали нормальну масу тіла, у 9,5 % пацієнтів спостерігалася надмірна маса тіла, у 21,3 % - абдомінальне ожиріння I-го ступеня, у 11,7 % та 2,4 % осіб – абдомінальне ожиріння II-го ступеня та III-го ступеня відповідно. Дефіцит маси тіла встановлено у 7,9 % хворих. Перебіг ХП характеризувався наявністю абдомінального больового синдрому у 117 (92,4 %) хворих на ХП, диспепсичного синдрому - у 87 (68,5 %), а зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ) - у 60 (47,2 %) всіх обстежених хворих.

Аналіз залежності частоти клінічної симптоматики ХП від поліморфних варіантів гена *Apo-B* у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 показав достовірні відмінності щодо кашкоподібних випорожнень з жирним блиском та залишками неперетравленої їжі, які вірогідно частіше (у 2,4 рази) спостерігалися у носіїв *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) ($\chi^2=5,76$, $p=0,016$), що є проявом зовнішньосекреторної недостатності ПЗ і підтверджується нижчим рівнем фекальної еластази – 1 ($p<0,001$).

При оцінці алельного стану гена *Apo-B*, як чинника ризику додаткової супутньої патології у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 встановлено високий ризик появи ішемічної хвороби серця (ІХС) незалежно від генотипів гена *Apo-B* [$BШ=11,14$, $p<0,001$ і $BШ=30,33$, $p<0,001$]. Водночас наявність *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) підвищує ризик гіпертонічної хвороби (ГХ) у 3,75 рази [$BШ=5,71$, 95% ДІ=1,07-30,63, $p=0,03$], анемічного синдрому – у 4,50 рази [$BШ=5,67$, 95% ДІ=1,08-72,45, $p=0,043$], хронічного

некалькульозного холециститу – у 2,69 рази [ВШ=7,71, 95% ДІ=2,16-27,50, $p=0,001$].

У хворих на ХП спостерігається ІР (вірогідне підвищення концентрації імунореактивного інсуліну (ІРІ) ($p<0,05$), глюкози ($p<0,05$) та індексу НОМА-ІР ($p<0,05$) із найвищими показниками у хворих на ХП за поєднання з ожирінням та ЦД типу 2. Саме в умовах ІР та гіперінсулінемії формується атерогенна дисліпідемія, яка характеризується гіпертриацилгліцеролемією, підвищеним вмістом холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), зниженням концентрації холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

Аналіз показників ліпідограми засвідчив підвищення рівнів загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), ХС ЛПНЩ у хворих усіх груп порівняно з показниками у ПЗО. У хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 виявлено вірогідне збільшення показників ЗХС ($p<0,05$), ТГ ($p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($p<0,05$) та індексу атерогенності (ІА) ($p<0,05$) при достовірному зниженні ХС ЛПВЩ ($p<0,05$) порівняно з такими у хворих на ХП, ХП, поєднаний з ЦД типу 2 та у ПЗО. Вплив дисліпідемії на розвиток порушень вуглеводного обміну підтверджується сильним кореляційним зв'язком між С-пептидом та ТГ ($r=0,73$, $p<0,05$) та С-пептидом і ІА ($r=0,86$, $p<0,05$).

Перебіг ХП за коморбідності із ЦД 2 та ожирінням супроводжується підвищенням вмісту атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові, особливо ХС ЛПНЩ у носіїв *DelDel*-генотипу гена *Apo-B* у порівнянні з такими у носіїв *Ins/Ins* та *Ins/Del* генотипів на 71,43% ($p=0,023$) і 40,74% ($p=0,049$) відповідно, без вірогідної різниці у відносній частоті осіб за рівнями продукції (в межах, чи вище популяційної норми) ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, глікованого гемоглобіну (*HbA1C*), розрахованого ІА. У 55,10% хворих наявний ІІb тип дисліпідемії за D. Fredrickson.

Нормальна продукція ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ незалежно від генотипів аналізованого гена асоціює із вірогідним зменшенням ризику ХП, ЦД 2 і ожиріння [ВШ=0,04-0,28, 95% ДІ ВШ=0,01-0,91, $p\leq 0,045-0,001$]. Ризик поєднання ХП, ЦД 2 та ожиріння зростає більш виражено у носіїв *InsIns*-

генотипу, порівняно з носіями *Ins/Ins* та *Ins/Del* генотипів гена *Apo-B*: за високого вмісту ЗХС збільшується у 4,48 рази [ВШ=8,91, $p=0,006$] і 1,85 рази [ВШ=3,56, $p=0,031$], за підвищення ХС ЛПНЩ – у 3,84 [ВШ=6,46, $p=0,019$] і 2,60 рази [ВШ=5,28, $p=0,007$], за збільшеного вмісту ТГ – у 4,74-5,76 рази [ВШ=8,89-24, $p\leq 0,045-0,001$], відповідно.

Встановлено також достовірне зниження вмісту відновленого глутатіону (ГЛ-SH) у крові хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 порівняно з групою хворих на ХП (у 1,7 раза, $p<0,05$), що є наслідком збільшеного споживання ГЛ-SH за одночасної надмірної активації процесів ліпопероксидації та атерогенної дисліпідемії у хворих на ХП за поєднання з ожирінням та ЦД типу 2. Це підтверджується кореляційними зв'язками між малоновим діальдегідом (МДА) плазми та ГЛ-SH ($r=-0,52$, $p<0,05$), ГЛ-SH та ХС ЛПНЩ ($r=-0,54$, $p<0,05$), ТГ ($r=-0,69$, $p<0,05$) і ІА ($r=-0,65$, $p<0,05$).

За умов дисліпідемії та гіперінсулінемії встановлено виражене системне низькоінтенсивне запалення, що підтверджується збільшенням вмісту С-реактивного білку (СРБ) та фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та виявленим сильним кореляційним зв'язком між показниками СРБ та ІРІ ($r=0,94$, $p<0,05$).

Атерогенна дисліпідемія супроводжується вірогідним збільшенням концентрації лептину і резистину за одночасного зменшення вмісту адипонектину. Вираженість дисбалансу адипокінів зростає за поєднання ХП з ожирінням і ЦД типу 2. Водночас встановлена позитивна кореляція між вмістом резистину та ТГ ($r=0,58$, $p<0,05$), а також негативний кореляційний зв'язок між показниками адипонектину і ІРІ ($r=-0,8$, $p<0,05$) та СРБ ($r=-0,85$, $p<0,05$), що свідчить про важливу роль цих адипокінів у регуляції ліпідного, вуглеводного обмінів та системного запального процесу при дослідженій коморбідній патології.

Обґрунтовано доцільність диференційованого лікування хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2, із включенням до базисної терапії комбінації симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг порівняно з застосуванням аторвастатину 20 мг у комплексній терапії.

Застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у комплексному лікуванні хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 сприяє швидшому зменшенню проявів диспепсичного, больового синдромів, а також вираженості зовнішньосекреторної недостатності, підтвердженої заданими фекального еластазного тесту.

Встановлено достовірне зниження рівня ЗХС на 48 % ($p < 0,05$), ХС ЛПНЩ – на 37 % ($p < 0,05$), ТГ – на 26 % ($p < 0,05$), ІА – на 81 % ($p < 0,05$) та збільшення показників ХС ЛПВЩ на 34% ($p < 0,05$) після двохмісячного курсу лікування.

Було виявлено позитивний вплив запропонованої комплексної терапії із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом на показники ІР та запалення – спостерігали вірогідне зниження рівнів глюкози та інсуліну в крові натще (на 25,7 %, $p < 0,05$ та 55,3 %, $p < 0,05$ відповідно), вірогідне зниження індексу НОМА-ІР – на 67,4 % ($p < 0,05$), що пояснюється частковим відновленням чутливості периферичних тканин до інсуліну та зниження концентрації СРБ – на 62,9 % ($p < 0,05$), що вказує на вираженіший протизапальний ефект призначеної терапії у порівнянні з аторвастатином.

Встановлено, що застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у комплексній терапії знижувало пероксидацію ліпідів (МДА в плазмі та МДА в еритроцитах) та відновлювало можливості системи антиоксидантного захисту, підвищуючи рівень ГЛ-SH та знижуючи, рівні глутатіон-S-трансферази (ГЛ-ST) та глутатіонпероксидази (ГЛ-Px).

Виявлено достовірно ефективніше покращання показників фізичного та психічного здоров'я за опитувальником SF-36 та всіма шкалами показників опитувальника GSRS у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 при застосуванні фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у комплексній терапії, ніж при застосуванні аторвастатину.

Отже, включення до базисної терапії комбінації симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг має переваги перед застосуванням статинів при монотерапії, які полягають у подвійному блокуванні абсорбції та синтезу ЗХС,

вираженішому впливі на ІР та запалення, що клінічно проявляється поліпшенням якості життя хворих.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, цукровий діабет типу 2, інсулінорезистентність, *Ins/Del* поліморфізм гена *Apo-B*, лептин, резистин, адипонектин, симвастатин, езетиміб.

Annotation

Ferfetska K.V. Clinical-Pathogenetic Peculiarities and Treatment of Chronic Pancreatitis combined with obesity and diabetes mellitus type 2 taking into account polymorphism of genes. – Qualifying scientific work. – Manuscript.

Thesis for obtaining the academic degree of a candidate of medical sciences by specialty 14.01.02 – internal diseases. – Higher state educational establishment of Ukraine “Bukovinian state medical university”, Chernivtsi, 2017, State higher educational establishment «Uzhhorod National university», Uzhhorod, 2017.

Thesis is devoted to studying clinical peculiarities and mechanisms of chronic pancreatitis development, combined with obesity and diabetes mellitus type 2 depending upon insertion-deletion (Ins/Del) polymorphism of gene apolipoprotein – B and increase of the treatment efficacy of this disease taking into account derangements of lipid metabolism.

It has been established that combination of chronic pancreatitis with obesity and diabetes mellitus type 2 results in more severe clinical course declaring itself by intensive chronic systemic inflammation of low intensity, insulin resistance and atherogenic dyslipidemia. Dependence of the clinical presentations, indices of lipidogram upon Ins/Del polymorphism of Apo-B gene was detected and risks of ChP, DM 2 and obesity in residents of the Chernivtsi oblast taking into account allele state of Apo-B gene were investigated. The deletion of the functional region of the DNA of the gene Apo-B (id.: rs17240441) in the homozygous state in the second pair of chromosomes 2p23-24 occurs among patients with CP, CSD type 2 and obesity - at 10.20%, among practically healthy persons (PHP) - in 17,07% of cases ($p > 0,05$). Wild Ins-allele predominates over Del-allele by nature of allele distribution Ins/Del of Apo-B polymorphism: in patients – 40,82% [CR=5,66, 95% CI= 3,06 – 10,45, $p < 0,001$], in control -21,16% [CR=2,44, 95% CI = 1,30 – 4,57, $p = 0,005$] without reliable changes of coefficient inbreeding, that in general, does not disturb the expected population balance Hardy-Weinberg and testifies to homogeneity of alleles distribution in the examined population.

Population and race analysis gives evidence that frequency of minor DelDel-genotype of Apo-B gene among the examined by us patients (10,20% - in patients, 17,07% - in the control) does not reliably differ from the frequency for the European populations, including allele distribution (Pins = 0,61 – 0,70 and PDel = 0,29-0,34 against PDel = 0,30 – 0,39). Herein, Ins-allele frequency in our investigations is less than in equatorial race and separate populations of the Asian race (Pins = 0,61 – 0,70 against Pins = 0,80 – 0,82, $p < 0,05$), however, Del-allele frequency is uncertainly higher than in afroamericans (PDel=0,29-0,34 against PDel=0,19-0,20, $p > 0,05$) accordingly.

According to the data obtained the largest quantity of the examined patients had normal body weight (47,2%) (predominantly groups I and II), excessive body weight -9,5%, obesity of the degree I – 21,3%, obesity of the 2nd and 3rd degree -11,7 and 2,4% accordingly (predominantly group III patients). These patients according to the waist girth had abdominal type of obesity, prevailed metabolic changes, that worsend the clinical course and adaptive possibilities of patients. Body mass deficit was determined in 7,9% of patients. Chronic pancreatitis (ChP) clinical course was characterized by the formation and progression of the abdominal pain syndrome in 92,4% of patients, dyspeptic – 68,5%, and external secretory deficiency PG in 47,2% patients.

Analysis of the dependence of the frequency of clinical symptomatology of CP from polymorphous variants of the APO-B gene in patients with CP associated with obesity and type 2 diabetes showed significant differences to mushy-shaped feces with fatty luster and unrefined food residues, which were more likely was observed (2,4 times) in the carriers of the Del-allele (InsDel, DelDel genotypes) ($\chi^2 = 5,76$, $p = 0,016$), which is a manifestation of external-secretion insufficiency of pancreas and is confirmed by a lower level of fecal elastase-1 ($p < 0,001$).

When estimating allele state of Apo-B gene, as a risk factor of additional concomitant pathology, it has been established that a high risk of IHD appearance in the examined population does not depend upon genotypes of Apo-B gene [CR=11,14, $p < 0,001$ and CR=30,33, $p < 0,001$]. Del-allele presence (InsDel, DelDel genotypes)

increases HD risk in 3,75 times [CR = 5,71, 95% IS = 1,07 – 30,63, $p = 0,03$], anemia syndrome – in 4,50 times [CR=5,67, 95% IS=1,08 – 72,45, $p=0,043$], chronic uncalculous cholecystitis – 2,69 times [CR = 7,71, 95% IS = 2,16 – 27,50, $p=0,001$].

Insulin resistance (veritable increase of immune reactive insulin concentration ($p<0,05$), glucose ($p<0,05$) and HOMA-IR index ($p<0,05$) is observed in ChP patients with the highest indices in patients with ChP at combination with obesity and DM type 2. Atherogenic dyslipidemia, characterizing with hypertriglyceridemia, increased cholesterol content of LPHD, concentration decrease of ChR LPHD is formed just under conditions of IR and hyperinsulinemia.

Analysis of lipidogram indices testified to the level increase of GC, TG, ChR LPLD in patients of all groups in comparison with indices in practically healthy persons. Veritable increase of GCh ($p<0,05$) indices, ChR LPLD ($p<0,05$), TG ($p<0,05$), atherogenicity index ($p<0,05$) in the blood of group I was found. As to indices of group III, GChR ($p<0,05$), TG ($p<0,05$), ChR LPLD ($p<0,05$), atherogenicity index ($p<0,05$) were veritably higher at reliable decrease of ChR LPHD ($p<0,05$) in comparison with such indices in groups I and II and practically healthy persons. Dyslipidemia influence upon the development of carbohydrate metabolism disorder is confirmed by strong correlative relation between C-peptide and TG $r=0,73$ ($p<0,05$) and C-peptide and IA in patients of group III ($r=0,86$, $p<0,05$).

Clinical course of chronic pancreatitis at comorbidity with DM 2 and obesity, taking into account genotypes of Apo-B gene (Ins/Del), is accompanied by an increase of the content of atherogenic lipid fractions in the blood plasma, in particular ChR LPLD in carriers of Del/Del genotype of Apo-B gene 71,43% ($p<0,023$) and 40,74 % ($p=0,049$) correspondingly, without veritable difference in a relative frequency of persons as to the GChR, ChR LPLD, TG, HbA1C production levels (in the ranges, or higher of the population norm), calculated IA. In 55,10% testifies to the presence of the mixed IIb type of dyslipidemia according to D.Fredrickson.

Normal GChR, ChR LPLD and TG production irrespective of genotypes of the analyzed gene associates with veritable decrease of ChP, DM2 and obesity risk [CR =

0,04-0,28, 95% RI CR = 0,01 – 0,91, $p \leq 0,045 - 0,001$]. At high production, higher the indicated lipid fractions, the risk of multimorbidity pathology of ChP, DM2, obesity increases, that also has no clear dependence upon genotypes of Apo-B gene (somewhat stronger in owners of the InsIns – genotype): at high GChS – in 4,48 times [RCh = 8,91, $p=0,006$] and 1,85 times [RCh = 3,56, $p = 0,031$], at ChS LPLD – in 3,84 [RCh = 6,46, $p = 0,019$] and 2,60 times [RCh = 5,28, $p = 0,007$], at high TG – in 4,74 – 5,76 times [RCh = 8,89 – 24, $p \leq 0,045 - 0,001$], correspondingly.

There was also established a significant decrease in the content of reduced glutathione (GL-SH) in the blood of patients with CP associated with obesity and type 2 diabetes compared to the group of patients with CP (1,7 times, $p < 0,05$), which is the result of increased consumption of GL-SH while simultaneously over-activating processes of lipoperoxidation and atherogenic dyslipidemia in patients with CP in combination with obesity and type 2 diabetes. This is confirmed by correlation bonds between malonic dialdehyde (MAD) and GL-SH ($r = -0,52$, $p < 0,05$), GL-SH and LDL cholesterol ($r = -0,54$, $p < 0,05$), TG ($r = -0,69$, $p < 0,05$) and IA ($r = -0,65$, $p < 0,05$).

Under severe dyslipidemia and hyperinsulinaemia, severe systemic low intensity inflammation has been established, which is confirmed by an increase amount of C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and revealed a strong correlation between CRP and IRI indices ($r = 0,94$, $p < 0,005$).

Evident systemic inflammation of low intensity has been established under conditions of dyslipidemia and hyperinsulinemia, that is confirmed by strong correlative connection between indices of C-reactive protein (CRP) and IRI ($r = 0,94$, $p < 0,05$) and factor of tumor necrosis a (FTN- α) with glutathione –S-transferase (G-ST) ($r = 0,74$, $p < 0,05$).

Atherogenic dyslipidemia is accompanied by a possible increase in the concentration of leptin and resistin while reducing the adiponectin content. The severity of the imbalance of adipokines increases with the combination of obesity and CP with type 2 diabetes. At the same time, there is a positive correlation between the content of resistin and TG ($r = 0,58$, $p < 0,05$), as well as a negative correlation

between adiponectin and IRI $r = -0,8$, $p < 0,05$) and CRP ($r = -0,85$, $p < 0,05$), indicating the important role of these adipokins in the regulation of lipid, carbohydrate metabolism and systemic inflammatory process in the studied comorbid pathology.

Expediency of differential treatment of ChP patients, combined with obesity and DM type2 with inclusion of simvastatin combination 20 mg with ezetimibe 10mg to the basic therapy in comparison with atorvastatin use 20 mg in multimodality treatment was substantiated.

The use of the fixed simvastatin and ezetimibe combination in multimodality treatment of ChP patients, combined with obesity and DM type2, improves the patient's clinical course more rapidly, that is presented by a decrease of dyspeptic, pain syndrome, manifestations of external secretory deficiency and its evidence according to elastase test.

Estimating the dynamics of lipid metabolism indices after two-month course of treatment we determined reliable decrease of GChR 48% ($p < 0,05$), ChR LPLD – 37% ($p < 0,05$), TG – 26% ($p < 0,05$), IA – 81% ($p < 0,05$). LPHD index increased 34% ($p < 0,05$).

Positive influence of the conducted multimodality therapy using fixed simvastatin and ezetimibe combination upon the indices of insulin resistance and inflammation has been detected, veritable decrease of glucose and insulin levels in the blood on an empty stomach (25,7% $p < 0,05$ and 55,3%, $p < 0,05$ correspondingly), veritable decrease of HOMA-IR index – 67,4% ($p < 0,05$) were observed, that is explained by partial sensitivity recovery of the peripheral tissues to insulin and CRP concentration decrease – 62,9% ($p < 0,05$), indicating more evident antiinflammatory effect of the administered therapy in comparison with atorvastatin.

It has been determined that the usage of the fixed simvastatin and ezetimibe combination in multimodality therapy decreased lipid peroxidation (MAD pl. and MAD er.) and renewed possibilities of antioxidant protective system, increasing RG level and decreasing RG-SH and RG-Px levels, confirming the influence of the given treatment upon stress in ChP patients, combined with obesity and DM type2.

Reliably more efficient life quality improvement has been found in patients with ChP, combined with obesity and DM type 2 as to the parameters of GSRS and SF – surveys – 36, when put into practice fixed simvastatin and ezetimibe combination in a complex therapy, than atorvastatin application.

Thus, inclusion of simvastatin 20 mg and ezetimibe 10mg combination to the basic therapy has advantages over statins use in monotherapy, which lie in double blocking of absorption and ChR synthesis, more evident influence upon IR and inflammation, clinically manifesting by the improvement of the patient's life quality and gives possibility to use statins not in so high doses.

Keywords: chronic pancreatitis, obesity, diabetes mellitus type2, insulin resistance, Ins/Del polymorphism of Apo-B gene, leptin, rezistin, adiponectin, simvastatin, ezetimibe.

Список публікацій за темою дисертації:

1. Ferfetska K. V., Fediv O. I., Sydorchuk L. P. Polymorphism of gene apolipoprotein B in patients with chronic pancreatitis, combined with obesity and diabetes mellitus type 2. *The Pharma Innovation*. 2016. Vol. 5. Issue 8 (Part. A). P.1 – 3.
2. Ферфецька К. В. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 1(77). С.170 – 172.
3. Ферфецька К. В., Федів О. І. Роль метаболічного синдрому в розвитку хронічного панкреатиту (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2013. Т. 17, № 2(66). С.175 – 179.
4. Ферфецька К. В., Федів О. І., Сидорчук Л. П. Вплив поліморфізму гена *APO-B* (RS 17240441) на продукцію ліпідних фракцій у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016. Т. XV, №2 (56), ч.1. С. 175 – 180.
5. Федів О. І., Ферфецька К. В. Хронічний панкреатит і адипокіни: патогенетичні зв'язки, вплив на запалення та інсулінорезистентність. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 1(93). С. 43 – 47.
6. Ferfetska K. V. Role of tumor Necrosis alpha and C- reactive protein in carbohydrate metabolism in chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes. *The Unity of science*. 2016. Vol.2. P. 131 – 135.
7. Fediv O. I., Ferfetska K. V. Adiponectin and leptin Indices in Patients with chronic pancreatitis. *Herald of Pancreatic Club*. 2015. Vol. 1(26). P. 26 – 28.
8. Ferfetska K. V. Evaluation of Efficacy of Using Fixed Combination of Simvastatin with Ezetimibe in Patients Suffering from Chronic Pancreatitis Combined with Obesity and Diabetes Type2. *Herald of Pancreatic Club*. 2016. Vol. 3(32). P. 68 – 72.
9. Федів О. І., Ферфецька К. В. Патент України на корисну модель Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з цукровим діабетом та ожирінням №111221 Україна, МПК (2016.01) A61K

31/00, A61P 1/18 (2006.01). № заявки 2016 03070; заявл. 25.03.2016; опубл. 10.11.2016, Бюл. № 21.

10. Ферфецька К. В., Федів О. І. Раціоналізаторська пропозиція №3/16 від 13.01.2016 р. Спосіб ранньої діагностики прогресування і обтяження перебігу хронічного панкреатиту із супутнім ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

11. Ферфецька К. В., Федів О. І. Раціоналізаторська пропозиція №94/16 від 06.09.2016 р. Спосіб лікування хронічного панкреатиту із супутнім цукровим діабетом типу 2 та ожирінням.

12. Ферфецька К. В., Федів О. І. Раціоналізаторська пропозиція №95/16 від 06.09.2016 р. Спосіб ранньої діагностики хронічного панкреатиту із супутнім цукровим діабетом типу 2 та ожирінням з урахуванням поліморфізму гена Apo-B.

13. Ферфецька К. В., Федів О. І. Показники вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Український журнал медицини, біології та спорту, 2015. № 2(2). С. 211 – 214.

14. Ферфецька К. В., Федів О. І. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту за поєднання з ожирінням та цукровим діабетом 2 – го типу. Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 210-річчю з дня заснування ХНМУ та 75-ти річчю з дня народження професора В.М. Хворостінки 11 вересня 2014 р. за ред. Л.В. Журавльової та ін. Харків, 2014. С. 144.

15. Ферфецька К. В., Федів О. І. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту за поєднання з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Матеріали науково-практичної конференції «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» 14 – 15 квітня 2016 року. м.Чернівці, 2016. С. 123 – 125.

16. Ferfetska K. V. Diagnostic value of calculating indices of insulin resistance HOMA-IR, QUICKI AND CARO in patients with chronic pancreatitis combined

with obesity and type 2 diabetes. Proceedings of the II nd International Scientific and Practical Conference "Modern Scientific Achievements and Their Practical Application (October 20-21, 2015, Dubai, UAE)". 2015. Vol.2, № 3(3). P. 65 – 68.

17. Ферфецька К. В. Особливості пероксидного окиснення ліпідів та стан глутатіонової ланки антиоксидантного захисту у хворих на хронічний панкреатит із супутнім метаболічним синдромом. Міжнародний ендокринологічний журнал. Тези конференції «Актуальні питання клінічної ендокринології, імунології та алергології» (24-25 жовтня 2013 року, м. Чернівці). 2013. №6 (54). С.135.

18. Ферфецька К. В. Методи дослідження метаболічного синдрому. Матеріали 94-ї підсумкової наукової конференції професорсько – викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету 18,20,25 лютого 2013 року. м. Чернівці. 2013. С. 99 – 100.

19. Ферфецька К. В. Особливості ліпідного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з метаболічним синдромом. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». Чернівці, 2013. С.71.

20. Ферфецька К. В., Федів О. І. Роль адипоцитокінів у патогенезі хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько – викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету 13,15,20 лютого 2017 року. м. Чернівці, 2017. С. 113.

21. Ферфецька К. В. Вплив фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом на порушення вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». Чернівці, 2017. С.78.

22. Коваль Р. О., Ферфецька К. В. Особливості адипокінового профілю у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». Чернівці, 2017. С.71.

Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях «Новости мировой панкреатологии. Диагностика и лечение заболеваний поджелудочной железы и сопутствующей патологии» (24 – 25 квітня 2014 року, м. Вінниця), «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (14 – 15 квітня 2016 року, м. Чернівці), на підсумкових наукових конференціях професорсько – викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (2013, 2017 років, м. Чернівці), на IV міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених ВІМСО 2017 «Інновації та перспективи сучасної медицини» (5-7 квітня 2017 року).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, ПОЄДНАНОГО З ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1. Молекулярно-генетичні аспекти розвитку хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.....	31
1.2. Клініко-патогенетичні особливості хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.....	33
1.3. Лікування хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.....	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	53
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	53
2.2. Методи дослідження.....	57
2.3. Методи лікування.....	64
РОЗДІЛ 3. АЛЕЛЬНИЙ СТАН ГЕНУ АПОЛІПОПРОТЕЇНУ В (INS/DEL) У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2.....	67
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, ПОЄДНАНОГО З ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 З УРАХУВАННЯМ INS/DEL ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АПОЛІПОПРОТЕЇНУ – В.....	73
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ,	

	ПОЄДНАНИЙ З ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 З УРАХУВАННЯМ INS/DEL ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АПОЛІПОПРОТЕЇНУ – В.....	84
	5.1. Показники вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 з урахуванням Ins/Del поліморфізму гена аполіпопротеїну – В....	84
	5.2. Ліпідний спектр крові у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 з урахуванням Ins/Del поліморфізму гена аполіпопротеїну - В.....	86
РОЗДІЛ	6. ОСОБЛИВОСТІ ОКСИДАНТНО-ПРОТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2	98
	6.1. Порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.	98
	6.2. Зміни показників С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин-альфа у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2	102
	6.3. Показники адипонектину, лептину та резистину у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2	104
РОЗДІЛ	7. КЛІНІЧНЕ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ СИМВАСТАТИНУ З ЕЗЕТИМІБОМ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 З УРАХУВАННЯМ INS/DEL ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АПОЛІПРОТЕЇНУ – В.....	109
РОЗДІЛ	8. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	125

	20
ВИСНОВКИ.....	144
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	147
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	148
ДОДАТКИ.....	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ	—	артеріальна гіпертензія
АО	—	абдомінальне ожиріння
АОЗ	—	антиоксидантний захист
БТ	—	базова терапія
ВР	—	відношення ризиків
ВШ	—	відношення шансів
ГЛ-SH	—	відновлений глутатіон
ВЖК	—	вільні жирні кислоти
ГЛ-Px	—	глутатіонпероксидаза
ГЛ-ST	—	глутатіон – S – трансфераза
ДІ	—	довірчий інтервал
ДЛ	—	дисліпідемія
ЗХС	—	загальний холестерол
ІА	—	індекс атерогенності
ІМТ	—	індекс маси тіла
ІР	—	інсулінорезистентність
ІРІ	—	імунореактивний інсулін
ІХС	—	ішемічна хвороба серця
МДА	—	малоновий діальдегід
ОМБ	—	окиснювальна модифікація білків
ПЗ	—	підшлункова залоза
ПОЛ	—	пероксидне окиснення ліпідів
СРБ	—	C – реактивний білок
ТГ	—	триацилгліцероли
ФНП – α	—	фактор некрозу пухлин α
ХП	—	хронічний панкреатит
ХС ЛПВЩ	—	холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ	—	холестерол ліпопротеїнів низької щільності

ЦД	–	цукровий діабет
УЗД	–	ультразвукове дослідження
HbA ₁ C	–	глікозильований гемоглобін
Apo-B	–	аполіпопротеїн В
Ins/Del	–	інсерційно-делеційний

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічний панкреатит (ХП) є одним з найбільш розповсюджених захворювань у клінічній практиці. Упродовж останніх 30 років у світі спостерігається збільшення захворюваності на ХП більш ніж у 2 рази [43]. У той самий час у країнах СНД, в т.ч. в Україні, відмічено ще інтенсивніше зростання частоти ХП – за останні 10 років – у 3 рази [51]. Перебіг ХП у більшості випадків не є ізольованим, у зв'язку з чим важливим є подальше вивчення механізмів розвитку, зокрема за різного ступеня тяжкості ендокринних розладів та метаболічних порушень, а також розробка ефективних лікувальних і профілактичних заходів [44,53].

Зв'язок ожиріння, цукрового діабету (ЦД) типу 2, як складових метаболічного синдрому, із захворюваннями ПЗ (ХП) вивчений недостатньо. Цій проблемі присвячені лише поодинокі роботи, результати яких є суперечливими [17,136].

Відомо, що частота стеатозу ПЗ у хворих з метаболічним синдромом складає 86,4 %, що істотно вище, ніж в загальній популяції, причому ХП на фоні стеатозу ПЗ перебігає важче, збільшується частота ускладнень і виникнення резистентності до терапії, нижчою є якість життя (ЯЖ) пацієнтів [40,218].

Загальновідомою патогенетичною основою розвитку ЦД типу 2 вважається поєднання дисфункції бета-клітин ПЗ та інсулінорезистентності (ІР), яка є первинною і спадковою [113]. Стверджується, що генеалогічні та популяційно-генетичні дослідження допомагають встановити тип успадкування різних клінічних форм ЦД.

Прогресування ХП, ожиріння, ЦД типу 2 залежить від інтенсивності імунної відповіді на пошкодження, у здійсненні якої важливу роль відіграють прозапальні цитокіни та С-реактивний білок (СРБ) [260]. На даний момент відомо про значний вплив фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-6, СРБ на формування та перебіг цих захворювань за різної маси тіла [47]. Проте

роль системного запального процесу при ХП, поєднаному з ожирінням та ЦД типу 2 потребує подальшого вивчення, оскільки його інтенсифікація може обтяжувати перебіг даної коморбідності [116]. Внаслідок істотно порушується не тільки екзокринна, але й ендокринна функція ПЗ [152,173].

Останнім часом значна увага приділяється генетичним механізмам розвитку захворювань. Поліморфні варіації ряду генів призводять до дисліпідемії, ІР, ожиріння із розвитком патології різних органів, у тому числі і ПЗ [213]. Одним із генетичних факторів, який може призводити до розвитку ожиріння, є поліморфізм гена аполіпопротеїну – В (*Apo-B*), картованого у 2p24 даного гена.

Отже, проблема молекулярно-генетичних та клініко-патогенетичних особливостей перебігу ХП за його поєднання з ожирінням та ЦД типу 2 є актуальною, а її поступове вирішення сприятиме підвищенню ефективності лікування та реабілітації таких хворих [19].

З огляду на багатогранність загальних патогенетичних механізмів розвитку ушкоджень ПЗ за умов різних проявів ожиріння, ЦД типу 2 необхідною є рання діагностика, розробка нових підходів до терапії та диференційований вибір методів лікування таких хворих.

Важливим також є пошук ефективних методів лікування дисліпідемії, порушень метаболізму хіломікронів та вуглеводного обміну, зменшення прооксидантного потенціалу крові. Такими властивостями володіє езетиміб, що є інгібітором кишечного мікробного білку, який переносить тригліцероли (МБПТГ) і перешкоджає абсорбції ліпідів у кишечнику і тому може використовуватися для корекції порушень ліпідного обміну при ХП, ожирінні, ЦД та інших станах, які супроводжуються післяпрандіальною гіперхіломікронемією.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами. Тема дисертації тісно пов'язана з державними та галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота була виконана за планом наукових досліджень Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Генетичні, метаболічні

аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0112U003546), співвиконавцем якої є пошукач. Матеріали дисертаційної роботи щодо обстеження, проведення лабораторних та наукових досліджень і лікування хворих відповідають вимогам норм біоетики (протокол № 9 від 13.06.2016 року).

Тема дисертації затверджена на засіданні Проблемної комісії «Терапія» МОЗ та НАМН України від 25.12.2014 року (протокол № 65).

Мета дослідження – удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням і цукровим діабетом типу 2 на підставі вивчення клінічних та патогенетичних особливостей розвитку даного захворювання з урахуванням інсерційно-делеційного (*Ins/Del*) поліморфізму гена аполіпопротеїну – В.

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту інсерційно-делеційного (*Ins/Del*) поліморфізму гена аполіпопротеїну – В у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

2. Проаналізувати особливості клінічних проявів хронічного панкреатиту у поєднанні з ожирінням і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням алельного стану гена аполіпопротеїну – В.

3. Оцінити порушення вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, з урахуванням інсерційно-делеційного поліморфізму гена аполіпопротеїну – В.

4. Дослідити зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

5. Визначити роль С-реактивного білка, фактору некрозу пухлин- α та адипокінів (лептину, адипонектину, резистину) у розвитку хронічного панкреатиту з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

6. Оцінити ефективність комбінації статину з інгібітором абсорбції холестерину у лікуванні хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням і

цукровим діабетом типу 2, з урахуванням алельного стану гена аполіпопротеїну – В.

Об'єкт дослідження. Хронічний панкреатит у поєднанні з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

Предмет дослідження. Клінічні прояви ХП у поєднанні з ожирінням, цукровим діабетом типу 2, взаємозв'язок пероксидації ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків (ОМБ), стану системи глутатіону, показників хронічної малоінтенсивної генералізованої запальної реакції, вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові з урахуванням *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*, ефективність комбінації статину з інгібітором абсорбції холестерину у лікуванні хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням і цукровим діабетом типу 2.

Методи дослідження: детальний збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження, лабораторні дослідження (показники ПОЛ, ОМБ, вміст глутатіону відновленого (ГЛ-SH), СРБ, активності глутатіону-S-трансферази (ГЛ-ST) і глутатіонпероксидази (ГЛ-Px), ФНП-α, адипоцитокінів (лептину, адипонектину, резистину), визначення ступеня ІР (індекс НОМА - ІР), глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1C}), ліпідного спектру крові), молекулярно-генетичні (дослідження *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*), інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше виявлено, що делеція функціональної зони гена *Apo-B* трапляється у 13,33 % хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 (51,02 % таких хворих є носіями *Ins/Ins* – генотипу гена *Apo-B*).

Доповнено наукові дані про те, що найбільш типовими симптомами ХП, поєднаного з ожирінням та ЦД типу 2, є абдомінальний біль (постійного характеру у 71,4 %, приступоподібний – у 29,6 % хворих), диспепсичний синдром (метеоризм – у 88,1 %, нудота – у 78,6 %, бурчання у животі – у 64,3 %, зниження апетиту – у 59,5% хворих) та прояви зовнішньосекреторної недостатності (панкреатичні проноси – у 23,8%, кашкоподібні випорожнення з жирним блиском і залишками неперетравленої їжі – у 47,6% хворих).

Проаналізовано частоту клінічної симптоматики ХП, поєднаного з ожирінням та ЦД типу 2 залежно від поліморфних варіантів гена *Apo-B* та встановлено, що у носіїв *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) вірогідно частіше (у 2,4 рази) спостерігалися кашкоподібні випорожнення з жирним блиском і залишками неперетравленої їжі, що є проявом зовнішньосекреторної недостатності ПЗ і підтверджується нижчим рівнем фекальної еластази – 1 ($p < 0,001$).

Уточнено дані щодо підвищення вмісту глюкози, IPI, , індексу HOMA-IR, HbA_{1c} та атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 та виявлено вищий рівень ХС ЛПНЩ у носіїв *DelDel* – генотипу на 71,43% ($p = 0,023$) і 40,74% ($p = 0,049$) порівняно з носіями *InsIns* та *InsDel* - генотипів відповідно. Вперше встановлено збільшення ризику розвитку коморбідності ХП, ожиріння та ЦД типу 2 у носіїв *InsIns*-генотипу, порівняно з носіями *Ins/Ins* та *Ins/Del* генотипів гена *Apo-B* за високого вмісту ЗХС у 4,48 рази [ВШ=8,91, $p = 0,006$] і 1,85 рази [ВШ=3,56, $p = 0,031$], ХС ЛПНЩ у 3,84 [ВШ=6,46, $p = 0,019$] і 2,60 рази [ВШ=5,28, $p = 0,007$] та ТГ у 4,74-5,76 рази [ВШ=8,89-24, $p \leq 0,045-0,001$], відповідно.

Доповнено наукові дані про інтенсифікацію ПОЛ (підвищення малонового діальдегіду (МДА) плазми ($p < 0,001$) та МДА еритроцитів ($p < 0,001$) на тлі пригнічення глутатіонової ланки антиоксидантного захисту (зниження показників ГЛ-SH ($p < 0,001$), збільшення активностей ГЛ-ST ($p < 0,001$) і ГЛ-Px ($p < 0,001$) та зростання показників малоінтенсивного хронічного запалення (вмісту ФНП- α у 1,46 рази ($p < 0,001$), СРБ у 4,03 рази ($p < 0,001$)) при зазначеній коморбідній патології.

Уточнено наукові дані щодо дисбалансу адипоцитокінів (зростання лептину у 2,16 рази ($p < 0,001$), резистину у 1,47 рази ($p < 0,001$) та зниження вмісту адипонектину у 1,26 рази ($p < 0,001$) у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2.

Вперше обґрунтовано доцільність включення до базисної терапії хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 комбінації симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг, що сприяло зниженню рівня ХС ЛПНЩ до 50 %,

ТГ – на 26 %, ІА (ЗХС - ХС ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ) – на 81 % та підвищенню рівня ХС ЛПВЩ на 34 % незалежно від алельного стану гена *Apo-B*. Показано, що використання фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у комплексному лікуванні хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 (за терміну лікування впродовж 2-х місяців) ефективніше, ніж застосування аторвастатину 20 мг у комплексній терапії, знижує ІР та інтенсивність запалення (індекс НОМА-ІР зменшується на 67,4 % ($p < 0,05$), рівні СРБ – на 62,9 % ($p < 0,05$), зменшує зовнішньосекреторну недостатність ПЗ, що підтверджується збільшенням рівня фекальної еластази-1 на 10,9% ($p < 0,05$).

Доведено, що включення до базисної терапії хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 комбінації симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг, супроводжується підвищенням показників фізичного та психічного здоров'я за опитувальником SF-36 і зниженням показників за всіма шкалами симптомів за опитувальником GSRS.

Практичне значення одержаних результатів. У результаті проведених комплексних досліджень запропоновано використовувати показники ЯЖ, вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові, ПОЛ, ОМБ, системи глутатіону, адипоцитокінів з урахуванням молекулярно-генетичних особливостей з метою оцінки прогресування коморбідного перебігу ХП, поєданого з ожирінням та ЦД типу 2.

Розроблено новий спосіб лікування хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 з урахуванням виявлених клінічних особливостей, порушень вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, цитокінового дисбалансу та поліморфних варіантів гена *Apo-B* (Патент України на корисну модель №111221 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00, А61Р 1/18 (2006.01). № заяви 2016 03070; заявл. 25.03.2016; опубл. 10.11.2016, Бюл. № 21).

Впровадження результатів дослідження. Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у клінічну практику відділень терапевтичного профілю ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Чернівецького обласного

ендокринологічного центру, КМУ «Міська клінічна лікарня №3 м. Чернівці, Кельменецької, Новоселицької, Сторожинецької ЦРЛ Чернівецької області, Кам'янець-Подільської міської поліклініки №1 Хмельницької області, Університетської клініки ДВНЗ «Івано-Франківський Національний медичний університет» та 4-ї міської клінічної лікарні м. Полтава, а також у навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедрі терапії №1 та медичної діагностики ФПДО Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Ужгородського Національного університету та кафедрі загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини ДВНЗ «Івано-Франківський Національний медичний університет», кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», що підтверджується відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею автора, в якій дисертанткою самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано дані літератури з наукової теми, проведено клінічне та лабораторно – інструментальне обстеження хворих. Дисертантка самостійно виконала статистичну обробку отриманих результатів, на підставі якої зробила відповідні висновки і впровадила їх у практику лікувальних установ і педагогічний процес вузів. Брала участь у дискусії й обговоренні результатів на наукових конференціях. Особисто написані всі розділи дисертації, зроблені висновки, розроблені практичні рекомендації. Дисертантка не використала ідей та результати співавторів публікацій, підготовку наукових праць до друку виконала самостійно.

Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях «Новости мировой панкреатологии. Диагностика и лечение заболеваний поджелудочной железы и сопутствующей

патології» (24 – 25 квітня 2014 року, м. Вінниця), «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (14 – 15 квітня 2016 року, м. Чернівці), на підсумкових наукових конференціях професорсько – викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (2013, 2017 років, м. Чернівці), на IV міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених ВІМСО 2017 «Інновації та перспективи сучасної медицини» (5-7 квітня 2017 року).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 22 наукові праці: із них 6 – статті у фахових виданнях рекомендованих ДАК України, 7 публікацій у виданнях, що входять до міжнародних науково-метричних баз, 2 статті – у закордонних журналах, 9 тез у матеріалах міжнародних з'їздів, конгресів і конференцій, отримано 1 патент на корисну модель, 3 раціоналізаторські пропозиції.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 201 сторінці, ілюстрована 44 таблицями, 9 рисунками і складається зі вступу, огляду літератури, описання матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Список використаних літературних джерел містить 276 наукових праць (172 кирилицею, 104 латиницею).

РОЗДІЛ I

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, ПОЄДНАНОГО З ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Молекулярно-генетичні аспекти розвитку хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2

Одним із генетичних факторів, які сприяють розвитку ожиріння є поліморфізм гена *Apo-B*, картованого в основному в 2p24 даного гену. Було встановлено, що у носіїв поліморфізму з більш ніж 50 тандемними короткими повторами (VNTR-повторами) в гені *Apo-B* спостерігається надмірна маса тіла, а у носіїв 32 повторів – вищий рівень ХС ЛПВЩ і аполіпопротеїну A1 [210]. У гомозиготних носіїв даного поліморфізму визначаються підвищені показники ліпідних фракцій крові, у гетерозиготних – проміжні значення.

Підвищення рівня ліпідів плазми крові достовірно доведено у носіїв поліморфізмів R3500Q (Arg 3500→Gln), R3500W (Arg3500→Trp), R3531C (Arg 3531→Cys), His3543Tyr, що призводять до порушень зв'язування *Apo-B* з рецептором ЛПНЩ [197]. Вплив мутації даного гена на розвиток порушень ліпідного обміну відомий, однак досі не вивчено його роль у розвитку ХП за його поєднання з ожирінням та ЦД типу 2.

При неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) поліморфізм гена rs738409 PNPLA3 впливає на накопичення печінкових ТГ і призводить до прогресування фіброзу. Деякими дослідниками показано асоціацію патологічного алелю G поліморфізму rs738409 PNPLA3 із печінковим накопиченням жиру і запаленням у іспанців [178]. Дослідження, які було проведено в Узбекистані, виявили, що при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) зустрічається різний поліморфізм гена PNPLA3 rs738409. Показана асоціація між патологічною алелю G й низьким рівнем адипонектину сироватки крові. Виявлено асоціацію

поліморфізму гена ADIPOQ із рівнем адипокіну в хворих на НАЖХП, особливо у жінок [27].

Результати досліджень останніх років свідчать про те, що клінічно виражений атеросклероз більш як у 50 % випадків спостерігають у осіб без гіперхолестеринемії, а тяжкий клінічний перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) і навіть розвиток інфаркту міокарду (ІМ) характерні й для гемодинамічно незначущого стенозу вінцевих артерій. Окрім того, у азіатів і афроамериканців, незважаючи на нижчі показники ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, більша частота коронарної хвороби серця (КХС). Вище зазначене свідчить про необхідність перегляду класичних уявлень про патогенез атеросклерозу та його клінічних виявів і спонукають звернути увагу на запальний компонент впливу жирової тканини, оксидативний стрес, ІР, генетичні чинники, тощо [71,200]. Суперечливість результатів у різних популяціях, етнічних групах, расові відмінності вказують на необхідність пошуку нових предикторів розвитку дисліпідемій (ДЛ), атеросклерозу, судинних катастроф, у тому числі і генетичних. Оскільки білковим продуктом більшості атерогенних ліпідів є *Apo-B* - ліпопротеїн (кишковий – це хіломікрони, *Apo-B*-В-48; печінковий – у т.ч. холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), *Apo-B*-100), він відіграє важливу роль у транспортуванні ТГ і ЗХС, тому поліморфізм даного гена має неабиякий інтерес для клінічної медицини [210].

Відомо декілька десятків видів ДНК поліморфізму гена *Apo-B*. Розташований ген у другій парі хромосом 2p23-24, містить 29 екзонів та 28 інтронів. Однією з клінічно значущих мутацій гена *Apo-B* є *Ins/Del* поліморфізм сигнального пептиду, розташованого в 5-кінцевій області даного гена [209]. *Apo-B (Ins / Del)* поліморфізм (rs17240441) асоціює з вмістом ЗХС натще [204], ТГ, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ [206], а також серцево-судинними катастрофами [217]. Крім того, вплив цього поліморфізму на ліпідний обмін модулюється споживанням холестерину і дієтичних жирів [205]. На сьогодні досліджена асоціація делеційного алеля (*Del*) із розвитком КХС у афроамериканців [201] і в популяції Тайваню [272], тоді як у білого населення США [201], окремих

регіонах Росії такого зв'язку не знайдено [257]. У Швеції навпаки, встановили зв'язок КХС із інсерційним алелем (I) [242]. Продемонстровано асоціацію D алеля із рівнем ЗХС – у індійців Великобританії (мешканців Лондона) [197], у французькій популяції [250] та у датчан [198]; із рівнем ХС ЛПНЦ – у норвежців [179] і у афро-американців [201]; із рівнем ХС ЛПНЦ та *Apo-B* – у французькій популяції [250] і у китайців Сінгапуру [254]; та з підвищеним рівнем ТГ – у афроамериканців [274]. Натомість є відомості, що у носіїв *Del*-алеля, навпаки, спостерігається найнижчий ризик ожиріння при споживанні омега-3 поліненасичених жирних кислот [247]. Окрім того, є цікаві дані про те, що *Ins/Del*-поліморфізм впливає на ефективність лікування флувастатином у осіб із ДЛ [195].

Оскільки лептин, інсулін, СРБ, гіперліпідемія (у тому числі за *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*) істотно впливають на ризик розвитку судинних ускладнень при ожирінні, ЦД типу 2, вивчення їх ролі за поєднаного перебігу ХП, ожиріння та ЦД типу 2 є актуальним.

1.2. Клініко-патогенетичні особливості хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2

ПЗ бере участь у багатьох фізіологічних процесах організму [43,159]. Завдяки продукції гормонів (інсуліну, глюкагону, соматостатину, панкреатичного поліпептиду, вазоактивного інтестинального поліпептиду, тиреотропін-рилізінг-фактору, простагландинів, ендогенних опіоїдних гормонів та їх попередників) екзокринна функція ПЗ є однією із ланок підтримання гомеостазу, в тому числі при супутніх захворюваннях системи травлення, серцево-судинної та ендокринної систем [157,166,182]. Тому будь-які функціональні порушення або органічні зміни ПЗ можуть призводити до розладів патогенезу за поєднання ХП з ожирінням та ЦД типу 2. Недостатність ендокринної функції ПЗ, яка спостерігається при різних захворюваннях, зокрема при ХП, ЦД, остеопорозі, після операцій на шлунку та ПЗ, при

ожирінні та інших патологічних станах, клінічно проявляється маніфестацією метаболічних порушень [5,50].

Загальними ланками патогенезу поєданого перебігу зазначених захворювань є хронічний генералізований запальний процес різного ступеня вираженості і локалізації за участі білків запальної відповіді, цитокінового каскаду та адипокінів, неконтрольованість ПОЛ та ОМБ, ІР, ДЛ.

Згідно з теорією активації хемокінів на рівні ацинарних клітин відбувається активація трипсиногену і пригнічення секреції ферментів. У подальшому за участі непанкреатичної фосфоліпази А2 групи II (типу IV) виділяються радикали кисню, спричиняючи оксидативний стрес з ушкодженням мембран клітинних органел і адипоцитів, що впливає на розвиток деструктивних процесів у ПЗ [126]. При цьому ПОЛ та ОМБ призводять до виснаження внутрішньоклітинних антиоксидантних систем, зменшення вмісту ГЛ-SH, вітамінів А, Е, С, а також до переміщення ядерного фактора карра В у ядро [194]. При загостренні ХП відбувається транскрипція прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ФНП – α , інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8)) і міжклітинних молекул адгезії з подальшою внутрішньоклітинною транскрипцією моноцитхемотаксичного білку-1 (MCP-1), інтерфероніндукувального білку [185]. Інтенсивність розвитку цих реакцій визначає характер відповіді імунної системи.

При ХП такі процеси часто перебігають латентно із синдромом низькоінтенсивної хронічної запальної відповіді. Гістологічні зміни при цьому відповідають моноцитарно-інфільтративному запаленню [95]. Наявність розповсюдженого фіброзу та атрофії ПЗ обмежують розвиток вираженого оксидативного процесу, активації трипсину [102]. Персистенція процесів фіброзу ПЗ, як при загостренні, так і в ремісії захворювання відбувається під впливом надмірної продукції фібронектину мононуклеарами. У чисельних проспективних клінічних дослідженнях доведено, що фіброзування тканин ПЗ призводить до зменшення больового синдрому впродовж 10-14 років від початку захворювання [238].

У розвитку хронічної низькоінтенсивної генералізованої запальної реакції важливу роль відіграє оксидативний стрес на тлі зменшення активності антиоксидантної системи (АОС) [236]. При загостренні ХП провідну роль відіграють плазмові компоненти АОС, зокрема церулоплазмін, який нейтралізує перекиси і корелює із рівнем гострофазових маркерів (СРБ, ІЛ-6), мембранні антиоксиданти та глутатіонзалежні ферменти [222,77,8]. Підсилення процесів ПОЛ при ХП пов'язане з аутолізом паренхіми ПЗ, гіпоксією та ішемією на тлі дефіциту антиоксидантів [111,126,219]. Враховуючи, що продукти ПОЛ впливають на синтез білків, проникливість судин і характер запальної реакції, виникає нерегульована модифікація білків, втрата їх біологічної активності та поява патологічних метаболітів [227]. Це спричиняє метаболічну (ендогенну) інтоксикацію організму, зумовлюючи апоптоз [116,130]. Так, за наявності затримки або послаблення процесів, регулюючих апоптоз, при панкреатичних атаках може розповсюджуватися аутолітичний процес. Ступінь нагромадження вторинних метаболітів визначає перебіг захворювання, розвиток його ускладнень і прогноз. При ХП середньої тяжкості експресується протеїн хемотаксису моноцитів-1 – мессенджер мРНК у центроацинарних клітинах, ендотеліоцитах, фібробластах, макрофагах, Т-лімфоцитах, що призводить до абдомінального болю наростаючого характеру і потребує диференціації з раком ПЗ, за важкого перебігу – ІЛ-8 і ядерний антиген мРНК-ENA78.

За низькоінтенсивної хронічної генералізованої системної запальної реакції підвищується концентрація СРБ та білків, які реагують на запалення або пошкодження і контролюються ІЛ-6, ІЛ-1 та ФНП- α [136]. Зв'язування СРБ із хроматином активує систему комплементу і призводить до руйнації ядра. СРБ бере участь у регуляції функції імунокомпетентних клітин, призводячи до фіброзу тканини ПЗ через апоптоз [161]. СРБ виконує також роль зв'язуючої та регулюючої ланки зазначених механізмів, виступаючи як тригерний механізм активації багатьох неспецифічних реакцій [162]. На це може впливати різна біологічна активність СРБ-пентамеру та СРБ-мономеру. Встановлено, що СРБ-

пентамер і СРБ-мономер можуть реалізовувати прозапальну активність різними шляхами [154]. Можливо, патогенез латентного перебігу ХП зумовлюється повільним шляхом розвитку низькоінтенсивного запалення і може визначати особливості симптоматики захворювання, які недостатньо вивчені не тільки при ХП, але й за його поєднання з ожирінням та ЦД типу 2.

Різноманітність концентрації СРБ зумовлена відповідними генами, що визначають індивідуальні риси імунної відповіді за впливу ендогенного або екзогенного патогенних факторів. При варіанті СС гена СРБ рівень ІЛ-6 був у 2 рази, а ФНП- α – в 4 рази вищим (порівняно з гомозиготним фенотипом ТТ), що визначало гостроту перебігу захворювання. Одже, концентрація СРБ значно підвищувалася при генотипі ТТ. У розвитку хронізації значну роль відіграє взаємодія СРБ із клітинами імунної системи, які визначають характер сили імунної відповіді пропорційно підвищенню концентрації СРБ [72,155]. До того ж, вільні радикали активують синтез молекул адгезії клітин на поверхні моношару (внутрішньоклітинні і судинні молекули) і вихід моноцитів, нейтрофілів і лімфоцитів із внутрішньосудинного середовища у тканини, підтримуючи латентний характер запалення з формуванням фібротичних змін внаслідок секреції великої кількості протеїнів позаклітинного матриксу, фібронектину, тубуліну, ламініну, колагенів I, III і IV типу, металопротеїназ, активованими зірчастими клітинами ПЗ [136].

Останнім часом ожиріння розглядається як самостійний етіологічний чинник розвитку та формування ХП, раку ПЗ і є хронічним системним запальним процесом, тісно пов'язаним з ІР, як з однією з ланок патогенезу ЦД типу 2. Цей феномен реалізується внаслідок дисбалансу секреції адипокінів, підвищення продукції прозапальних цитокінів та метаболічних порушень [15,41,110,238].

Порушення регуляції синтезу та секреції адипоцитокінів впливає на розвиток метаболічного синдрому, ЦД типу 2. Патологічний зв'язок ожиріння та ЦД типу 2 підтверджується багатьма дослідженнями. Зокрема у чоловіків з індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м² спостерігається 9-кратне збільшення

ризик розвитку ЦД типу 2 [264]. Особливе значення надається метаболічним розладам, особливо активації ліполізу в адипоцитах вісцерального жиру з підвищенням продукції вільних жирних кислот (ВЖК), які спричиняють виникнення стеатозу. Вважається, що гіперліпідемія, яка формується при ожирінні, а також вторинна дія алкоголю або ряду медикаментозних речовин, декомпенсація ЦД є чинниками розвитку жирової інфільтрації ПЗ і розвитку стеатопанкреатиту [177,255,260,273]. У хворих із ожирінням спостерігаються тяжчі форми ХП з вираженим дисбалансом імунної системи та ушкодженням паренхіми ПЗ внаслідок хронічного запалення, у тому числі за участі адипокінів [240].

Дослідження останніх років вказують на роль запалення жирової тканини у розвитку дисфункції бета-клітин ПЗ та зниження секреції інсуліну на тлі оксидативного стресу та накопичення ліпідів [265]. Жирова тканина є також локусом запалення, де виникає активація toll-like рецепторів ліпополісахаридами. При цьому зростає продукція прозапальних цитокінів, що вважається однією з патогенетичних ланок розвитку ЦД типу 2 та серцево-судинної патології [70]. Підвищення рівня металопротеїназ, яке корелює з ризиком розвитку раку ПЗ при ожирінні, також свідчить про хронізацію запального процесу. Зниження маси тіла може сприяти зменшенню інтенсивності хронічного запалення, уповільнювати ремоделювання ПЗ та попереджати формування пухлинного процесу, оскільки ожиріння, ЦД типу 2 є факторами ризику стеатопанкреатиту і раку ПЗ.

При ожирінні відбувається не тільки проліферація та гіпертрофія адипоцитів, але й інфільтрація макрофагами з наступним розвитком запальної реакції різного спрямування. Як результат змінюється метаболічна активність жирової тканини, виникає дисбаланс адипокінів (збільшується секреція прозапальних та пригнічується секреція протизапальних) [1]. Крім того, встановлено, що жирова тканина є не просто пасивним резервуаром енергетичних ресурсів у формі ТГ, але й повноцінним ендокринним органом [57].

Роль адипонектину і лептину у патогенезі ожиріння є найбільш вивченою. Адипонектин належить до протизапальних цитокінів, при нормальних фізіологічних умовах циркулює в плазмі крові у високих концентраціях, виявляючи протизапальну, протидіабетичну, ангіопротективну і кардіопротективну дію. Рівень адипонектину в плазмі крові негативно корелює з ІМТ, рівнями глюкози натще, інсуліну, ТГ, лептину, ФНП- α [212,248]. ІР при ЦД розвивається при дефіциті адипонектину як у м'язовій тканині, так і в печінці [191,199,221,248]. Рівень адипонектину у плазмі крові знижується і при наростанні маси жирової тканини, що також є механізмом розвитку ІР при ожирінні [223,199,268]. Відомо про незалежний вплив адипонектину на вуглеводний обмін шляхом пригнічення глюконеогенезу в печінці та зниження рівня глюкози в крові (інсуліноподібна дія) [199]. При зниженні його рівня експресія ФНП- α в адипоцитах збільшується, що впливає на розвиток ІР жирової тканини через експресію генів. ФНП- α пригнічує експресію генів, залучених до засвоєння та метаболізму глюкози і підвищує експресію генів, що регулюють синтез холестеролу та жирних кислот у гепатоцитах [181]. Крім того, ФНП- α послаблює проведення інсулінового сигналу, дію інсуліну шляхом підвищення рівня неестерифікованих жирних кислот у сироватці крові, що призводить до ІР багатьох тканин [237]. На активацію продукції ФНП- α впливає і концентрація апеліну, який може бути задіяний у процесах регуляції ремоделювання ПЗ при ХП за ожиріння та ЦД типу 2 [61].

Отже, ФНП- α , що продукується в жировій тканині при ожирінні і схильності до розвитку ЦД типу 2, є одним із головних чинників, який спричиняє формування ІР та виникнення дисфункції бета-клітин.

Лептин є багатофункціональним білком, який секретується адипоцитами білої жирової тканини, впливає на імунні реакції, процеси ангіогенезу, термогенезу та фіброгенезу, бере участь у регуляції енергетичного обміну і маси тіла. Лептинові рецептори виявляються у щитоподібній залозі, наднирниках, легенях, ендотеліальних клітинах [89,84]. На сучасному етапі він вважається ключовим елементом фізіологічної системи, яка регулює апетит і

енергетичний обмін. Продукція цього гормону відображає сумарний енергетичний резерв організму і підвищується при збільшенні маси жирової тканини. У м'язах, печінці він гальмує синтез білків, холестерину, жирних кислот, ТГ, стимулює гліколіз і бета-окислення жирних кислот. Саме це попереджає розвиток ліпотоксичності, відкладання ліпідів у тканинах. Навпаки, дефіцит лептину призводить до накопичення ліпідів у міоцитах і гепатоцитах. Спектр впливу розповсюджується на гемопоез, дію гормонів щитоподібної залози, секрецію інсуліну, функції імунної системи, синтез ростових факторів, які мають відношення до інтенсивності перебігу запальної реакції, фіброзу тканин. Рецептори лептину (Ob-R) належать до класу суперсімейства цитокінових рецепторів [239]. Він наділений протиапоптичною, проангіогенною активністю, що опосередкована активацією фактора росту ендотелію судин. При ожирінні концентрація лептину в крові підвищується, знижуються функціональні можливості лептину, що зумовлює лептинорезистентність. Наявність взаємозв'язку між лептином та ІР дозволило деяким авторам розглядати гіперлептинемію як компонент метаболічного синдрому [64].

Резистин відносять до адипокінів тому, що він проявляє себе на стадії адипогенезу, надалі його секретують активовані макрофаги обов'язково за умови наявності ФНП- α , ІЛ-6 [231]. Тобто активність його підвищується за наявності запалення, в тому числі хронічного. Метаболічна дія резистину проявляється підвищенням чутливості гепатоцитів до інсуліну, а для периферичних тканин – зниженням. При цьому відбувається прискорення синтезу глюкози гепатоцитами та утилізації її периферичними тканинами, розвивається ІР та знижується толерантність до глюкози. У ряді досліджень встановлено позитивну кореляцію між експресією резистину, ІМТ, ІР [216].

Рядом авторів встановлено підвищення рівня резистину водночас із підвищенням рівня адипонектину за порушення толерантності до глюкози (ПТГ), частіше у жінок із вісцеральним ожирінням, яке супроводжувалося ІР та компенсаторною гіперінсулінемією [24]. Пропонується вважати рівень

резистину прогностичним маркером розвитку ожиріння та ІР [189]. Водночас у пацієнтів з ПТГ виявлялась атерогенна ДЛ. Встановлено більш високий рівень ТГ та більш низький рівень ХС ЛПВЩ, показників ЗХС, відношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) у хворих на ЦД типу 2, ніж за ПТГ, що є підтвердженням прогресування вісцерального ожиріння при ЦД типу 2 [91]. Отже, у пацієнтів із ПТГ і ЦД типу 2 на тлі ІР відмічаються істотні зміни ліпідного спектру атерогенного спрямування, які є чинниками ризику кардіоваскулярних подій у таких хворих [23].

Відомо про тісні взаємозв'язки гіперінсулінемії і гіперкортизолемії з абдомінальним ожирінням і метаболічним синдромом [256]. Показана можливість виникнення генетичних дефектів, які відповідають за передачу сигналу після приєднання інсуліну до рецептора (пострецепторні дефекти), але кортизол діє не на мембранні рецептори, а пострецепторно [168]. Тому, можна передбачити, що гіперкортизолемія є однією з причин ІР, а генетичні дефекти відіграють другорядну роль.

Абдомінальне ожиріння завдяки адипоцитам супроводжується істотним збільшенням секреції ВЖК у крові портальної вени і печінці та пригніченням дії інсуліну [61,188]. У свою чергу підвищення концентрації ВЖК сприяє зниженню утилізації глюкози, стимулює продукцію ХС ЛПНЩ і глюкози в печінці, що призводить до гіперглікемії і ліпопротеїнемії. Підвищення рівня ВЖК, ІР і дисбаланс цитокінів в сукупності спричиняють ДЛ. Постійна висока їх концентрація виявляє ліпотоксичний ефект щодо бета-клітин ПЗ, за їх виснаження призводить до прогресування ІР та порушень ліпідного обміну. Стабільна гіперглікемія супроводжується глікозуванням білків, що призводить до пошкодження структури і функції клітин. За підвищення концентрації інсуліну збільшується синтез ХС ЛПДНЩ у печінці [19,25,107].

Отже, основними ланками патогенезу ХП, абдомінального ожиріння, ЦД типу 2 є хронічне системне запалення, дисбаланс адипокінів, ІР, ДЛ, що залежать також від стану генної регуляції. Клінічно такі порушення можуть проявлятися НАЖХП та неалкогольною жировою хворобою підшлункової

залози, які розвиваються за такої послідовності – стеатоз, стеатогепатит, або стеатопанкреатит з наступним формуванням фіброзу або цирозу та раку ПЗ, які спостерігаються і у хворих на ЦД типу 2. Своєчасне виявлення *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* та патогенетичних порушень при ХП, поєднаному з ожирінням та ЦД типу 2 сприятиме поліпшенню результатів лікування та запобіганню подальшого прогресування ІР та ДЛ.

1.3. Лікування хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2

Лікування ХП належить до складних і до кінця не з'ясованих питань гастроентерології. Зважаючи на сучасні погляди на етіологію та патогенез захворювання, лікування повинно бути комплексним та перманентним [45,190]. Основними принципами лікування ХП на сучасному етапі вважають усунення больового синдрому, зняття спазму сфінктера Одді, поліпшення відтоку панкреатичного соку і жовчі, компенсацію порушень функцій ПЗ, пригнічення дегенеративних процесів у ПЗ, профілактику загострень [43]. У стадії загострення призначається дієта з вилученням смаженої їжі, важкоплавких жирів, екстрактивних речовин. Обов'язковим компонентом лікування є дотримання в період загострень і нестійкої ремісії обмеження алкоголю, заміна значної частини тваринних жирів на білки, збагачення раціону за рахунок мононенасичених жирів (оливкова олія). За загострення ХП на короткий термін призначають голодування або варіант дієти, основною метою якої є пригнічення зовнішньосекреторної функції ПЗ [51,186].

Вуглеводи призначаються диференційовано, тому що вони підвищують вміст ТГ у крові в післяпрандіальний період, сприяючи розвитку атерогенної ДЛ і гострого або рецидивуючого ліпогенного панкреатиту [88]. Таким чином, різке обмеження алкоголю, зменшення ІМТ за ожиріння, а також підвищення фізичної активності диференційовано з урахуванням ступеня ожиріння, є

важливими методами корекції гіпертригліцеролемії у хворих за поєднання ХП із ожирінням та ЦД типу 2.

З метою зменшення больового синдрому призначають анальгетики та спазмолітики [49]. Для зняття спазму сфінктера Одді застосовують периферичні М-холінолітики, міотропні спазмолітики, дискінезію проток ПЗ усувають прокінетиками [40]. М-холінолітики є медіаторами мозкової, шлункової та дуоденальної фази панкреатичної секреції, стимулюють секрецію ферментів, потенціюють секрецію бікарбонатів, реалізують ефекти холецистокініну, беруть участь у формуванні зворотної регуляції панкреатичної секреції з дванадцятипалої кишки, зменшують тонус сфінктера Одді при його спазмі, поліпшуючи відтік панкреатичного секрету та покращуючи мікроциркуляцію в ПЗ, зменшуючи розвиток панкреонекрозу [47].

Селективно патологічний спазм сфінктера Одді знімає мебеверину гідрохлорид. Завдяки зниженню проникності клітин гладкої мускулатури для натрію він у 20-40 разів перевищує ефект папаверину, не викликає вторинну гіпотонію, метаболізується у тонкій кишці і поступає в печінку і системний кровотік у вигляді неактивного метаболіту. Крім того, ефект виникає через 20-30 хвилин та продовжується 12 годин, у хворих похилого віку не потребує корекції дози і тривалості прийому, що є його перевагою [58].

Для створення функціонального спокою ПЗ (за показаннями) використовуються регуляторні пептиди (соматостатин, сандостатин, октреотид, стиламін, даларгін), а також засоби, які пригнічують секретинову стимуляцію ПЗ - блокатори H_2 – гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин) та блокатори протонної помпи (рабепразол, пантопразол) [129,140]. Блокатори H_2 -гістамінових рецепторів забезпечують утримання гістаміну та серотоніну у сироватці крові, гістаміну та трипсину у панкреатичному секреті, нормалізацію амілолітичної і протеолітичної функції ПЗ [156].

При виражених запальних змінах доцільним є призначення антибактеріальних препаратів, які мають найкращу проникність у тканину ПЗ. До таких препаратів можна віднести карбопенени, фторхінолони та захищені

пеніциліни широкого спектру (піперацилін, мезлоцилін) [147]. Недоцільно використовувати аміноглікозиди, цефалоспорины, тетрацикліни. Панкреотоксичний ефект характерний для еритроміцину, тетрацикліну, рифампіцину, сульфаніламідів. При легкому перебігу загострення за необхідності можна використовувати метронідазол та абактал.

Хворим на ХП, що перебігає з клінічними ознаками зовнішньосекреторної недостатності, особливо при явищах мальдигестії, мальабсорбції і стеатореї, призначають замісну терапію препаратами, що містять ферменти ПЗ, а саме, панкреатин, пангрол, креон, фестал, панзинорм у відповідному дозуванні залежно від ступеня зовнішньосекреторної недостатності. Головною метою при досягненні ефективності є забезпечення комплаєнсу щодо застосування ферментних препаратів. Призначається достатньо висока доза (мінімум 40-50 тис Од. FIP ліпази з основним прийомом їжі та 20-25 тис Од. FIP ліпази при проміжному прийомі їжі). Важливим є те, що при загостренні з метою створення «функціонального спокою» ферментні препарати призначають впродовж 14 днів, а для усунення диспепсії після надлишково прийнятої їжі – «за потребою». Перший варіант застосовується при зниженні зовнішньосекреторної функції внаслідок органічних змін (фіброз, атрофія, муковісцидоз, кісти). Це стосується і деяких пацієнтів із легкою, але постійною зовнішньосекреторною недостатністю. Саме такий підхід дозволяє не тільки припинити, але й попередити формування трофологічної недостатності [43]. При загостренні ХП прийом ферментів за механізмом «зворотного зв'язку» зменшує панкреатичну секрецію, а при ремісії ліквідує порушення абсорбції жирів, білків та вуглеводів, що сприяє також покращенню їх обміну і за атеросклеротичного процесу при ожирінні та ЦД типу 2 [79]. Про необхідність призначення ферментних препаратів у гострий період захворювання дискутується [270].

Незважаючи навіть на використання мінімікросферичних ферментних препаратів (які є золотим стандартом на сучасному етапі), досягненню максимального ефекту заважає низький рН у дуоденальному вмісті, що

перешкоджає звільненню ліпази в проксимальних відділах тонкої кишки, сприяє інактивації ентерокинази, формуванню синдрому мальабсорбції, трофологічної недостатності [8]. Тому доцільно додатково призначати і засоби, які нівелюють підвищене кислотоутворення (інгібітори протонної помпи).

Однією з причин, які перешкоджають лікуванню, ускладнюють перебіг ХП є синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці та дисбіоз товстої кишки, що потребує проводити деконтамінацію кишечника, зважаючи на розвиток гіповітамінозу піридоксину та тіаміну [9]. Є багато даних про зв'язок між змінами кишкового біоценозу та станом енергетичного обміну в організмі людини, що набуває великого значення у підтримці гомеостазу [30]. Використання пробіотиків є ефективним для зменшення маси тіла, позитивно впливає на стан імунної системи, показники ліпідного обміну [276]. Коригування мікрофлори пробіотиками поліпшує ліпідний профіль навіть на тлі прийому статинів, насамперед завдяки підвищенню рівня ХС ЛПВЩ [3].

Невід'ємним у лікуванні ХП є використання засобів із антиоксидантною дією: токоферолу, унітіолу, β -каротину, вітаміну С [258]. У плані профілактики прогресування ХП у курців, комбінація антиоксидантів (вітаміну С, Е, ліпоєвої кислоти) більш ефективна, ніж монотерапія вітаміном С [46,141,267]. Тіоктова кислота володіє достатньою антиоксидантною дією, бере участь у регуляції ліпідного та вуглеводного обміну, сприяє нормалізації обміну холестерину, суттєво впливаючи на затримку жирового переродження печінки та ПЗ, що також є доцільним при лікуванні ЦД типу 2.

Важливим патогенетичним фактором судинних уражень при ХП, ожирінні та ЦД є функціональний дисбаланс або утворення в ендотеліальних клітинах судин монооксиду нітрогену [35]. При ЦД типу 2 відмічають зниження реакції моноцитів на монооксид азоту або його прискорену інактивацію. При ЦД типу 1 зменшується продукція монооксиду азоту. У зв'язку з цим запропоновано використовувати L-аргінін у лікувальному комплексі ЦД, у тому числі за синдрому діабетичної стопи [10,11]. Рядом авторів показана ефективність застосування L-аргініну в лікуванні хворих на ХП у поєднанні з ожирінням,

абдомінальним ішемічним синдромом, ЦД типу 2, ІХС, гіпертонічною хворобою (ГХ) [33,113,131]. Н.Б. Губергріц та ін. [42] показали ефективність використання комбінації ессенціале Н та глутаргіну у лікуванні хронічного абдомінального ішемічного синдрому завдяки досягненню поліпшення кровоплину в черевній аорті та верхній брижовій артерії.

У випадках біліарного панкреатиту, при якому дисбаланс у ліпідному обміні, запалення та застій жовчі є причинами розвитку літогенезу, жовчнокам'яної хвороби, важливого значення набуває призначення урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), яка наділена літолітичним та холеретичним ефектами [115,163]. При застосуванні препарату збільшується питома вага жовчних кислот у жовчі, попереджається перенасичення холестерином і камені розсмоктуються. УДХК не впливає на синтез холестерину, але зменшує його всмоктування в кишечнику, що також є перевагою у лікуванні ожиріння та ЦД типу 2. Заслужують на увагу деякі особливості клінічної дії препарату: він зменшує прояви «біліарної диспепсії», знижує частоту і вираженість приступів печінкової кольки та диспепсичних явищ, що трапляються часто при постхолецистектомічному синдромі. Крім того, призначення УДХК при ЦД знижує рівень глюкози в крові за рахунок збільшення секреторних гранул у β -клітинах і, відповідно, росту продукції інсуліну [40]. За умови поєднання ХП з ожирінням, ЦД набуває важливого значення здатність УДХК до виведення гідрофобних жовчних кислот у кишечник, цитопротекції (завдяки вбудовування УДХК у фосфоліпідний шар клітинної мембрани) і гіпохолестеринемічного ефекту (завдяки зниженню всмоктування холестерину в кишечнику, синтезу у печінці та екскреції з жовчю).

Як засвідчують дані О.О. Бондаренко, включення кардонату, цефаселя, конфізіму до лікувального комплексу у хворих на ХП із ожирінням з наступним курсом амбулаторної терапії стевіасаном і антигомотоксичними препаратами сприяє покращенню зовнішньосекреторної функції ПЗ [16].

Враховуючи концепцію сбалансованого приймання їжі, теорію функціональних систем та асиміляції їжі у вигляді метаболічного конвеєра, ряд авторів рекомендують при ХП із ожирінням призначати МНФК «Grinization» [12]. Згідно результатів автора у хворих на біліарний панкреатит на тлі ожиріння під впливом комплексної терапії із включенням «Grinization» суттєво зменшився ІА, поліпшився функціональний стан печінки, знизилась інтенсивність ультразвукових симптомів стеатогепатиту.

Торпідність перебігу ХП, супутні захворювання змушують також використовувати у лікуванні фізіотерапевтичні методи, зокрема динамічну електростимуляцію. Л.С. Бабінець та ін. вважають, що призначення курсу апаратної рефлексотерапії є доцільним для зменшення клінічних проявів захворювання та покращання ЯЖ пацієнтів [7,82].

Зважаючи на важливе значення ІР у розвитку і прогресуванні ХП за його поєднання з ожирінням та ЦД, необхідним є призначення інсуліносенситайзерів. За даними Promrat K. у пацієнтів із ожирінням та неалкогольною хворобою печінки при застосуванні метформіну резистентність до інсуліну знижувалася, активність трансаміназ зменшувалася, але гістологічна картина поліпшувалася незначно [246]. Тому на думку Т.А. Соломенцової, лікування метформіном не можна вважати специфічною терапією [127]. Але багато ендокринологів при ЦД типу 2 надають йому перевагу, оскільки за даними UKPDS, він знижує ризик смертності від інфаркту міокарда на 39%, а від інсульту на 41% [264]. Водночас йому притаманні гіпотензивна дія, позитивний вплив на функціональний стан ендотелію, усунення діастолічної дисфункції, зниження інтенсивності оксидативного стресу, агрегації тромбоцитів, а також зменшення рівнів ВЖК, ТГ, ЗХС і ХС ЛПНЩ. Перевагою метформіну є також зниження постпрандіальної гіперглікемії без ризику гіпоглікемічних станів, що є важливим для профілактики серцево-судинних ускладнень [264]. Однак встановлено, що зниження гіперглікемії у хворих літнього віку призводить до когнітивних порушень завдяки зниженню вмісту вітаміну В₁₂. Тому була розроблена нова

пролонгована форма метформіну, яка забезпечує сповільнений вихід активної речовини з таблетки, за рахунок чого всмоктування відбувається на протязі всього кишечника, не блокуючи рецептори до вітаміну B_{12} [60].

Загальновідомо, що успіх терапії неінсуліновими гіпоглікемічними засобами залежить від залишкової функції бета-клітин [234]. При ЦД типу 2 секреція інсуліну знижується майже наполовину, а у подальшому щорічно приблизно на 4-6%. Зменшення глюкозної токсичності на ранніх стадіях дозволяє зберегти функціональну активність бета-клітин, що дуже важливо при поєднанні ХП з ожирінням, ЦД типу 2. За неможливості досягти цільового рівня глюкози при застосуванні максимальних доз комбінації двох чи трьох пероральних цукрознижувальних препаратів, а також при $HbA_{1C} > 8,5\%$, найбільш ефективним є призначення базального інсуліну [94,271]. Вважається, що своєчасний початок інсулінотерапії при ЦД типу 2 сприяє збереженню ендогенної секреції інсуліну, дозволяє безпечно додавати інсулін до базової терапії пероральними цукрознижуючими препаратами, нормалізує рівень глюкози натщесерце і покращує контроль післяпрандіальної гіперглікемії, що є перевагою перед іншими схемами [32]. Отже, раннє обґрунтоване призначення інсулінотерапії, своєчасна титрація дози при поєднанні ХП із ЦД типу 2 можуть за необхідності оптимізувати лікувальний процес, підвищити комплаєнтність і ЯЖ пацієнтів.

Відомо про властивість ХС ЛПНЩ знижувати продукцію інсуліну бета-клітинами ПЗ (як прояв ліпотоксичності) та про здатність *Аро-В* конкурувати з інсуліном за специфічні рецептори. Тому поєднання ХП із ожирінням та ЦД типу 2 можуть мати взаємообтяжливий перебіг внаслідок ДЛ, окрім того у хворих на ЦД виявили більш високий вміст ТГ і *Аро-В* - 48 у складі хіломікронів [259].

Медикаментозна корекція порушень ліпідного обміну, в тому числі при поєднанні ХП із ожирінням і ЦД типу 2, базується на призначенні статинів з метою зменшення в крові ХС ЛПНЩ [171]. Як відомо, вони здатні зменшувати

вираженість постпрандіальної ліпемії, але не впливають на вміст ТГ у крові [101,109,127,213].

Механізм гіполіпідемічного ефекту статинів полягає у зменшенні синтезу холестерину в гепатоцитах внаслідок пригнічення гідроксиметилглютарил-КоА-редуктази, яка уповільнює утворення попередника ХС меволоната [152]. При цьому підвищується щільність рецепторів, які зв'язують ХС ЛПНЩ і зумовлюють зниження його концентрації в плазмі крові. Виявлені органопротекторний, церебропротекторний, нефропротекторний і протиатеросклеротичний ефекти статинів. У дослідженнях REVERSAL та ESTABLISH було показано, що призначення аторвастатину призводило до зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки. І. М Скрипник та ін. встановили, що на тлі статинотерапії через 1 місяць з'являється позитивна динаміка показників ліпідограми. Але у разі припинення статинотерапії автори спостерігали значуще прогресування ДЛ. Цей факт підтверджує необхідність довготривалого призначення статинів з ефективнішим зменшенням показників ТГ [124].

О.Н. Огуркова показала, що трьох- і шестимісячний курс лікування аторвастатином (у дозі 10 мг) хворих на ІХС та ожиріння сприяє зниженню показників СРБ, ВЖК, ХС ЛПНЩ, підвищення вмісту інсуліну, але не впливає на рівень лептину та ХС ЛПВЩ у жінок із ІХС, артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням [107].

Найбільш значимим аргументом для призначення статинів є відсутність негативного впливу на загальну смертність (як маркеру безпечності довготривалого прийому) [52].

Сучасний погляд на гіполіпідемічну терапію не обмежується корекцією показників ліпідного спектра крові. На сьогодні багато уваги приділяють плейотропним ефектам, які відіграють не менш важливу роль у зниженні ризику кардіоваскулярних подій [174,203]. Саме тому перспективними вважають комбінацію статину з іншим ліпідокоригувальним препаратом, що дало б змогу, з одного боку, підсилити гіполіпідемічну і плейотропну дії

статиноу, з іншого — унеможливити небажані побічні ефекти [31,252]. Такими препаратами вважається група омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), які сприяють поліпшенню ендотеліальної функції, модулюють утворення вільних радикалів і ПОЛ, мають протизапальні, антикоагулянтні та антигіпертензивні ефекти [31]. Головний гіполіпідемічний ефект ω -3 ПНЖК пов'язаний зі здатністю пригнічувати синтез ХС ЛПНЩ, ТГ і *Apo-B*, одночасно підвищуючи рівень ХС ЛПВЩ, що дуже важливо для попередження розвитку жирової хвороби ПЗ [78,227].

За даними Н.С. Малахової плеiotропні ефекти аторвастатину більше визначалися у випадках комбінації останнього з убихіноном (потужним ендogenous антиоксидантом, що може самостійно відновлювати свою активність) та ω -3 ПНЖК [93]. Встановлено, що убихінон впливає на всі фракції ліпідів, сприяючи ефективнішому зниженню рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА [2,149]. Н. С. Малахова довела, що виразніший ступінь активності запалення (за рівнем СРБ) та ендотеліальної дисфункції (за рівнями NO_2 , NO_3 , NO_2+NO_3) змінювався на тлі застосування аторвастатину з ω -3 ПНЖК, антиоксидантна активність сироватки крові (за рівнем мелатоніну) — з убихіноном [93].

У лікуванні ДЛ, у тому числі при поєднанні ХП з ожирінням, ЦД типу 2, крім статинів використовуються секвестранти жовчних кислот та інгібітори всмоктування холестерину, тим більше у хворих за ЦД статини (залежно від дози) можуть впливати на ріст ІР. Езетиміб є першим медикаментозним засобом, який пригнічує всмоктування холестерину в кишечнику, впливаючи на всмоктування інших жиророзчинних речовин, у тому числі знижуючи рівень ліпідів. Пригнічуючи всмоктування холестерину на рівні ворсинчастої кайми кишечника шляхом взаємодії з кишечним мікросомальним білком, який переносить триацилгліцероли (NPCIL1), езетиміб знижує кількість холестерину, який поступає до печінки з ремнантів хіломікронів. У відповідь печінка на своїй поверхні активує рецептори ЛПНЩ, що сприяє їх виведенню з крові.

Пригнічення езетимібом активності білка NPCIL1 асоціюється зі зменшенням вираженості печінкового стеатозу, що було встановлено на мишах, яким давали їжу з високим вмістом жирів [206]. Вважається, що механізмом такої дії є властивість езетимібу знижувати вміст ТГ в крові [196]. Також на моделях тварин із ЦД встановлено підвищення синтезу мРНК білка NPCIL1, який тісно корелює з вмістом холестеролу в частинках хіломікронів [216]. У біоптатах тонкої кишки при ЦД типу 2 підвищується синтез мРНК білка NPCIL1, а при використанні статинів зменшується його концентрація порівняно з пацієнтами, яким не призначали препарату [243]. Важливим є те, що при використанні езетимібу поліпшується інсуліновий сигнал у клітинах печінки та зменшується вираженість стеатозу як у печінці, так і в культурі гепатоцитів, інфільтрованих жиром [235]. Препарат пригнічує експресію генів, які відповідають за глюконеогенез, що важливо враховувати при лікуванні хворих на ХП у поєднанні з ожирінням, ЦД типу 2, але це потребує додаткових уточнень.

У клінічних дослідженнях при гіперхолестеринемії монотерапія езетимібом супроводжувалася зниженням рівня ХС ЛПНЩ на 15-22%. Комбінація препарату із статинами надавала можливості додатково знижувати рівні ХС ЛПНЩ на 15-20% [122].

Езетиміб швидко всмоктується, інтенсивно метаболізується, перетворюючись у фармакологічно активний езетимібу глюкуронід. Рекомендується у дозі 10 мг на добу вранці або ввечері незалежно від прийому їжі. Вік та стать на фармакокінетику не впливають, його можна призначати в комбінації з будь-яким статином.

Таким чином, наведені дані про лікувальний ефект езетимібу щодо атеросклеротичних процесів через нормалізацію метаболізму хіломікронів шляхом впливу на кишечний мікросомальний білок, який переносить ТГ, дозволяє призначати його при ХП, поєднаному з ожирінням та ЦД типу 2.

Резюме. Незважаючи на вивчення механізмів розвитку та прогресування хронічного панкреатиту недостатньо уваги приділяється причинам та

передумовам розвитку поєданого перебігу ХП з супутніми ожирінням та ЦД типу 2 з урахуванням *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*.

Вважається, що це в більшості випадків призводить до прогресування ушкоджень та формування стійких і, переважно, незворотних змін, розвитку ускладнень та супутніх ушкоджень органів травного каналу, серцево-судинної системи, які зумовлюються порушенням обміном речовин.

Перспективним видається використання медикаментозних препаратів, які одночасно впливають на кілька ланок патогенезу ХП (запалення, порушення згортання крові та рецептурної чутливості клітинних мембран). Безперечно, важливим є вивчення змін вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові у хворих на ХП за поєднання з ожирінням та ЦД типу 2, їх зв'язку із хронічним запаленням, участь у якому беруть ФНП- α , адипонектин, лептин, резистин. Це надало б можливості визначити відмінності між перебігом ізольованого ХП та за його поєднання з ожирінням та ЦД типу 2, у тому числі з урахуванням *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*.

Незважаючи на розробку і впровадження протоколів з курації хворих на ХП (Наказ МОЗ України №271 від 13.06.2005, №638 від 10.09.2014 рр.), не звертається увага на тактику та стратегію лікування ХП із поліморбідним перебігом, тим більше з такими захворюваннями, як ожиріння, ЦД типу 2, які відносяться до тих, що характеризуються як пандемічні. До речовин, що мають політропну дію відносять статини, ПНЖК класу омега-3, секвестранти жовчних кислот, нікотинову кислоту та препарати, що впливають на всмоктування в кишечнику. Езетиміб відноситься до протиатеросклеротичних засобів, які нормалізують метаболізм ТГ хіломікронів шляхом впливу на кишечний мікросомальний білок. Інші, можливо, і плейотропні ефекти ще не визначені. Згідно постулатам Керівництва з лікування дисліпідемій (2011) препарат може бути використаний як засіб другої лінії в комбінації зі статинами, якщо монотерапія статинами не дозволяє досягнути цільового рівня навіть при призначенні максимальних доз, а також при непереносимості статинів або при протипоказаннях до його застосування. Вищезазначені властивості езетимібу

свідчать про актуальність дослідження його впливу на клінічний перебіг ХП, а також за поєднання з ожирінням та ЦД типу 2, на стан хронічного запалення, гіперінсулінемії, ДЛ з урахуванням *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*.

Матеріали, які наведені у розділі 1, відображені в наступних публікаціях автора:

1. Ферфецька К.В., Федів О.І. Роль метаболічного синдрому в розвитку хронічного панкреатиту (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2013. Т. 17, №2 (66). С. 174 – 178.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

У дослідження включені 127 хворих на ХП. Клінічні дослідження проводили на базі гастроентерологічного відділення ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та Чернівецького обласного ендокринологічного центру.

Діагноз верифікували згідно з наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації Хронічний панкреатит» на основі комплексної оцінки скарг хворих, даних анамнезу, результатів клінічно-лабораторних та інструментальних досліджень.

Діагноз ЦД типу 2 встановлювався згідно наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації Цукровий діабет 2 типу», враховуючи скарги, дані анамнезу, загальне клінічне та лабораторне обстеження. Діагноз ожиріння встановлювали згідно Міжнародної групи по ожирінню ВООЗ (IOTF, 1997). Для оцінки ступеня ожиріння використовували ІМТ (індекс Кетле) – відношення маси тіла, вираженої в кілограмах, до квадрату зросту в метрах. Тип анатомічного розподілу жиру встановлювали за ОТ.

Критерії включення: хворі на ХП та ХП у поєднанні з ожирінням та ЦД типу 2, наявність інформованої згоди хворого на участь у дослідженні.

Критерії виключення: хворі на туберкульоз, хворі з онкологічними захворюваннями, хворі, які перенесли гострий коронарний синдром впродовж останніх 3 міс. або недавно госпіталізовані з приводу застійної серцевої недостатності, особи, що перенесли гостре захворювання, загострення/декомпенсацію хронічного захворювання або оперативне втручання впродовж останніх чотирьох тижнів, особи, що зловживали наркотиками в анамнезі, наявність у хворого нейропсихічної патології,

непереносимість пацієнтами препаратів, що застосовували у дослідженні, кетоацидоз, вагітність, відмова хворого брати участь у дослідженні.

Усіх обстежених було розподілено на 3 групи, репрезентативних за чисельністю, віком та статтю.

I група – 47 хворих на ХП без супутньої патології.

II група – 38 – на ХП, поєднаний з ЦД типу 2,

III група - 42 хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2.

У дослідження увійшли також 41 ПЗО (контрольна група), вік та стать яких суттєво не відрізнялися від цих характеристик хворих на ХП.

Для дослідження *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo B* було виділено 2 групи пацієнтів: група контролю (ПЗО, n=41) та дослідна група (хворі на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2, n=49).

Вік хворих коливався від 23 до 65 років і в середньому становив $51,3 \pm 0,94$ роки. Серед обстежених пацієнтів вірогідно переважали жінки, кількість яких становила 76 осіб (59,8 %), чоловіків відповідно було 51 (40,2 %). Групи порівняння суттєво не відрізнялися за віком і статтю. Тривалість захворювання від 5 до 18 років.

Розподіл хворих на ХП за масою тіла відображено у табл. 2.1. За даними таблиці 2.1 можна стверджувати, що найбільша кількість обстежених хворих мали нормальну масу тіла – 47,2 % пацієнтів, дефіцит маси тіла спостерігався у 7,9 % обстежених хворих, надмірна маса тіла – у 9,5 %, ожиріння I-го ступеня – у 21,3 %, ожиріння II-го ступеня та ожиріння III-го ступеня відповідно 11,7 та 2,4 % осіб.

Як видно з рис. 2.1, ІМТ у досліджуваних групах коливався від $21,5 \text{ кг/м}^2$ до $34,48 \text{ кг/м}^2$, у I-й групі він становив $(22,6 \pm 0,6) \text{ кг/м}^2$, II-й групі – $(23,08 \pm 0,28) \text{ кг/м}^2$, III - й – $(34,48 \pm 0,53) \text{ кг/м}^2$. Отримані дані свідчать про нормальну масу тіла у пацієнтів I-ї та II – ї груп та ожиріння I-го ступеня у обстежених хворих III-ї групи.

Розподіл обстежених пацієнтів за віком та статтю представлено в табл. 2.2.

При розподілі хворих на групи за віком були прийняті якісні вікові періоди, рекомендовані комітетом експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [37]: молодий вік (16-29 років) – 0,79 %, зрілий вік (30-44 роки) – 10,24 %, середній вік (45-59 років) – 53,54 %, похилий вік (60-65 років) – 35,43%. Основна частина хворих була середнього віку.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на хронічний панкреатит за масою тіла

Категорії пацієнтів залежно від маси тіла	I група (n=47)		II група (n=38)		III група (n=42)		Разом	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Дефіцит маси тіла	10	21,3	0	0	0	0	10	7,9
Нормальна маса тіла	29	61,7	31	81,6	0	0	60	47,2
Надмірна маса тіла	5	10,6	7	18,4	0	0	12	9,5
Ожиріння I ст.	3	6,4	0	0	24	57,1	27	21,3
Ожиріння II ст.	0	0	0	0	15	35,8	15	11,7
Ожиріння III ст.	0	0	0	0	3	7,1	3	2,4
Разом	47	100	38	100	42	100		100

Примітки: n – абсолютна кількість хворих, % - відносна кількість хворих у досліджуваних групах.

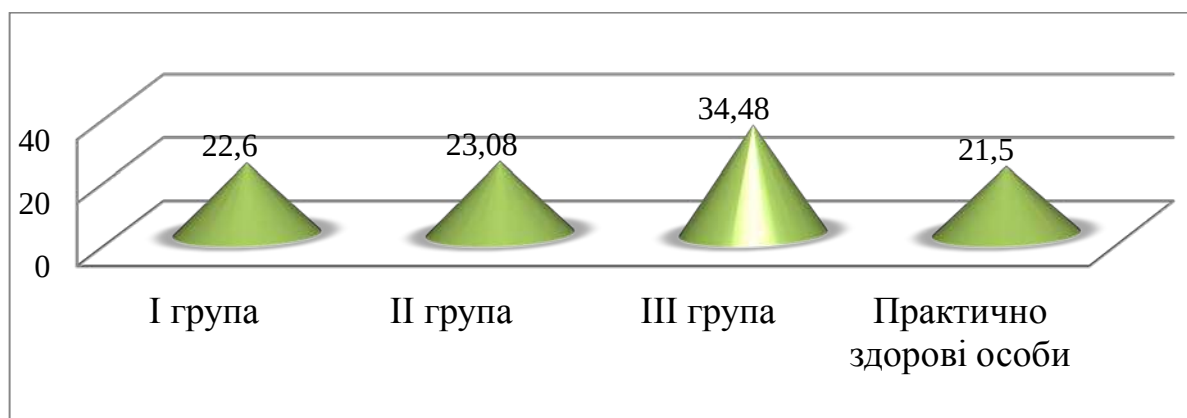


Рис. 2.1. Розподіл хворих за індексом маси тіла, кг/м²

Таблиця 2.2

Розподіл хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 за віком та статтю

Вікові групи (роки)		І група (n=47)			ІІ група (n=38)			ІІІ група (n=42)			ПЗО (n=41)		
		Ч	Ж	Всього	Ч	Ж	Всього	Ч	Ж	Всього	Ч	Ж	Всього
16-29	п	0	1	1	0	0	0	0	0	0	7	0	7
	%	0	2,1	2,1	0	0	0	0	0	0	17,1	0	17,1
30-44	п	6	2	8	2	0	2	3	0	3	14	7	21
	%	13	4,3	17,1	5,3	0	5,3	7,1	0	7,1	34,2	17,1	51,2
45-59	п	5	19	24	13	9	22	12	10	22	9	4	13
	%	11	40,3	51	34,2	23,7	57,9	28,6	23,8	52,4	21,9	9,8	31,7
60-65	п	4	10	14	5	9	14	5	12	17	0	0	0
	%	8,5	21,3	29,8	13,2	23,6	36,9	11,9	28,6	40,5	0	0	0
Всього	п	15	32	47	20	18	38	20	22	42	30	11	41
	%	32	68	100	52,7	47,3	100	47,6	52,4	100	73,2	26,8	100

Примітки: Ч – чоловіки, Ж – жінки,

п — абсолютна кількість хворих,

% - відносна кількість хворих у досліджуваних групах.

Для оцінки абдомінального типу ожиріння визначали ОТ (см). Показники ОТ в обстежених хворих на ХП наведені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

**Показники обводу талії в обстежених хворих на хронічний панкреатит,
М±m**

Обвід талії, см	I група (n=47)	II група (n=38)	III група (n=42)	Практично здорові особи (n=41)
жінки	72,06±0,71 */**	75,44±2,09 */**	121,14±1,23	68,3±0,82
чоловіки	81,2±2,42 */**	83,0±0,91 */**	117,65±1,22	72,8±1,04

Примітка: * - вірогідність різниці у порівнянні з III-ю групою, ** - вірогідність різниці у порівнянні з практично здоровими особами.

Згідно з даними табл. 2.3 максимальний рівень ОТ був виявлений у пацієнтів III-ї групи – у жінок (121,14±1,23) см та чоловіків (117,65±1,22) см, що вказує на абдомінальне ожиріння. ОТ у обстежених I-ї групи склав (81,2±2,42) см у чоловіків, (72,06±0,71) см у жінок, у пацієнтів II –ї групи ОТ був дещо вищим, ніж у I-ї групі, однак вірогідної різниці не виявлено.

2.2. Методи дослідження

Усім пацієнтам призначали загальноклінічні методи обстеження: збір анамнезу (скарги, історія життя та хвороби, вивчали документи, представлені з інших лікувальних закладів), фізикальне обстеження (огляд, перкусія, пальпація живота за методом Образцова-Стражеско, аускультация), лабораторні методи (загальний аналіз крові, визначення вмісту амілази крові та діастази сечі, загального та прямого білірубіну, загального білка, АЛТ, АСТ, загальний аналіз

сечі, копрограма (за Л.В. Козловською та О.Ю. Ніколаєвим), вимірювання частоти пульсу та офісного артеріального тиску [74].

Крім того, проводили антропометричне обстеження: визначали зріст (м), масу тіла (кг), обчислювали ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) за формулою Кетле. За норму вважали ІМТ 20-24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ІМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ оцінювали як надлишкову вагу, ІМТ більше 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ – як ожиріння: I-й ступінь - 30,0-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, II-й ступінь – 35,0 – 39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, III – й ступінь - ≥ 40 $\text{кг}/\text{м}^2$ [80,108]. Для оцінки абдомінального типу ожиріння визначали ОТ, оскільки цей показник більшою мірою корелює з абсолютною кількістю вісцерального жиру, ніж відоме співвідношення ОТ/ОС. ОТ вимірювали в положенні стоячи на середині відстані між нижнім кінцем грудної клітки та гребенем клубової кістки по середньоаксілярній лінії. Ожиріння вважали абдомінальним, якщо величини ОТ були ≥ 94 см для чоловіків, для жінок – ≥ 80 см.

Для виконання біохімічних досліджень у хворих забирали кров з ліктьової вени вранці натще після 12- годинного голодування, в об'ємі 20 мл, у перші дні перебування в лікарні та після закінчення стаціонарного курсу лікування.

Активність амілази крові, діастази сечі визначали за методом Вольгемута. Оцінювання показника α -амілази здійснювали на підставі того, що він є сумою двох ізоформ ферменту - слинної та панкреатичної ізоамілаз. При порушенні продукції Р-ізоамілази показник α -амілази змінюється тільки при важкому ураженні ПЗ [43, 205].

Рівні СРБ встановлювали за допомогою набору фірми ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна) із використанням принципу латексної аглютинації. Антиген (антитіла проти СРБ), що адсорбований на нейтральних частинках латексу, вступає в реакцію аглютинації з СРБ.

За допомогою наборів для імуноферментного аналізу в сироватці крові визначали рівні лептину, адипонектину та резистину в крові з використанням таких наборів реагентів: Leptin Elisa (Diagnostics Biochem Inc., Канада), AssayMax Human Adiponectin Elisa Kit (США), Resistin ELISA (Mediagnost, Німеччина).

Вміст ФНП- α визначали за допомогою набору реактивів Human TNF- α total Platinum_ELISA (Австрія).

Для оцінки ендокринної функції ПЗ у крові вивчали рівень глюкози, С-пептиду, ІРІ та HbA_{1c} в крові. Вміст С-пептиду визначали у сироватці крові за допомогою набору для кількісного визначення С-пептиду в сироватці, плазмі і сечі людини C-Peptide ELISA DRG виробництва International, Inc. (USA). Концентрацію глюкози (мкмоль/л) в плазмі венозної крові досліджували за допомогою глюкозооксидазного методу із використанням стандартних наборів реактивів виробництва НПП "Філісит діагностика" (Україна) [73]. HbA_{1c} визначали за допомогою фотоколориметричного методу з використанням набору реактивів фірми «Erba Lachema s.r.o.» (Чехія). Рівень ІРІ досліджували імуноферментним методом із використанням реактивів фірми DRG International Inc. (США) на аналізаторі STAT-Fax Plus-303 (США).

Для оцінки ІР використовували метод гомеостатичної моделі (homeostasis model assessment - HOMA) [108].

Індекс HOMA визначали за формулою [43,65]:

HOMA -IR = концентрація Гл (ммоль/л) x Інс (мкОд/л)/22,5 (2.1), де:

- Гл - показники глюкози натще (ммоль/мл);
- Інс - значення інсуліну натще (мкОд/л);
- 22,5 – коефіцієнт, на який ділять показники у числівнику.

Значення рівня інсуліну $\geq 2,7$ мкОд/мл, індексу HOMA-IR $\geq 2,6$ свідчать про наявність ІР.

Ліпідний спектр крові за рівнем ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ визначали використовуючи діагностичні стандарти наборів фірми «PZ Cormay S. A. (Польща).

Для більш точного відображення сприятливих і несприятливих поєднань різних показників ліпідограми стосовно ризику розвитку атеросклерозу розраховували ІА за формулою А. М. Клімова [67]:

ІА = ЗХС – ХС ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ (2.2).

Вміст в крові ГЛ-SH визначали титраційним методом за О. В. Травіною у модифікації І.Ф. Мецишена, І.В. Петрової, активності ГЛ-ST та ГЛ-Px - за І.Ф. Мецишеним у нмоль/хв. Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв) [96,97]. Досліджували також інтенсивність ОМБ у сироватці крові за методом І.Ф. Мецишена та рівень МДА в плазмі крові та еритроцитах [98,99].

Ультрасонографічне дослідження ПЗ проводили за допомогою апарату («Аloка» SS-630 (Японія) з використанням датчика електронного сканування 3-5 МГц. Оцінювали розміри ПЗ та її частин (голівки, тіла, хвоста), чіткість контурів, однорідність структури, ехогенність, діаметр вірсунгової протоки, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Структурний стан ПЗ оцінювали за Марсельсько-Кембріджською класифікацією, визначаючи ступені тяжкості процесу та присвоюючи певний бал кожному ступеню [86]. Нормальна ПЗ (0 балів) – нормальні її розміри, розмір головної панкреатичної протоки (ГПП) близько 2 мм, паренхіма гомогенна. Сумнівні зміни (1 бал) – розширення головної панкреатичної протоки до 2-4 мм, розміри ПЗ в межах 1-2 норм, паренхіма не однорідна. М'які зміни (легкий ступінь – 2 бали) – дві і більше ознак із наступних ГПП – 2-4 мм, незначне збільшення розмірів ПЗ, неоднорідність паренхіми, нечіткість контурів ПЗ. Помірні зміни (процес середньої тяжкості, 3 бали) – маленькі кісти (менше 10 мм), нерівномірна ГПП, гострі фокальні некрози, підвищення ехогенності стінок ГПП, нерівність контурів ПЗ. Значні зміни (4 бали, тяжкий ступінь) – деякі із вище перелічених ознак, а також одна із більш наступних ознак: кісти більше 10 мм в діаметрі, внутрішньопротокові дефекти наповнення, камені (панкреатична кальцифікація), обструкція або стриктури ГПП, виражена дилатація або нерівномірність ГПП, інвазія в сусідні органи.

З метою визначення стану зовнішньосекреторної недостатності ПЗ використовували визначення рівня фекальної еластази-1 за допомогою набору «ELISA Kit Pankreatische Elastase».

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи “innuPREP Blood DNA Mini Kit” (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. У стерильну пробірку на 1,5 мкл додавали 200 мкл цільної крові та доводили до загального об'єму 300 мкл деіонізованою водою. У виготовлений зразок додавали 300 мкл лізуючого буферу BLB та 20 мкл протеїнази К, що входять в набір, для здійснення селективного лізису еритроцитів, гранул ядер. Пробірки з досліджуваним матеріалом ретельно перемішували на вортексі та прогрівали 15 хв. при 70° С. В заготовлену пробірку з центрифужним фільтром вносили готову суміш. Додавали 200 мкл зв'язуючого буферу SBS та вортексували 5 сек. Після лізису клітин білки видаляли селективним осадженням при центрифугуванні 11 тис. об/хв. 2 хв (при цьому геномна ДНК зв'язувалася з поверхнею центрифужного фільтра). На наступному етапі додавали по 500 мкл розчину для відмивки AS, перемішували на вортексі 5 сек, центрифугували 1 хв. при 11 тис.об./хв. на мікроцентрифузі. Потім додавали 650 мкл розчину для відмивки MS в кожную пробірку та центрифугували при 11 тис.об./хв. протягом 1 хвилини. Після чого додавали по 200 мкл буферу для елюції в кожную пробірку та прогрівали в твердотільному термостаті 2 хв. при 70° С. Центрифугували на максимальних обертах 13 тис об/хв 2 хв. Супернатант, що містив очищену ДНК, використовували для постановки полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для визначення поліморфних варіантів гена *Apo-B Ins/Del* (rs 17240441) використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Досліджувані ділянки гена ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина) вказаних в табл.2.4.

Специфічний фрагмент гена *Apo-B Ins/Del* ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix (фірми «Thermo Scientific», США) (табл.2.5).

Таблиця 2.4

Олігонуклеотидні праймери

Ген (поліморфізм)	Послідовність праймерів (5' – 3')	Розмір ампліфікованої ділянки ДНК
<i>ApoB (ins/del)</i>	F:5'- ACCGGCCCTGGCGCCCGCCAGCA-3' R:5'- CAGCTGGCGATGGACCCGCCGA-3'	93 п.н. або 84 п.н.

Таблиця 2.5

Склад ампліфікаційних сумішей

Фрагмент гена	Реагенти	Кількість
<i>ApoB (ins/del)</i>	Master Mix	12,5 µl
	праймер F (табл.2)	30 pmol (0,3 µl)
	праймер R (табл.2)	30 pmol (0,3 µl)
	DEPC-treated Water	8,9 µl
	ДНК	3 µl
Загальний об'єм суміші		25µl

Готували загальну робочу ампліфікаційну суміш для постановки ампліфікації фрагменту ДНК гена *Apo-B (ins/del)*, розносили по пробіркам по 22 µl, а потім додавали ДНК (табл.2.6). Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю ставили в ампліфікатор «FlexCycler BU» (Analytik Jena, Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму полімеразної ланцюгової реакції (табл.2.6).

Стан ампліфікаційних фрагментів аналізували в 4% агарозному гелі (агароза фірми «Cleaver Scientific», Великобританія), з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo

Scientific», США) та подальшою візуалізацією за допомогою комп'ютерної програми Vitran. Візуалізували отримані результати в транслюмінаторі (рис.2.2).

Таблиця 2.6

Режими ампліфікації фрагментів ДНК

Ген (поліморфізм)	Етап	Температура	Час	Кількість циклів
<i>ApoB (ins/del)</i>	Передплавлення	94 ⁰ С	5 хв.	X 40
	Плавлення	94 ⁰ С	60 сек	
	Відпал	64 ⁰ С	60 сек	
	Синтез	72 ⁰ С	60 сек	
	Пролонгація синтезу	72 ⁰ С	5 хв.	

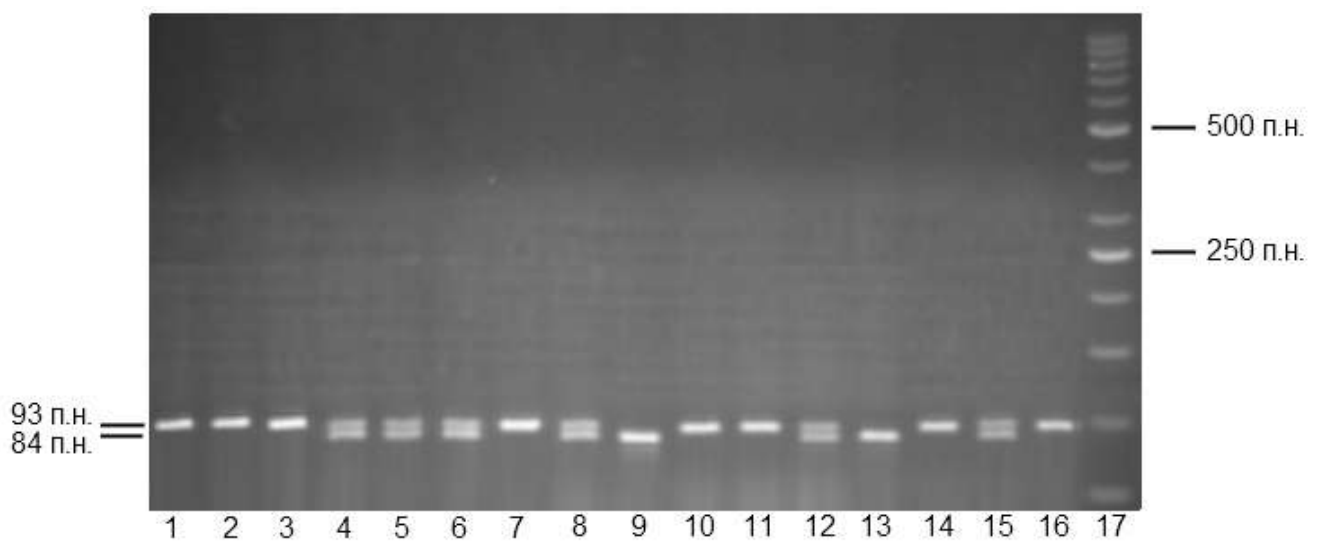


Рис.2.2. Результати електрофоретичного розподілу ампліфікованих фрагментів гена *Apo-B*

Результати ПЛР враховували в залежності від довжини наявних ампліфікованих фрагментів ДНК - 93 п.н. або 84 п.н. За наявності ампліфікованого фрагмента ДНК у 93 п.н. реєстрували поліморфний варіант

гену *ApoB – Ins/Ins*, при наявності фрагментів 93 п.н. та 84 п.н. – *Ins/Del*, а при довжині фрагменту 84 п.н. – *Del/Del*.

Зразки 1-3, 7, 10-11, 14, 16 - *Ins/Ins*, зразки 4-6, 8, 12, 15 - *Ins/Del*, зразки 9, 13 - *Del/Del*, 17 - маркер молекулярної ваги.

2.3. Методи лікування

Хворі на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 (III-я група) у відповідності до застосованого лікування були розподілені на дві підгрупи: обстежені III А підгрупи отримували базисну терапію (БТ) у поєднанні з симвастатином у комбінації з езетимібом. У якості препарату використовувався препарат «Інеджі 10/20» виробництва Нідерланди (Наказ МОЗ України від 07.06.2013, Мерк Шарп і Доум Б.В. [UA/7872/01/01](#), пацієнти III Б - БТ із застосуванням аторвастатину.

Базисна терапія ХП (згідно з наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014) полягала у застосуванні лікувального харчування, спазмолітиків (мебеверин, дротаверин, папаверину гідрохлорид), панкреатину – по 25000–40000 ОД ліпази на основний прийом їжі та 10000–20000 ОД ліпази на прийом їжі, інгібіторів протонної помпи (омепразол, пантопразол) у стандартній дозі 2 рази на добу.

Для корекції вітамінної недостатності призначалися вітаміни (монопрепарати та комбіновані): ретинол, ергокальциферол, токоферол, полівітамінні комплекси, які містять зазначені вітаміни.

При виявленні порушень вуглеводного обміну пацієнтів було проконсультовано ендокринологом та, згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №1118 від 21.12.2012, рекомендовано корекцію харчування і надмірної маси тіла, виконання пацієнтом дозованих фізичних навантажень, модифікація способу життя. Для досягнення найкращого контролю глікемії та виключення частих або важких гіпо/гіперглікемій призначено цукрознижуючі лікарські засоби (метформін).

Призначено лікування статинами: симвастатину (20 мг) та езетимібу (10 мг) по 1 табл. 1 раз на добу ввечері після прийому їжі для досягнення цільових значень ліпідного профілю у пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням із підвищеним ЗХС, підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ, ТГ і низьким рівнем ХС ЛПВЩ. Курс лікування 2 місяці.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася на персональному комп'ютері «ViewSonic» з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel та за допомогою комп'ютерної програми Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США). Вираховувалися: середня арифметична величина (M), її помилка (m), критерій Ст'юдента (t). Відмінності вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$. Ефективність впливу на показники оцінювали з урахуванням наслідків лікування препаратами [170]. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона [120]. Вважали зв'язок слабо виражений при $r < 0,3$ та сильний при $r > 0,7$.

Відповідність розподілу генотипів *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* до закону *Hardy-Weinberg* у контрольній групі була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса, а відмінність у розподілі генотипів у групі контролю та хворих – за допомогою тесту χ^2 із 2 ступенями свободи.

Визначалися відношення шансів (ВШ), відношення ризиків (ВР), та довірчі інтервали (ДІ) ВР і ВШ для вивчення ризиків появи комбінації захворювань ХП, ЦД типу 2 та ожиріння з урахуванням генетичної складової за допомогою системи SAS [114]. Клінічно значимим фактор ризику вважали при значенні показника відношення шансів більшими 1,2.

Оцінка ЯЖ здійснювалася за допомогою загального опитувальника SF – 36 [20,29,83]. Опитувальник складається з 36 питань, об'єднаних у 8 шкал: фізична активність (ФА), роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ), інтенсивність болю (ІБ), загальний стан здоров'я (ЗСЗ), життєва активність (ЖА), соціальна активність (СА), роль емоційних проблем в обмеженні

життєдіяльності (РЕ), психічне здоров'я (ПЗ). Максимальне значення для всіх шкал, при повній відсутності обмежень чи порушень здоров'я, дорівнювало 100.

Для оцінки вираженості гастроентерологічної симптоматики використовували спеціалізований опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), який складається з 15 запитань, що формують 6 шкал (больовий, рефлюкс-синдром, діарейний, диспепсичний синдроми, синдром закріпів, шкала сумарної оцінки). Показники шкал коливалися від 1 до 7 балів, вища кількість балів свідчила про гіршу якість життя. За клінічно значущу вважали різницю приблизно в 0,5 бали [26,262].

РОЗДІЛ 3

АЛЕЛЬНИЙ СТАН ГЕНУ АПОЛІПОПРОТЕЇНУ В (INS/DEL) У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Отримані дані щодо асоціації *Ins/Del*-поліморфізму гена *Apo-B* із ліпідним обміном, атеросклерозом у різних популяціях та етнічних групах суперечливі, а особливості експресії даної мутації залежать від сукупності генетичних, середовищних, культурологічних та соціально-економічних чинників, що визначаються стилем харчування та стилем життя загалом. В Україні вивчення *Ins/Del*-поліморфізму гена *Apo-B* за патології внутрішніх органів на момент початку даного дослідження не проводилось. А оскільки *Ins/Del*-поліморфізм гена *Apo-B* відіграє важливу роль у метаболізмі холестерину і може бути однією з важливих причин генетично зумовленої ДЛ, вважали за необхідне провести аналіз даного поліморфізму (rs17240441) у структурі хворих на ХП за коморбідності із ЦД типу 2 та ожирінням і встановити ймовірність його впливу на продукцію ліпідних фракцій, клінічний перебіг основного захворювання (ХП), частоту появи додаткової супутньої патології.

Аналіз мультиплікативної моделі успадкування засвідчив, що відносна частота *I*-алеля та *D*-алеля гена *Apo-B* у хворих на ХП, ЦД 2, ожиріння та осіб контрольної груп вірогідно не відрізнялась (табл. 3.1). Однак, *I*-алель виявляли частіше, ніж "мінорний" *D*-алель на 40,82% ($\chi^2=32,65$, $p<0,001$) у дослідній групі і на 21,96% ($\chi^2=7,90$, $p=0,005$) у контролі. Загалом в обстеженій популяції із 180 виділених алелей домінував "дикий" *I*-алель над мутантним на 32,22% ($p<0,001$).

Розподіл генотипів у когорті обстежених відповідав закону *Hardy-Weinberg* ($\chi^2=0,25$, $p=0,62$), без вірогідної різниці між очікуваною на фактичною гетерозиготністю в обох групах спостереження (табл. 3.2).

Таблиця 3.1

Частоти алелей *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* (rs17240441) у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2

Групи досліджень, n алелей	I алель, n (%)	D алель, n (%)	ВШ [95% CI]	χ^2 p
Дослідна група, n=98 (%)	69 (70,41)	29 (29,59)	5,66 [3,06-10,45]	$\chi^2=32,65$ p<0,001
Контрольна група, n=82 (%)	50 (60,98)	32 (39,02)	2,44 [1,30-4,57]	$\chi^2=7,90$ p=0,005
ВШ [95% CI]	1,52 [0,82-2,83]	0,65 [0,35-1,22]	-	-
χ^2 p	$\chi^2=1,77$; p>0,05		-	-
Загалом, n=180 (%)	119 (66,11)	61 (33,89)	3,81 [2,46-5,89]	$\chi^2=37,38$ p<0,001

Примітка: ВШ – відношення шансів; n (%) – абсолютна (відносна) кількість алелей.

Таблиця 3.2

Показники гетерозиготності *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2

Групи	Алелі, n (%)		P _I	P _D	H _O	H _E	F	χ^2	P
	I	D							
Дослідна група, n=98	69 (70,41)	29 (29,59)	0,70	0,29	0,39	0,42	0,07	<1,0	>0,05
Контрольна група, n=82	50 (60,98)	32 (39,02)	0,61	0,39	0,44	0,48	0,08	<1,0	>0,05
Всього, n=180	119 (66,11)	61 (33,89)	0,66	0,34	0,41	0,45	0,08	<1,0	>0,05

Примітки: 1. P_I – відносна частота I алеля; P_D – відносна частота D алеля. 2. H_O – фактична гетерозиготність; H_E – очікувана гетерозиготність; F – коефіцієнт інбридингу. 3. χ^2 p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю. 4. n (%) – абсолютна кількість (відсоток) спостережень.

Аналіз загальної ко-домінантної моделі успадкування (табл. 3.3), засвідчив вірогідну перевагу відносної частоти *InsIns*- та *InsDel*-генотипів гена *Apo-B* над *DelDel*-генотипом як у осіб дослідної, так і контрольної груп: серед хворих – у 5 і 3,80 разів ($\chi^2=26,67$ і $\chi^2=16,33$, $p<0,001$), серед обстежених групи контролю – у 2,28 і 2,57 разів ($\chi^2=7,04$, $p=0,008$ і $\chi^2=9,68$, $p=0,002$) відповідно, без суттєвих відмінностей у частоті проміжного генотипу і диких гомозигот ($p>0,05$). Інформаційний критерій Айкайке (AIC) для даної моделі становить 17,16, із вірогідністю $\chi^2=1,64$, $p=0,44$. Відносна частота *InsIns*-генотипу гена *Apo-B* у хворих на ХП, ЦД 2 із ожирінням (51,02%) перевищувала таку у ПЗО на 12,0% ($\chi^2=3,95$, $p=0,047$). Вірогідних відмінностей у частоті решти генотипів між групами спостереження не встановили (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Частоти генотипів *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2

№	Генотипи гена <i>Apo-B</i>	Групи дослідження, n=90		ВШ [95% CI]	χ^2 p
		Хворі, n=49 (%)	Контроль, n=41 (%)		
1	<i>InsIns</i> -генотип, n=41 (%)	25 (51,02)	16 (39,02)	2,44 [1,0-5,93]	$\chi^2=3,95$ $p=0,047$
2	<i>InsDel</i> -генотип, n=37 (%)	19 (38,78)	18 (43,90)	1,11 [0,45-2,77]	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$
3	<i>DelDel</i> -генотип, n=12 (%)	5 (10,20)	7 (17,07)	0,51 [0,10-2,59]	$\chi^2<1,0$ $p>0,05$
	ВШ [95% CI] <i>InsIns</i> –генотип проти <i>InsDel</i> χ^2 ; p	1,73 [0,74-4,02] $\chi^2=1,64$ $p>0,05$	0,79 [0,30-2,05] $\chi^2=0,24$ $p>0,05$	-	-
	ВШ [95% CI] <i>InsIns</i> –генотип проти <i>DelDel</i> χ^2 ; p	25,0 [6,43-97,20] $\chi^2=26,67$ $p<0,001$	5,22 [1,49-18,35] $\chi^2=7,04$ $p=0,008$	-	-
	ВШ [95% CI] <i>InsDel</i> –генотип проти <i>DelDel</i>	14,44 [3,58-58,16] $\chi^2=16,33$ $p<0,001$	6,61 [1,92-22,73] $\chi^2=9,68$ $p=0,002$	-	-

Продовження таблиці 3.3

Вірогідність кодомінантної моделі χ^2 ; p	$\chi^2=1,64$; p=0,20		
--	------------------------	--	--

Примітка. ВШ – відношення шансів; n – абсолютна кількість.

За допомогою логістичної регресії проаналізували можливі моделі успадкування ХП у поєднанні з ЦД типу 2 і ожирінням (домінантну, рецесивну, наддомінантну та аддитивну) (табл. 3.4) з урахуванням *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*, із яких найдієвішою виявилась рецесивна модель, за інформаційного критерія Айкайке 15,89. Отримані дані засвідчують, що ХП за коморбідності із ЦД типу 2 і ожирінням у популяції успадковується як рецесивна ознака, що здатна себе реалізувати тільки за певних "сприятливих" для цього умов.

Таблиця 3.4

**Моделі успадкування хронічного панкреатиту за коморбідності із
цукровим діабетом типу 2 та ожирінням з урахуванням *Ins/Del*
поліморфізму гена *Apo-B***

Генотип	Контроль, n (%)	Хворі, n (%)	ВШ [95% CI]	p	AIC
Домінантна модель					
InsIns	16 (39,02)	25 (51,02)	1,0	0,26	15,5
InsDel+DelDel	25 (60,97)	24 (48,98)	0,61 [0,26-1,42]		
Рецесивна модель					
InsIns + InsDel	34 (82,92)	44 (89,80)	1,0	0,34	15,89
DelDel	7 (17,07)	5 (10,20)	0,55 [0,15-1,88]		
Наддомінантна модель					
InsIns +DelDel	23 (56,09)	30 (61,22)	1,0	0,62	16,56
InsDel	18 (43,90)	19 (38,78)	0,81 [0,35-1,88]		
Аддитивна модель					
InsIns	16 (39,02)	25 (51,02)	1,0	0,20	15,16
2DelDel+InsDel	32	29	0,68 [0,36–1,23]		

Примітка. ВШ – відношення шансів; AIC - критерій Айкайке.

Популяційний та расовий аналіз (табл. 3.5) засвідчив, що частота мінорного *DelDel*-генотипу гена *Apo-B* серед обстежених нами осіб (10,20% - у хворих, 17,07% - у контролі) не відрізняється вірогідно від такої для європеїдних популяцій, у т.ч за алельним розподілом ($P_{Ins}=0,61-0,70$ та $P_{Del}=0,29-0,34$ проти $P_{Del}=0,30-0,39$). При цьому частота *Ins*-алеля у наших дослідженнях є меншою за таку для екваторіальної раси та окремих популяцій азіатської раси ($P_{Ins}=0,61-0,70$ проти $P_{Ins}=0,80-0,82$, $p<0,05$), натомість частота *Del*-алеля невірогідно вища, ніж у афроамериканців ($P_{Del}=0,29-0,34$ проти $P_{Del}=0,19-0,20$, $p>0,05$) відповідно [245].

Таблиця 3.5

Популяційні та расові відмінності частот генотипів, алелей *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* у порівняльному аспекті [202,254,269]

Раси, популяції	<i>InsIns</i> -генотип, %	<i>InsDel</i> - генотип, %	<i>DelDel</i> - генотип, %	<i>Ins</i> -алель	<i>Del</i> -алель
Отримані нами результати (Північна Буковина)	0,39-0,51	0,39-0,44	0,10-0,17	0,61-0,70	0,29-0,34
Європеїдна раса (кавказіанці)	0,17-0,62	0,38-0,48	0,13-0,35	0,61-0,70	0,30-0,39
Екваторіальна раса (афро-американці)	0,35	0,52	0	0,80-0,81	0,19-0,20
Азіатська раса	0,38	0,51	0,10	0,82	0,18
Бразильці	0,30-0,37	0,51-0,56	0,12-0,14	0,58-0,63	0,37-0,42

Резюме.Отже, делеція функціональної ділянки ДНК гена *Apo-B* (id.: rs17240441) у гомозиготному стані у другій парі хромосом 2p23-24 трапляється серед хворих на ХП, ЦД типу 2 та ожиріння – у 10,20%, серед ПЗО – у 17,07% випадків ($p>0,05$). За характером алельного розподілу *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* домінує дикий *Ins*-алель над *Del*-алелем: у хворих – на 40,82% [ВШ=5,66, 95%ДІ=3,06-10,45, $p<0,001$], у контролі – на 21,96% [ВШ=2,44, 95%ДІ=1,30-4,57, $p=0,005$], без вірогідних змін коефіцієнту інбридингу, що

загалом не порушує очікуваної популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* і засвідчує однорідність дистрибуції алелей в обстеженій популяції.

InsIns-генотип гена *Apo-B* трапляється у кожного другого хворого на ХП, ЦД типу 2 із ожирінням (51,02%), що на 12,0% частіше, ніж у групі контролю ($\chi^2=3,95$, $p=0,047$). Частота розподілу генотипів гена *Apo-B* відповідає такій для європеїдних популяцій, у т.ч за алельним розподілом ($P_{Ins}=0,61-0,70$, $p>0,05$ та $P_{Del}=0,29-0,34$ проти $P_{Del}=0,30-0,39$, $p>0,05$). Аналіз моделей успадкування засвідчив, що ХП у поєднанні з ЦД типу 2 і ожирінням успадковуються як рецесивна ознака (критерій Айкайке 15,89).

Матеріали, які наведені у розділі 3, відображені в наступних публікаціях автора:

1. Ferfetska K.V., Fediv O.I., Sydorchuk L.P. Polymorphism of gene apolipoprotein B in patients with chronic pancreatitis, combined with obesity and diabetes mellitus type 2. The Pharma Innovation. 2016. Vol. 5. Issue 8 (Part. A). P.1 – 3.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, ПОЄДНАНОГО З
ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 З УРАХУВАННЯМ
INS/DEL ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АПОЛІПОПРОТЕЇНУ - В

Проаналізувавши основні скарги пацієнтів, дані фізикального дослідження та результати додаткових методів обстеження, було виявлено, що перебіг ХП характеризувався наявністю больового синдрому – у 117 (92,4 %) пацієнтів, диспепсичного синдрому – у 87 (68,5 %) пацієнтів, зовнішньосекреторної недостатності ПЗ – у 60 (47,2 %) пацієнтів. Хворі скаржилися на періодичний ниючий, тупий біль у животі, інколи оперізуючого характеру з іррадіацією в ліве та праве підребер'я, спини, який посилювався в положенні хворого на спині та зменшувався в сидячому положенні та при нахилі тулуба уперед.

У I-й групі біль був більш інтенсивним, у 32 хворих (68,1 %) частіше реєструвався приступоподібний характер болю та у 15 хворих (31,9 %) він був постійним. У II-й групі хворих постійний біль спостерігався у 23 осіб (60,5%), приступоподібний – у 15 (39,4%) хворих. Щодо III-ї групи, то скарги на біль постійного характеру виявлено у 30 пацієнтів (71,4 %), приступоподібний больовий синдром відмітили лише 12 осіб (29,6 %).

Більша частина хворих пов'язувала появу больового синдрому з порушенням дієти (споживанням жирної, смаженої їжі, алкоголю та газованих напоїв, свіжої здоби).

Характеристика больового синдрому при ХП, поєднаному з ЦД типу 2 та ожирінням наведена у табл. 4.1.

Серед пацієнтів I-ї групи переважала іррадіація болю за типом «повного поясу», що відповідно у 1,78 і 1,23 рази частіше, ніж у пацієнтів II-ї та III-ї груп. Біль за типом «лівого напівпоясу» переважав у пацієнтів III-ї групи – у 26 (61,9 %) осіб.

Таблиця 4.1

**Характеристика больового синдрому при хронічному панкреатиті,
поєднаному з ожирінням та цукровим діабетом типу 2**

Показник больового синдрому	I група (n=47)		II група (n=38)		III група (n=42)	
	n	%	n	%	n	%
за типом «повного поясу»	22	46,8	10	26,3	16	38,1
за типом «лівого напівпоясу»	15	31,9	21	55,2	26	61,9
за типом «правого поясу»	10	21,3	4	10,5	5	11,9
Болючість в зоні Шоффара	24	51,1	17	44,7	20	47,6
болючість в зоні Губергріца-Скульського	12	25,5	15	39,5	17	40,5
болючість в точці Дежардена	26	55,3	11	29,0	15	35,7
в точці Мейо-Робсона	19	40,4	16	42,1	18	42,9

Примітка: n – абсолютна кількість хворих, % - відносна кількість хворих у досліджуваних групах.

При поверхневій пальпації на чутливість або болючість у проекції ПЗ вказували 54 хворих (42,5%), а при глибокій пальпації – всі обстежені. Болючість в зоні Шоффара спостерігалася у 51,1% пацієнтів I-ї групи, у 44,7% хворих II-ї групи та 47,6 % пацієнтів III-ї групи. Рідше виявлялася болючість в зоні Губергріца-Скульського: у 25,5% осіб I-ї групи, у 39,5 % хворих II-ї групи та 40,5 % III-ї групи. Крім того, в обстежених хворих були виявлені додаткові об'єктивні симптоми: болючість в точці Дежардена переважала у пацієнтів I-ї групи – 26 (55,3%) та в точці Мейо-Робсона у хворих III-ї групи – 18 (42,9 %) обстежених.

При загостренні ХП у 67,4 % пацієнтів переважав диспепсичний синдром із зниженням або відсутністю апетиту, відрижкою, нудотою, блюванням, що не приносило полегшення.

Характеристика основних диспепсичних проявів, що спостерігалися при ХП, поєднаному з ЦД типу 2 та ожирінням наведена в табл.4.2.

Таблиця 4.2

Основні диспепсичні прояви, що спостерігалися при хронічному панкреатиті, поєднаному з ожирінням та цукровим діабетом типу 2

Ознака диспепсичного синдрому	І група (n=47)		ІІ група (n=38)		ІІІ група (n=42)	
	n	%	n	%	n	%
Нудота	34	72,3	27	71,1*	33	78,6
Блювота	7	14,9	2	5,3*	3	7,41
Зниження апетиту	21	44,7	19	50,0*	25	59,5
Відрижка	29	61,7	17	44,7*	19	45,2
Метеоризм	33	70,2	32	84,2*	37	88,1
Бурчання в животі	12	25,5	21	55,3*	27	64,3
Почастішання стільця	26	55,3	11	29,0*	16	38,1

Примітка: n – абсолютна кількість хворих, % - відносна кількість хворих у досліджуваних групах.

Як видно з табл. 4.2 у пацієнтів ІІІ-ї групи переважали симптоми кишкової диспепсії у вигляді метеоризму – 88,1%, нудоти – 78,6 % , бурчання у животі – 64,3 %, зниження апетиту – 59,5% осіб.

Характеристика основних клінічних проявів зовнішньосекреторної недостатності, що спостерігалися при ХП, поєднаному з ЦД типу 2 та ожирінням наведена в табл.4.3.

Клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ частіше спостерігали у пацієнтів І-ї групи: панкреатичні проноси по 2-3 рази на добу – у 25 (53,2 %), кашкоподібні випорожнення з жирним блиском із залишками неперетравленої їжі – у 28 (59,6%), зниження маси тіла – у 10 (21,3%) хворих. У пацієнтів ІІ-ї та ІІІ-ї груп відповідно: панкреатичні проноси – у 11(28,9%) та 10 (23,8%), кашкоподібні випорожнення з жирним блиском із залишками неперетравленої їжі – у 17(44,7%) та 20 (47,6%) осіб. Прояви гіповітамінозу у вигляді анемічного синдрому, «курячої сліпоти», стоншення волосся, ламкості та смугастості нігтів спостерігали у пацієнтів усіх груп – у 18 хворих (38,3%) І-ї групи, у 16 пацієнтів (42,1%) ІІ-ї та у 25 пацієнтів (59,5%) ІІІ-ї груп.

Таблиця 4.3

Основні клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності, що спостерігалися при хронічному панкреатиті, поєднаному з ожирінням та цукровим діабетом типу 2

Ознака зовнішньосекреторної недостатності	I група (n=47)		II група (n=38)		III група (n=42)	
	n	%	n	%	n	%
Панкреатичні проноси	25	53,2	11	28,9	10	23,8
Кашкоподібні випорожнення з жирним блиском	28	59,6	17	44,7	20	47,6
Зниження маси тіла	10	21,3	2	5,26	0	0
Прояви гіповітамінозу	18	38,3	16	42,1	25	59,5

Примітка: n – абсолютна кількість хворих, % - відносна кількість хворих у досліджуваних групах.

У обстежених хворих було виявлено також ряд супутніх захворювань. У пацієнтів I-ї групи ІХС спостерігалася у 28 (59,6%), ГХ – у 26 (55,3%), хронічний некаменевий холецистит – у 30 (63,8%), гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – у 6 (12,8%) осіб. У хворих II –ї та III-ї груп ІХС спостерігалася у 26 (68,4%) та у 34 (81,0%) осіб відповідно, ГХ – у 12 (31,6%) та 15 (35,7%), хронічний некаменевий холецистит – у 26 (68,4%) та 32 (76,2%), ГЕРХ – у 2 (5,26%) та 3 (7,14%) хворих відповідно. У ПЗО спостерігалися хронічний некаменевий холецистит – у 13 (31,7%), ІХС – у 6 (14,6 %), ГХ – у 4 (9,8 %), ГЕРХ – у 2 (4,9%) пацієнтів (рис.4.1).

Структурний стан ПЗ оцінювали згідно з Марсельсько - Кембріджською класифікацією ХП (табл.4.4). Результати УЗД ПЗ показали, що у більшості хворих I-ї, II-ї та III-ї груп (85,1% та 94,7 %, 95,2 % відповідно) спостерігали середній ступінь тяжкості ХП із підвищенням ехогенності ПЗ, нерівністю контурів та зменшенням її в розмірах. Легкий ступінь тяжкості був виявлений у 14,9 % хворих I-ї групи, в 5,3% хворих II-ї групи та в 4,8 % хворих III-ї групи. Підвищення ехогенності ПЗ свідчить про фіброз та про надмірний розвиток

парапанкреатичної клітковини та жирову дистрофію ПЗ у хворих III-ї групи. У 39 (92,9%) осіб III-ї групи також спостерігалися УЗД ознаки жирової інфільтрації печінки, що вказує на стеатогепатит.

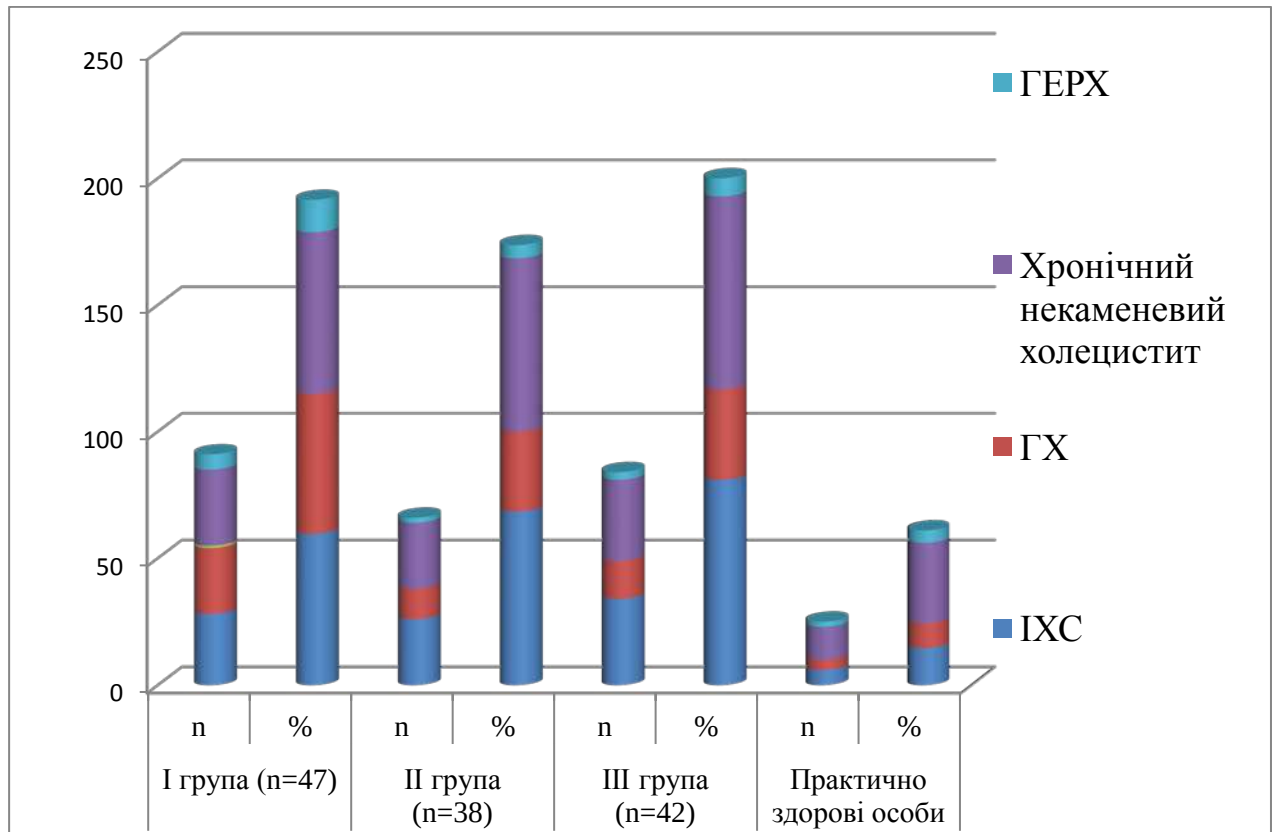


Рис. 4.1. Частота супутньої патології при ХП, поєднаному з ЦД типу 2 та ожирінням, % - відносна кількість хворих у досліджуваних групах.

Аналізуючи частоту клінічної симптоматики залежно від поліморфних варіантів гена *Apo-B* в обстежених хворих було встановлено, що у носіїв *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) вірогідно частіше (у 2,4 рази) спостерігалися кашкоподібні випорожнення з жирним блиском і залишками неперетравленої їжі, що є проявом зовнішньосекреторної недостатності ПЗ ($\chi^2=5,76$, $p=0,016$) (табл. 4.5) і підтверджується нижчим рівнем фекальної еластази-1 (табл. 4.7).

Таблиця 4.4

**Структурний стан підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит,
поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2**

Ступінь тяжкості	I група (n=47)		II група (n=38)		III група (n=42)		Практично здорові особи (n=41)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Норма	0	0	0	0	0	0	41	100
Сумнівні зміни	0	0	0	0	0	0	0	0
Легкий	7	14,9	2	5,3	2	4,8	0	0
Середній	40	85,1	36	94,7	40	95,2	0	0
Тяжкий	0	0	0	0	0	0	0	0

Примітка: п – абсолютна кількість хворих, % - відносна кількість хворих у досліджуваних групах.

Таблиця 4.5

**Клінічна симптоматика у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з
ожирінням та цукровим діабетом типу 2 з урахуванням генотипів гена**

Apo-B

Клінічні симптоми	<i>InsIns</i> - генотип, n=25	<i>InsDel</i> , <i>DelDel</i> geno- типи, n=24	ВІІІ [95% ДІ]	χ^2 p
Постійний біль, n=42 (%)	22 (52,38)	20 (47,62)	1,21 [0,51-2,85]	$\chi^2=0,19$ p>0,05
Нападopodobний біль, n=7 (%)	4 (57,14)	3 (42,86)	1,78 [0,21-14,77]	p>0,05
Біль у зоні Шоффара, n=32 (%)	14 (43,75)	18 (56,25)	0,60 [0,23-1,62]	$\chi^2=1,0$ p>0,05
Біль в ділянці Губергрі-ца- Скульського, n=16 (%)	10 (62,50)	6 (37,50)	2,78 [0,66-11,62]	$\chi^2=2,0$ p>0,05
Метеоризм, n=42 (%)	22 (52,38)	20 (47,62)	1,21 [0,51-2,85]	$\chi^2=0,19$ p>0,05
Бурчання в животі, n=35 (%)	19 (54,29)	16 (45,71)	1,41 [0,55-3,61]	$\chi^2=0,51$ p>0,05

Продовження таблиці 4.5

Нудота, n=27 (%)	11 (40,74)	16 (59,26)	0,47 [0,16-1,40]	$\chi^2=1,85$ $p>0,05$
Відрижка, n=13 (%)	7 (53,85)	6 (46,15)	1,36 [0,29-6,36]	$\chi^2=0,15$ $p>0,05$
Нестійкі випорожнення, n=35 (%)	19 (54,29)	16 (45,71)	1,41 [0,55-3,61]	$\chi^2=0,51$ $p>0,05$
Кашкоподібні випорожнення, n=17 (%)	5 (29,41)	12 (70,59)	0,17 [0,04-0,76]	$\chi^2=5,76$ $p=0,016$

Найбільш частою додатковою супутньою патологією у наших пацієнтів були ІХС (n=39), хронічний некалькульозний холецистит (n=34) і ГХ (n=16). Рідше реєстрували анемічний синдром (n=12), і тільки в трьох випадках – ГЕРХ. Вірогідної різниці у частоті додаткової супутньої патології у обстежених пацієнтів із ХП, ЦД типу 2 і ожирінням з урахуванням *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* не встановили (табл.4. 6).

Таблиця 4.6

Розподіл генотипів гена *Apo-B* у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 залежно від додаткової супутньої патології

Супутня патологія	<i>InsIns</i> - генотип, n=25	<i>InsDel</i> , <i>DelDel</i> geno- типи, n=24	ВІШ [95% ДІ]	χ^2 p
Ішемічна хвороба серця, n=39 (%)	18 (46,15)	21 (53,85)	0,73 [0,30-1,79]	$\chi^2=0,46$ $p>0,05$
Гіпертонічна хвороба, n=16 (%)	6 (37,50)	10 (62,50)	0,36 [0,09-1,51]	$\chi^2=2,0$ $p>0,05$
Анемічний синдром, n=12 (%)	6 (50,0)	6 (50,0)	-	-
Хронічний некалькульозний холецистит, n=34 (%)	16 (47,06)	18 (52,94)	0,79 [0,30-2,05]	$\chi^2=0,24$ $p>0,05$
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, n=3 (%)	1 (33,33)	2 (66,67)	0,25 [0,01-7,45]	$p>0,05$

Алельний стан гена *Apo-B*, як чинник ризику додаткової супутньої патології у хворих наведено в таблиці 4.8. Встановили високий ризик появи ІХС у обстежених хворих незалежно від генотипів гена *Apo-B* [ВШ=11,14, $p<0,001$ і ВШ=30,33, $p<0,001$]. Наявність *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) підвищує ризик ГХ у 3,75 рази [ВШ=5,71, 95% ДІ=1,07-30,63, $p=0,03$], анемічного синдрому – у 4,50 рази [ВШ=5,67, 95% ДІ=1,08-72,45, $p=0,043$], хронічного некалькульозного холециститу – у 2,69 рази [ВШ=7,71, 95% ДІ=2,16-27,50, $p=0,001$].

Таблиця 4.7

Показники фекальної еластази-1 залежно від генотипів гена *Apo-B* у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, $M \pm m$

Показник	Контроль	<i>InsIns</i> -генотип, n=25	<i>InsDel</i> , <i>DelDel</i> генотипи, n=24
Рівень фекальної еластази-1, мкг/г	221,2 $\pm$ 4.53	160,96 $\pm$ 3,3 $p<0,001$	138,3 $\pm$ 4,72 $p<0,001$ $p_1=0,0003$

Примітки: p – вірогідність різниць показників відносно контролю окремо за кожним генотипом; p_1 - вірогідність різниць показників відносно *InsIns* – гомозигот гена *Apo-B*.

Резюме. Отже, згідно з отриманими даними встановлено, що абдомінальний біль при ХП, поєднаному з ЦД типу 2 та ожирінням частіше був постійним та менш інтенсивним, порівняно з групою хворих при ізольованому ХП; переважала іррадіація за типом «лівого напівпоясу» та за типом «повного поясу». Найбільша пальпаторна болючість виявлена в зоні Шоффара у пацієнтів обох груп, однак у 40,5% хворих на ХП, поєднаний з ЦД типу 2 та ожирінням спостерігалася болючість переважно в зоні Губергріца-Скульського.

Таблиця 4.8

Алельний стан гена *Apo-B*, як чинник ризику додаткової супутньої патології у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2

№ п/п	Супутня патологія	<i>InsIns</i> -генотип						<i>InsDel, DelDel</i> генотипи					
		ПАР/ ЗАР	ПВР/ ЗВР	ВР	ВШ	95%ДІ ВР/ 95% ДІ ВШ	χ^2 р	ПАР/ ЗАР	ПВР/ ЗВР	ВР	ВШ	95%ДІ ВР/ 95% ДІ ВШ	χ^2 р
1	ІХС	-0,53	-2,84	3,84	11,14	1,34-10,96/ 2,41-51,42	$\chi^2=11,07$ р<0,001	-0,69	-3,65	4,67	30,33	1,66-13,09/ 5,31-173,41	$\chi^2=18,91$ р<0,001
2	Гіпертонічна хвороба	-0,11	-0,92	1,92	2,21	0,44-8,37/ 0,39-12,63	$\chi^2<1,0$ р>0,05	-0,30	-2,75	3,75	5,71	0,93-15,05/ 1,07-30,63	$\chi^2=4,71$ р=0,03
3	Анемічний синдром	-0,11	-0,92	1,92	2,21	0,44-8,37/ 0,39-12,63	$\chi^2<1,0$ р>0,05	-0,19	-3,50	4,50	5,67	0,81-18,14/ 1,08-72,45	р=0,043
4	Хронічний некальку- льозний холецистит	-0,26	-0,71	1,71	2,96	0,85-3,43/ 0,81-10,88	$\chi^2=2,76$ р>0,05	-0,47	-1,69	2,69	7,71	1,37-5,23/ 2,16-27,50	$\chi^2=10,82$ р=0,001
5	ГЕРХ	0,02	0,36	0,64	0,62	0,04-9,52/ 0,04-10,76	р>0,05	-0,04	-1,08	2,08	2,18	0,20-21,50/ 0,18-25,77	р>0,05

Примітки: 1. ПАР / ЗАР – підвищення / зменшення абсолютного ризику; 2. ПВР / ЗВР – підвищення / зменшення відносного ризику; 3. ВР – відношення ризиків; 4. ВШ – відношення шансів; 5. 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ);

Диспепсичний синдром у хворих на ХП, поєднаний з ЦД типу 2 та ожирінням частіше супроводжувався симптомами кишкової диспепсії у вигляді панкреатичних проносів по 2-3 рази на добу з виділенням кашкоподібних випорожнень з жирним блиском із залишками неперетравленої їжі, проявами гіповітамінозу, що є складовими трофологічного синдрому.

У хворих на ХП, поєднаний з ЦД типу 2 та ожирінням було виявлено ГХ – у 15 (35,7%), ІХС – у 34 (81,0%) осіб. При ізольованому ХП у 28 (59,6%) пацієнтів супутньою патологією (крім гастродуоденальної) була ІХС, що може вказувати на атеросклеротичну етіологію панкреатиту.

При сонографічному дослідженні у більшості хворих встановлено середній ступінь тяжкості ХП з наявністю фіброзу, надмірним розвитком парапанкреатичної клітковини та жирової дистрофіїПЗ, а також жирової інфільтрації печінки у пацієнтів із супутніми ЦД типу 2 та ожирінням.

Аналізуючи клінічні прояви ХП, поєднаного з ожирінням та ЦД типу 2 вірогідну залежність від поліморфного варіанту гена *Apo-B* спостерігали у носіїв *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) ($\chi^2=5,76$, $p=0,016$), котрі вірогідно частіше (у 2,4 рази) скаржилися на кашкоподібні випорожнення з жирним блиском та залишками неперетравленої їжі.

За наявності *Del*-алеля вищим є ризик появи ГХ (у 3,75 рази), анемічного синдрому (у 4,5 рази), хронічного некалькульозного холециститу (у 2,69 рази).

Матеріали, які наведені у розділі 4, відображені в наступних публікаціях автора:

1. Ферфецька К.В. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Буковинський медичний вісник. 2016. Т. 20, № 1(77). С.170 – 172.
2. Ферфецька К. В., Федів О. І. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту за поєднання з ожирінням та цукровим діабетом 2 – го типу. Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 210-річчю з

дня заснування ХНМУ та 75-ти річчю з дня народження професора В.М. Хворостінки 11 вересня 2014 р. за ред. Л.В. Журавльової та ін. Харків, 2014. С. 144.

3. Ферфецька К. В., Федів О. І. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту за поєднання з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Матеріали науково-практичної конференції «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» 14 – 15 квітня 2016 року. м.Чернівці, 2016. С. 123 – 125.

РОЗДІЛ 5
ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ
КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З
ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 З УРАХУВАННЯМ
INS/DEL ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА APO-B

5.1. Показники вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

Оксидативний стрес, персистенція хронічної реакції запалення при ХП у поєднанні з ожирінням спричиняють істотні порушення вуглеводного обміну [168].

Відомо, що при тривалому перебігу ХП (в тому числі за поєднання ожиріння та ЦД типу 2), хронічний вплив системного запального процесу призводить до ушкодження клітинних мембран як β -клітин ПЗ, так і гепатоцитів з розвитком ІР [13,69,87,232]. Змінюється транспорт глюкози внаслідок порушення функціональної активності внутрішньоклітинних транспортерів, хоча кількість інсуліну і самих рецепторів до інсуліну може бути достатньою [128]. Тому, доцільним є визначення взаємозалежності гіперглікемії та гіперінсулінемії у розвитку або прогресуванні поєднання ХП із ожирінням та ЦД типу 2.

За нашими даними концентрація ІРІ в усіх обстежених вірогідно різнилася від таких у ПЗО ($p < 0,05$), прослідковувався у 2,45 рази вищий рівень ІРІ в II-й групі порівняно з хворими I-ї групи (табл. 5.1).

Так у I-й групі концентрація ІРІ зросла у 2,5 раза ($p < 0,05$), у II-й - у 4,95 раза ($p < 0,05$), у III-й групі – у 7,66 раза порівняно з групою ПЗО, та у 1,98 раза у II-й групі, у 3,1 раза у III-й порівняно з показниками I-ї групи. Встановлений також сильний кореляційний зв'язок між ІРІ та МДА в еритроцитах ($r = 0,77$, ($p < 0,05$) і ІРІ та СРБ ($r = 0,94$, ($p < 0,05$), що може свідчити про взаємозв'язок між гіперінсулінемією, ПОЛ та системним запаленням. Гіперінсулінемія у хворих

III-ї групи може бути зумовлена достатніми компенсаторними можливостями β -клітин ПЗ, або компенсацією діяльності цих клітин завдяки контролю перебігу ЦД типу 2 медикаментозними засобами (у тому числі інсулінотерапією).

Таблиця 5.1

Показники вмісту імунореактивного інсуліну, С-пептиду, глюкози, глікозильованого гемоглобіну в крові, індексу НОМА – IR у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, $M \pm m$

Показники	Практично здорові особи, n=41	I група, n=47	II група, n =38	III група, n =42
Імунореактивний інсулін, мкМО/мл	10,87 $\pm$ 0,52	27,15 $\pm$ 1,13 *	53,76 $\pm$ 3,9 */**	83,25 $\pm$ 4,2 */**/*
С-пептид, нг/мл	1,31 $\pm$ 0,14	2,07 $\pm$ 0,38	4,16 $\pm$ 0,06 *	9,34 $\pm$ 1,89 */**/*
Глюкоза, ммоль/л	5,13 $\pm$ 0,14	5,83 $\pm$ 0,11 *	7,97 $\pm$ 0,8 */**	12,99 $\pm$ 0,84 */**/*
НвA1C, %	4,83 $\pm$ 0,15	7,2 $\pm$ 0,12 *	9,18 $\pm$ 0,18 */**	12,29 $\pm$ 0,48 */**/*
НОМА-IR	2,69 $\pm$ 0,40	6,92 $\pm$ 1,71 */**	20,16 $\pm$ 2,25 */**	47,32 $\pm$ 4,45 */**/*

Примітки: * - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показниками практично здорових осіб; ** - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показниками у хворих I-ї групи, *** - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показниками у хворих II-ї групи.

У всіх групах хворих виявлена базальна гіпер-С-пептидемія, але суттєвіша у групі хворих за коморбідності захворювань, ніж при ізольованому ХП. Згідно з отриманими даними, вміст С-пептиду у сироватці крові підвищився у I-й групі у 1,58, у II-й – у 3,18 ($p < 0,05$), у III-й – у 7,12 рази ($p < 0,05$), порівняно з ПЗО, що є свідченням недостатньої компенсації гіперглікемії, що позитивно корелює з вираженою ДЛ (підтверджується

наявністю сильного кореляційного зв'язку С-пептиду та ТГ, $r=0,73$, $p<0,05$) та ІА у хворих ІІ-ї групи ($r=0,86$, $p<0,05$).

У хворих ІІ-ї та ІІІ-ї груп спостерігалось підвищення рівня глюкози у сироватці крові у 1,34 і 2,23 рази порівняно з показниками хворих І-ї групи. Залежність глікемії від ІМТ підтверджується сильним кореляційним зв'язком $r=0,85$ ($p<0,05$).

Індекс НОМА-ІR був вірогідно вищим у всіх групах обстежених хворих порівняно з ПЗО, вказуючи на те, що і в пацієнтів з ізольованим ХП (у ряді випадків) розвивається ІР, яка є вищою за більших показників ОТ, що підтверджується сильним кореляційним зв'язком між індексом НОМА-ІR та ОТ у жінок ($r = 0,89$, $p<0,05$). Встановлено, що рівень НвА1С у пацієнтів ІІ-ї і ІІІ-ї груп вірогідно ($p<0,05$) у 1,3 та 1,7 рази вищий, ніж у І-ї групі.

Отже, ми дійшли висновку, що в групі хворих на ХП із ожирінням та ЦД типу 2 спостерігається ІР, яка викликає насторогу в плані ризиків різноспрямованих ускладнень і обтяженості прогнозу, оскільки біологічна відповідь на гіперглікемію, гіперінсулінемію патологічно змінена. Діючи як фактор росту, інсулін сприяє проліферативним фіброзуючим процесам, призводить до прогресування мікроциркуляторних порушень в самій ПЗ завдяки ендотеліальній дисфункції, ішемії та гіпоксії тканини залози [133].

5.2. Ліпідний спектр крові у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 з урахуванням *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*

Стан ліпідного обміну оцінювали на основі визначення в сироватці крові ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ІА. При аналізі типів ДЛ встановлено, що частіше зустрічався другий тип за Фредріксоном (табл. 5.2), для якого характерним є підвищення рівня ХС ЛПНЩ, яке може бути зумовлене мутацією гена *Apo – B* (тип ІІа) або високі рівні ЗХС та ТГ, викликані

зростанням ХС ЛПНЩ у результаті надмірного синтезу ТГ і Апо-В-100 ліпопротеїна (тип ІІb) [210].

Таблиця 5.2

Показники ліпідограми у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, $M \pm m$

Показник	I група, n=47	II група, n =38	III група n =42	Практично здорові особи n=41
ЗХС, ммоль/л	3,91±0,13	4,71±0,08 */**	6,24±0,13 */**/**	3,2 ± 0,27
ТГ, ммоль/л	0,82±0,09	1,3±0,06 */**	2,91±0,22 */**/**	0,64±0,1
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,37±0,06	1,25±0,1 */**	0,72±0,03 */**/**	1,62 ± 0,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,48±0,12	2,79±0,1 */**	4,03±0,11 */**/**	2,07 ± 0,23
Індекс атерогенності, абс.од.	2,49±0,26	3,25±0,2 */**	6,92±0,38 */**/**	2,1±0,18

Примітки: * - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показниками у практично здорових осіб; ** - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показниками у хворих I-ї групи, *** - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показниками у хворих II-ї групи.

При аналізі показників ліпідограми було виявлено зростання показників ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ІА при достовірному зниженні ХС ЛПВЩ порівняно з такими в I-й та II-й групах та ПЗО. Рівень ЗХС був вищим у 1,6 раза ($p < 0,05$) у крові хворих III-ї групи порівняно з хворими I-ї та в 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими II-ї групи. Спостерігалось підвищення рівня ТГ у крові пацієнтів III-ї групи у 3,55 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими I-ї групи і в 2,24 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими II-ї групи ($p < 0,05$). Було виявлено зростання ХС ЛПНЩ, ІА у хворих III-ї групи у 1,63 раза ($p < 0,05$), у 2,78 раза ($p < 0,05$) порівняно з

пацієнтами I-ї групи та у 1,44 раза ($p<0,05$), у 2,13 раза ($p<0,05$) порівняно з пацієнтами II-ї групи. Показники вмісту ХС ЛПВЩ були нижчими у хворих III-ї групи у 1,9 раза ($p<0,05$) та 1,74 раза ($p<0,05$) порівняно з хворими I-ї і II-ї груп. Встановлений сильний кореляційний зв'язок між С-пептидом та ТГ ($r=0,73$, $p<0,05$) та С-пептидом і ІА у хворих III-ї групи ($r=0,86$, $p<0,05$) може підтверджувати роль ДЛ у розвитку порушень вуглеводного обміну (рис.5.1).

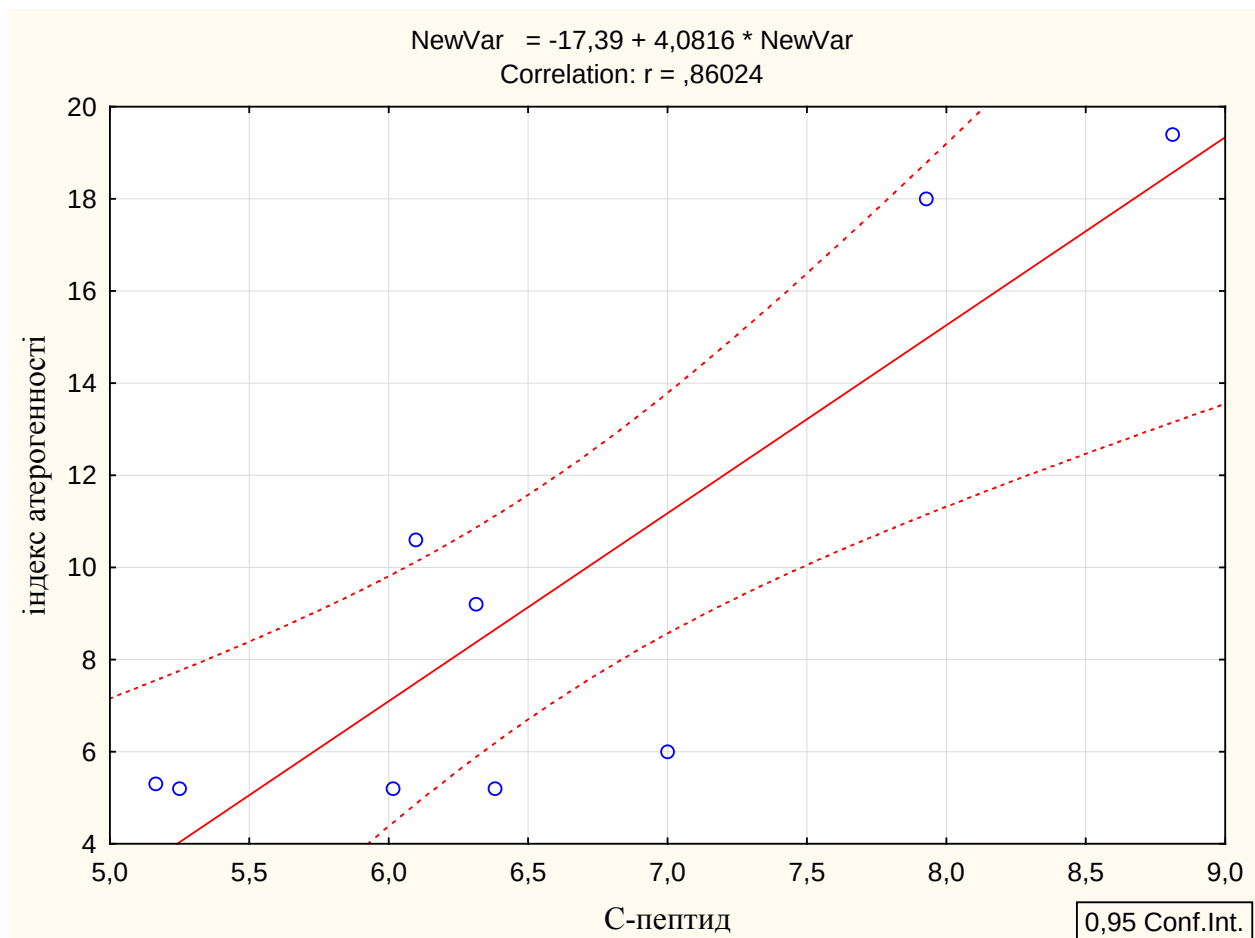


Рис.5.1. Кореляційні взаємозв'язки між індексом атерогенності та С-пептидом у пацієнтів III-ї групи.

Для вивчення впливу *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* на ліпідний профіль провели аналіз вмісту у плазмі ЗХС, ХС ЛПВЩ, із наступним розрахунком ІА, а також ХС ЛПНЩ, ТГ і *HbA1C* у дослідній та контрольній групах (табл. 5.3). За популяційну норму ліпідів приймали, відповідно до діючих Європейських (ESC, ESH, 2013) [220], Американських (AHA/ACC/TOS, 2013) [207] та

вітчизняних рекомендацій [55,105], наступні показники, беручи до уваги наявність коморбідного ЦД типу 2 у всіх хворих: для ЗХС - $<4,5$ ммоль/л для осіб високого серцево-судинного ризику (ССР), $<4,0$ ммоль/л для осіб вкрай високого ССР; для ХС ЛПНЩ - $<2,5$ ммоль/л із високим ССР, $<1,8$ ммоль/л із вкрай високим ССР; для ТГ - $<1,7$ ммоль/л; для ХС ЛПВЩ – $>1,04$ ммоль/л для чоловіків, $>1,29$ ммоль/л для жінок. За "цільовий" ІА для осіб до 30 років приймали $<2,5$ ум.од., старше 30 років $<3,5$ ум.од. У хворих атерогенні фракції ліпідів (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ) та ІА перевищували відповідні показники групи контролю на 38,50% ($p=0,002$), 47,14% ($p=0,04$) та у 3,07 рази ($p=0,006$) і 4,86 рази ($p<0,001$) відповідно, за нижчого ХС ЛПВЩ – на 40,86% ($p=0,004$). НbA1C теж був вищим у хворих на 90,18% ($p=0,001$). ЗХС був вище популяційної норми у 61,22% пацієнтів, ХС ЛПНЩ – майже у кожного другого (55,10%), ТГ – у 65,31% осіб, ІА – у 42,86%, НbA1C – майже у всіх (97,96%), а ХС ЛПВЩ навпаки, був нижче норми майже у кожного третього хворого (28,57%). Типування ДЛ засвідчує наявність у половини хворих (55,10%) змішаного Іb типу за D. Fredrickson.

Таблиця 5.3

Вміст ліпідних фракцій та глікозильованого гемоглобіну у плазмі крові у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу

Показники	Контроль, n=41	Хворі загалом, n=49	Рівні продукції	
			В межах популяційної норми, n (%)	Вище популяційної норми, n (%)
ЗХС, ммоль/л	3,87±0,37	5,36±0,29 $p=0,002$	19 (37,78)	30 (61,22)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,10±0,45	3,09±0,15 $p=0,04$	22 (44,90)	27 (55,10)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	2,08±0,16	1,23±0,11 $p=0,004$	35 (71,43)	Нище норми 14 (28,57)
ТГ, ммоль/л	0,76±0,09	2,33±0,40 $p=0,006$	17 (34,69)	32 (65,31)

Продовження таблиці 5.3

ІА, абс. од.	0,90±0,22	4,37±0,34 p<0,001	28 (57,14)	21 (42,86)
HbA1C, %	5,50±0,38	10,46±0,68 p=0,001	1 (2,04)	48 (97,96)

Рівні продукції ліпідів у хворих залежно від поліморфних варіантів гена *Apo-B* наведено у табл. 5.4. Вірогідної різниці у відносній частоті осіб за рівнями продукції аналізованих показників з урахуванням генотипів гена *Apo-B* не встановили.

Таблиця 5.4

Рівні продукції ліпідних фракції та глікозильованого гемоглобіну у плазмі крові хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 залежно від поліморфних варіантів *Ins/Del* гена *Apo-B*

Показники	Рівні продукції	Генотипи гена Apo-B		
		<i>InsIns</i> , n=25 (%)	<i>InsDel</i> , n=19 (%)	<i>DelDel</i> , n=5 (%)
ЗХС ммоль/л	В межах норми, n=19	11 (44,0)	6 (31,58)	2 (40,0)
	Вище норми, n=30	14 (56,0)	13 (68,42)	3 (60,0)
ХС ЛПНЩ ммоль/л	В межах норми, n=22	13 (52,0)	7 (36,84)	2 (40,0)
	Вище норми, n=27	12 (48,0)	12 (63,16)	3 (60,0)
ХС ЛПВЩ ммоль/л	В межах норми, n=35	18 (72,0)	14 (73,68)	3 (60,0)
	Нище норми, n=14	7 (28,0)	5 (26,32)	2 (40,0)
ТГ ммоль/л	В межах норми, n=17	7 (28,0)	9 (47,37)	1 (20,0)
	Вище норми, n=32	18 (72,0)	10 (52,63)	4 (80,0)
ІА, абс. од.	В межах норми, n=28	16 (64,0)	10 (52,63)	2 (40,0)
	Вище норми, n=21	9 (36,0)	9 (47,37)	3 (60,0)

Продовження таблиці 5.4

HbA1C, %	В межах норми, n=1	1 (4,0)	0	0
	Вище норми, n=48	24 (96,0)	19 (100,0)	5 (100,0)

Вміст ліпідів у плазмі крові залежно від алельного стану гена *Apo-B (Ins/Del)* наведено у таблиці 5.5. Концентрації аналізованих ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ІА та HbA1C вірогідно переважали у хворих над такими у контрольній групі, за нижчого антиатерогенного ХС ЛПВЩ.

Таблиця 5.5

Вміст ліпідних фракцій та глікованого гемоглобіну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 залежно від алельного стану гена *Apo-B (Ins/Del)*

Показники	Контроль	Генотипи гена <i>Apo-B</i> у хворих		
		<i>InsIns</i>	<i>InsDel</i>	<i>DelDel</i>
ЗХС, ммоль/л	3,87±0,37	5,22±0,53 p=0,041	5,47±0,45 p=0,008	5,60±0,33 p=0,008
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,10±0,45	2,66±0,61	3,24±0,51 p=0,048	4,56±0,17 p<0,001 p _{InsIns} =0,023 p _{InsDel} =0,049
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	2,08±0,16	1,14±0,21 p=0,007	1,36±0,23 p=0,014	1,17±0,20 p=0,008
ТГ, ммоль/л	0,76±0,09	2,44±0,65 p=0,014	2,12±0,58 p=0,025	2,53±0,38 p=0,003
ІА, абс. од.	0,90±0,22	4,81±1,09 p=0,008	3,81±0,60 p=0,003	4,41±1,21 p=0,007
HbA1C, %	5,50±0,38	10,33±0,71 p=0,001	10,63±0,75 p=0,001	10,70±0,30 p<0,001

Примітки: p – вірогідність відмінності показників порівняно із групою контролю; p_{InsIns} – вірогідність різниць показників із носіями *InsIns*-генотипу; p_{InsDel} – вірогідність різниць показників із носіями *InsDel*-генотипу.

Однак, тільки у носіїв *DelDel*-генотипу вміст ХС ЛПНЩ перевищував такий у носіїв *InsIns* та *InsDel* генотипів на 71,43% ($p=0,023$) і 40,74% ($p=0,049$) відповідно. Решта показників з урахуванням поліморфних варіантів гена *Apo-B* між групами не відрізнялись.

Епідеміологічний аналіз ризику змін продукції ліпідних фракцій з урахуванням генотипів гена *Apo-B* наведено в таблицях 5.6-5.10. Нормальна продукція ЗХС (табл. 5.6), ХС ЛПНЩ (табл.5.7) та ТГ (табл. 5.8) незалежно від генотипів аналізованого гена асоціює із вірогідним зменшенням ризику ХП, ЦД 2 і ожиріння [ВШ=0,04-0,28, 95%ДІ ВШ=0,01-0,91, $p\leq 0,045-0,001$]. Ризик поєднання ХП, ЦД 2 та ожиріння зростає більш виражено у носіїв *InsIns*-генотипу, порівняно з носіями *Ins/Ins* та *Ins/Del* генотипів гена *Apo-B*: за високого ЗХС у 4,48 [ВШ=8,91, $p=0,006$] і 1,85 рази [ВШ=3,56, $p=0,031$], ХС ЛПНЩ – у 3,84 [ВШ=6,46, $p=0,019$] і 2,60 рази [ВШ=5,28, $p=0,007$], ТГ – у 4,74-5,76 рази [ВШ=8,89-24, $p\leq 0,045-0,001$], відповідно. Показник ІА та рівень продукції ХС ЛПВЩ не впливають на ризик появи в популяції ХП, ЦД 2 і ожиріння (табл. 5.9, 5.10).

Таблиця 5.6

Генотипи гена *Apo-B* як фактори ризику хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 у популяції залежно від рівня продукції загального холестеролу

Показники	Потенційний фактор ризику	
	<i>InsIns</i> -генотип	<i>InsDel</i> -, <i>DelDel</i> -генотипи
<i>Нормальної продукції загального холестеролу</i>		
ВР	0,50	0,52
ВШ	0,11	0,28
95% ДІ ВР	0,31-0,82	0,27-0,98
95% ДІ ВШ	0,02-0,60	0,09-0,91
p	0,005	0,032
<i>Високої продукції загального холестеролу</i>		
ВР	4,48	1,85
ВШ	8,91	3,56
95% ДІ ВР	1,17-17,15	1,02-3,35

Продовження таблиці 5.6

95% ДІ ВШ	1,66-47,75	1,09-11,55
p	0,006	0,031

Таблиця 5.7

Генотипи гена *Apo-B* як фактори ризику хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 у популяції залежно від рівня продукції холестеролу ліпопротеїнів низької щільності

Показники	Потенційний фактор ризику	
	<i>InsIns</i> -генотип	<i>InsDel</i> -, <i>DelDel</i> -генотипи
<i>Нормальної продукції холестеролу ліпопротеїнів низької щільності</i>		
ВР	0,59	0,49
ВШ	0,15	0,19
95% ДІ ВР	0,39-0,90	0,28-0,86
95% ДІ ВШ	0,03-0,83	0,05-0,65
p	0,045	0,006
<i>Високої продукції холестеролу ліпопротеїнів низької щільності</i>		
ВР	3,84	2,60
ВШ	6,46	5,28
95% ДІ ВР	0,99-14,95	1,21-5,59
95% ДІ ВШ	1,21-34,55	1,53-18,15
p	0,019	0,007

Таблиця 5.8

Генотипи гена *Apo-B* як фактори ризику хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 у популяції залежно від рівня продукції триацилгліцеролів

Показники	Потенційний фактор ризику		
	<i>InsIns</i> -генотип	<i>InsDel</i> -генотип	<i>DelDel</i> -генотип
<i>Нормальної продукції триацилгліцеролів</i>			
ВР	0,32	0,53	0,23
ВШ	0,06	0,11	0,04
95% ДІ ВР	0,17-0,62	0,32-0,88	0,04-1,38
95% ДІ ВШ	0,01-0,31	0,02-0,63	0,02-0,88
p	<0,001	0,007	0,045
<i>Високої продукції триацилгліцеролів</i>			
ВР	5,76	4,74	5,60

Продовження таблиці 5.8

ВШ	18,0	8,89	24,0
95% ДІ ВР	1,54-21,52	1,20-18,73	0,87-36,22
95% ДІ ВШ	3,22-100,49	1,58-49,83	1,14-205,22
p	<0,001	0,008	0,045

Таблиця 5.9

Генотипи гена *Apo-B* як фактори ризику хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 у популяції залежно від рівня продукції холестеролу ліпопротеїнів високої щільності

Показники	Потенційний фактор ризику		
	<i>InsIns</i> -генотип	<i>InsDel</i> -генотип	<i>DelDel</i> -генотип
<i>Нормальної продукції холестеролу ліпопротеїнів високої щільності</i>			
ВР	0,77	0,83	0,70
ВШ	0,17	0,35	0,25
95% ДІ ВР	0,58-1,01	0,61-1,13	0,32-1,52
95% ДІ ВШ	0,02-1,55	0,06-2,10	0,02-4,0
p	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Низької продукції холестеролу ліпопротеїнів високої щільності</i>			
ВР	4,48	2,37	2,80
ВШ	5,83	2,86	4,0
95% ДІ ВР	0,61-33,07	0,52-10,70	0,34-23,06
95% ДІ ВШ	0,64-52,88	0,48-17,11	0,25-63,90
p	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 5.10

Генотипи гена *Apo-B* як фактори ризику хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 у популяції залежно від індексу атерогенності

Показники	Потенційний фактор ризику		
	<i>InsIns</i> -генотип	<i>InsDel</i> -генотип	<i>DelDel</i> -генотип
<i>Нормальний індекс атерогенності</i>			
ВР	0,73	0,68	0,47
ВШ	0,25	0,32	0,11
95% ДІ ВР	0,52-1,03	0,41-1,11	0,15-1,42
95% ДІ ВШ	0,05-1,38	0,08-1,33	0,01-1,78
p	>0,05	>0,05	>0,05

Продовження таблиці 5.10

Підвищений індекс атерогенності			
ВР	2,88	2,13	4,20
ВШ	3,94	3,15	9,0
95% ДІ ВР	0,71-11,65	0,79-5,71	0,60-29,5
95% ДІ ВШ	0,73-21,38	0,75-13,17	0,56-143,9
p	>0,05	>0,05	>0,05

Ризик появи комбінації ХП, ЦД 2 типу, ожиріння у популяції з урахуванням генетичної складової гена *Apo-B* наведено у таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

Генотипи алельних варіантів гена *Apo-B* як фактори ризику появи хронічного панкреатиту, ожиріння та цукрового діабету 2 типу у обстеженій популяції

Показники	Потенційний фактор ризику				
	<i>InsIns</i> -генотип	<i>InsDel</i> -генотип	<i>DelDel</i> -генотип	<i>Ins</i> -алель	<i>Del</i> -алель
ПАР/ ЗАР	-0,12	0,05	0,07	-0,09	0,09
ПВідР/ЗВідР	-0,31	0,12	0,40	-0,15	0,24
ВР	1,31	0,88	0,60	1,15	0,76
ВШ	1,63	0,89	0,55	1,52	0,66
95% ДІ ВР	0,82-2,09	0,54-1,45	0,20-1,74	0,93-1,43	0,50-1,14
95% ДІ ВШ	0,70-3,77	0,35-1,88	0,16-1,89	0,82-2,83	0,35-1,22
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: 1. ПАР / ЗАР – підвищення / зменшення абсолютного ризику;
2. PVідР / ЗВідР – підвищення / зменшення відносного ризику;

Резюме. Отже, перебіг ХП за коморбідності із ЦД 2 та ожирінням супроводжується підвищенням вмісту атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові, особливо ХС ЛПНЩ у носіїв *DelDel*-генотипу гена *Apo-B* без вірогідної різниці у відносній частоті осіб за рівнями продукції (в межах, чи вище популяційної норми) ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, *HbA1C*, розрахованого ІА з урахуванням генотипів гена *Apo-B* (*Ins/Del*).

Нормальна продукція ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ незалежно від генотипів аналізованого гена асоціює із вірогідним зменшенням ризику ХП, ЦД 2 і ожиріння. За високої продукції зазначених вище ліпідних фракцій ризик мультиморбідної патології ХП, ЦД 2, ожиріння зростає дещо сильніше у носіїв *InsIns*-генотипу порівняно з *InsDel* та *DelDel*-генотипами. Показник ІА та рівень продукції ХС ЛПВЩ не впливають на ризик появи в обстеженій популяції ХП, ЦД типу 2 і ожиріння.

Матеріали, які наведені у розділі 5, відображені в наступних публікаціях автора:

1. Ферфецька К. В., Федів О. І., Сидорчук Л.П. Вплив поліморфізму гена *APO-B* (RS 17240441) на продукцію ліпідних фракцій у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2016. Т. XV, №2 (56), ч.1. С. 175 – 180.
2. Ferfetska K. V. Role of tumor Necrosis alpha and C- reactive protein in carbohydrate metabolism in chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes. The Unity of science. 2016. Vol.2. P. 131 – 135.
3. Ферфецька К. В., Федів О. І. Показники вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Український журнал медицини, біології та спорту, 2015. № 2(2). С. 211 – 214.
4. Ferfetska K. V. Diagnostic value of calculating indices of insulin resistance HOMA-IR, QUICKI AND CARO in patients with chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes. Proceedings of the II nd International Scientific and Practical Conference "Modern Scientific Achievements and Their Practical Application (October 20-21, 2015, Dubai, UAE)". 2015. Vol.2, № 3(3). P. 65 – 68.

5. Ферфецька К.В. Особливості ліпідного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з метаболічним синдромом. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». Чернівці, 2013. С.71.
6. Ферфецька К.В., Федів О.І. Раціоналізаторська пропозиція №3/16 від 13.01.2016 р. Спосіб ранньої діагностики прогресування і обтяження перебігу хронічного панкреатиту із супутнім ожирінням та цукровим діабетом типу 2.
7. Ферфецька К.В., Федів О.І. Раціоналізаторська пропозиція №95/16 від 06.09.2016 р. Спосіб ранньої діагностики хронічного панкреатиту із супутнім цукровим діабетом типу 2 та ожирінням з урахуванням поліморфізму гена Apo-B.

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ ОКСИДАНТНО-ПРОТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

6.1. порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

У крові обстежених визначали вміст одного з кінцевих продуктів ПОЛ - МДА еритроцитів та плазми крові, концентрацію ГЛ-SH, активність ГЛ-Px, ГЛ-ST, вміст в крові альдегідо- та кетоніохідних нейтрального та основного характеру (продукти ОМБ). Аналізуючи стан ПОЛ встановлено підвищення його кінцевих продуктів у обох групах (табл.6.1).

Так, у I-й групі спостерігалось зростання МДА пл. в 1,24 раза, МДА ер. - у 1,33 раза порівняно із ПЗО ($p<0,05$). Однак, треба відмітити, що у хворих на ХП, в яких виявляли супутню патологію, процеси ПОЛ були неконтрольованими в більшій мірі: рівень МДА в плазмі у хворих II-ї групи перевищив значення у ПЗО у 1,69 раза, у хворих III-ї групи – у 2,6 раза, рівень МДА ер. у II-й групі вірогідно перевищував у 1,7 раза, у III-й групі – у 2,09 раза показник у ПЗО ($p<0,05$). Вміст МДА в ер. в III-й групі був вищим – у 1,6 раза порівняно з I-ю групою ($p<0,05$). Виявлені зміни можуть засвідчувати залучення не тільки ПЗ, але й вісцеральної жирової тканини, яка регулює вуглеводний та ліпідний обміни, що підтверджується виявленими кореляційними зв'язками між МДА еритроцитів та ЗХС ($r=0,58$, $p<0,05$), МДА еритроцитів та ХС ЛПВЩ ($r=-0,57$, $p<0,05$), МДА плазми та ХС ЛПНЩ ($r=0,58$, $p<0,05$) (рис.6.1).

Таблиця 6.1.

**Зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на
хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу
2, $M \pm m$**

Показники	I група, n=47	II група, n=38	III група n =42	Практично здорові особи, n=41
МДА в еритроцитах, мкмоль/л	8,51±0,22 *	10,73±0,16 **	13,32±0,33 **/**/****	6,39±1,38
МДА в плазмі, мкмоль/л	2,41±1,22 *	3,28±0,1 **	5,04±0,2 **/**/****	1,94±0,88
Вміст динітрофенілгідразонів нейтрального характеру ммоль/г білку, 370нм	2,55±0,26	2,71±0,12 *	3,2±0,15 *	2,09±0,12
Вміст динітрофенілгідразонів основного характеру, о.о.г/г білку, 430нм	16,58±0,91	17,87±0,26 *	25,93±0,31 *	16,37±0,71
ГЛ-SH, ммоль/л	0,72±0,03*	0,6±0,01 **	0,42±0,03 **/**/****	1,17±0,02
ГЛ-Px, нмоль ГЛ- SH на 1 г Hb за 1 хв	143,6±5,09 *	210,95±2,93 **	283,2±14,59 **/**/****	138,63±4,66
ГЛ-ST, нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв	87,8±4,49 *	116,44±4,22 **	133,36±3,62 **/**/****	82,1±8,2

Примітка: * - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками у практично здорових осіб;

** - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками у хворих I-ї групи;

***- вірогідність відмінності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками у хворих II-ї групи.

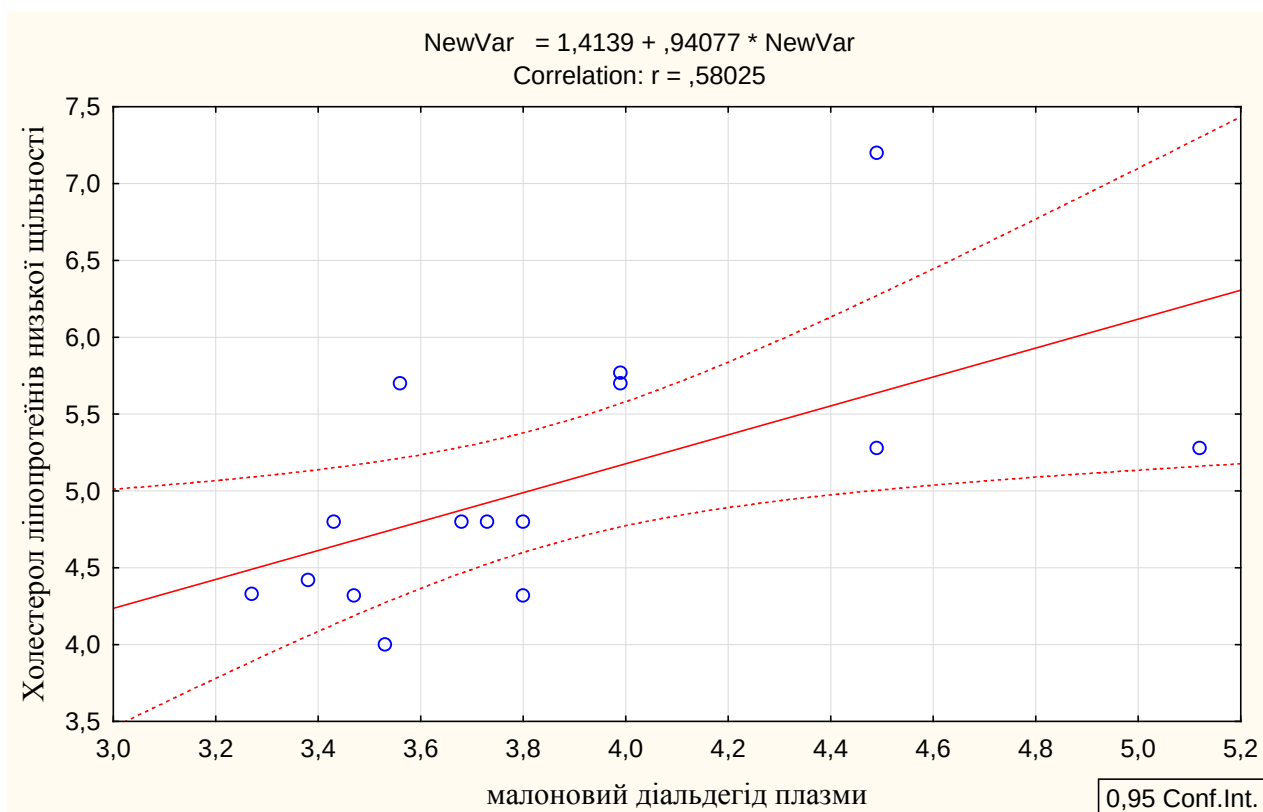


Рис.6.1. Кореляційні взаємозв'язки між холестеролом ліпопротеїдів низької щільності та малоновим діальдегідом плазми крові у пацієнтів III-ї групи.

Відомо, що за оксидативного стресу окислюються і білки, утворюються карбонільні похідні амінокислотних залишків, які вважаються раннім індикатором пошкодження органів та тканин, опосередкованого активними кисневими метаболітами [34,146,153]. Тому досліджували показники ОМБ у хворих на ХП, у тому числі за коморбідності ХП із ЦД типу 2 та ожирінням (табл. 6.1).

При вивченні рівня ОМБ, спостерігалось вірогідне зростання альдегідо- та кетоніпохідних нейтрального характеру у 1,5 раза ($p < 0,001$) у хворих III-ї групи порівняно із здоровими ($p < 0,05$), але між I-ю, II-ю та III-ю групами вірогідної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Отже, у хворих при ХП інтенсифікація ПОЛ, ОМБ, найбільше виражена за коморбідного перебігу із ЦД типу 2 та ожирінням порівняно з хворими при ізольованому ХП. Можливо, при цьому виснажуються компенсаторні реакції

системи антиоксидантного захисту, що потребує відповідної медикаментозної корекції.

Інтенсивність пероксидації ліпідів регулюється різноманітними антиоксидантними системами, в тому числі ферментативної і неферментативної природи. Важливою системою захисту проти згубної дії вільних радикалів вважається система глутатіону, тому важливо було вивчити характер таких змін у хворих на ХП із супутнім цукровим діабетом типу 2 та ожирінням.

Показники вмісту ГЛ-SH, активностей ГЛ-Px, ГЛ-ST у сироватці крові представлено в табл. 6.1. Аналіз отриманих результатів засвідчив, що у всіх пацієнтів достовірно знижується ГЛ-SH у крові у хворих I-ї групи в 1,63 раза ($p < 0,05$), у II-ї та III-ї груп - у 1,95 та 2,79 раза ($p < 0,05$) відповідно нижчі порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). Можливо, достовірне зниження вмісту ГЛ-SH у крові пацієнтів III-ї групи порівняно з I-ю групою в 1,7 раза ($p < 0,05$) за коморбідності перебігу є проявом вираженішого пригнічення активності глутатіонової ланки антиоксидантного захисту і наслідком збільшеного споживання ГЛ-SH за умов надмірної активації процесів ліпопероксидації, що підтверджується кореляційними зв'язками між МДА плазми та ГЛ-SH ($r = -0,52$, $p < 0,05$) та атерогенної дисліпідемії, на вплив якої вказують виявлені кореляційні зв'язки між ГЛ-SH та ХС ЛПНЩ ($r = -0,54$, $p < 0,05$), ТГ ($r = -0,69$, $p < 0,05$) і ІА ($r = -0,65$, $p < 0,05$).

Активність ГЛ-Px та ГЛ-ST у крові зростала відносно показників у ПЗО з вірогідним максимальним підвищенням у хворих III-ї групи у 2,04 раза ($p < 0,05$) та 1,62 раза ($p < 0,05$) відповідно.

Підвищену активність деяких компонентів глутатіонової ланки протиоксидантного захисту можна розцінювати як компенсаторну відповідь на ОС, проте механізм компенсації є недостатнім, і в подальшому, за відсутності адекватного пулу для поповнення виснажених запасів (що характерно для хронічної запальної реакції), може призвести до зриву та загострення ХП або пролонгувати хронічний нейтрофільний запальний процес, який клінічно

характеризується латентним розвитком зовнішньосекреторної недостатності, а в ряді випадків, ендокринної недостатності ПЗ.

6.2. Зміни показників С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин-альфа у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

Прогресування ХП, особливо при поєднанні з ожирінням та ЦД типу 2 залежить від інтенсивності імунної відповіді на пошкодження, у здійсненні якої надається значення прозапальним цитокінам та СРБ [180].

Проте роль цитокінового каскаду та маркерів запалення у хворих на ХП із ожирінням та ЦД типу 2 потребує подальшого вивчення, оскільки, наприклад, ФНП- α вважається не тільки прозапальним цитокіном (що має значення в патогенезі ХП), але й адипоцитокіном, що відіграє певну роль у розвитку ожиріння, в тому числі при ЦД типу 2 [104].

Для визначення ролі прозапальних цитокінів, було обрано дослідження показників ФНП- α , оскільки за даними літератури підвищення його показників залежить від ступеня активації ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 у крові і їхня дія синхронна [76,145].

Результати дослідження вмісту ФНП- α при ХП, поєднаному з ожирінням та ЦД типу 2 наведені в табл. 6.2.

Згідно з отриманими даними, концентрація ФНП- α у хворих І-ї групи достовірно підвищувалася відносно таких у ПЗО в 1,57 рази ($p < 0,05$). Вірогідно найвищі рівні ФНП- α виявлені у хворих ІІІ-ї групи пацієнтів - в 2,96 ($p < 0,05$), 1,89 ($p < 0,05$) та 1,32 рази ($p < 0,05$) відповідно до показників у ПЗО, в І-й та ІІ-й групах хворих. Також виявлено сильний кореляційний зв'язок між Г-СТ та ФНП- α ($r = 0,74$, $p < 0,05$), який підтверджує залежність інтенсивності запального процесу від оксидативного стресу.

Таблиця 6.2

Вміст фактора некрозу пухлин-альфа, С-реактивного білку у сироватці крові при хронічному панкреатиті, поєднаному з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, $M \pm m$

Показники	Практично здорові особи (n=41)	I група, (n=47)	II група, (n=38)	III група, (n=42)
ФНП- α , пг/мл	2,86 $\pm$ 0,14	4,49 $\pm$ 0,17*	6,44 $\pm$ 0,19*/**	8,47 $\pm$ 0,36*/**/**
СРБ, мг/мл	6,0 $\pm$ 0,21	7,77 $\pm$ 0,48*	20,0 $\pm$ 1,0*/**	42,7 $\pm$ 1,2*/**/**

Примітки: * - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками у практично здорових осіб; ** - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками у хворих I-ї групи; *** - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками у хворих II-ї групи.

Щодо показників СРБ, то аналіз результатів засвідчив вірогідне підвищення його вмісту у хворих III-ї групи порівняно з показниками у пацієнтів I-ї, II-ї груп та ПЗО. Найвищий рівень СРБ виявлено за наявності поєданого перебігу ХП із ожирінням та ЦД типу 2, що у 5,5 раза ($p < 0,05$) більше, ніж у хворих на ізольований ХП. Системне низькоінтенсивне запалення, особливо за умов атерогенної дисліпідемії та гіперінсулінемії, підтверджується сильним кореляційним зв'язком між показниками СРБ та ІРІ у пацієнтів II-ї групи ($r = 0,94$, $p < 0,05$) (рис.6.2).

Отже, аналіз результатів засвідчив патогенетичний зв'язок ФНП- α , СРБ, оксидативного стресу у прогресуванні хронічного системного запалення, особливо в групі хворих із ХП, поєднаним з ожирінням та ЦД типу 2, що є свідченням обтяження перебігу захворювань у даної групи пацієнтів, що ускладнює прогноз відносно перебігу захворювань та життя.

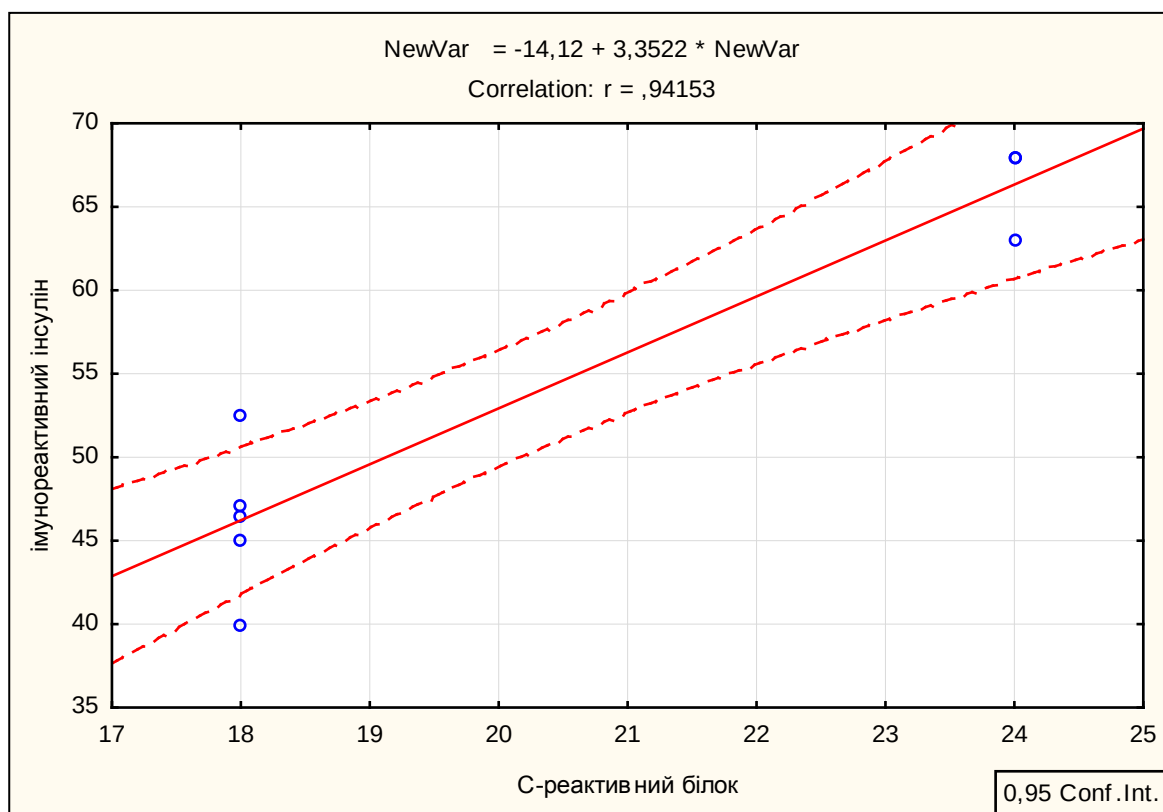


Рис. 6.2. Кореляційні взаємозв'язки між С-реактивним білком та імунореактивним інсуліном у пацієнтів II-ї групи.

6.3. Показники лептину, адипонектину та резистину у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

Визначення рівнів лептину, адипонектину та резистину за поєданого перебігу ХП із ожирінням та ЦД типу 2 представляє клінічний інтерес, оскільки може вказувати на стан компенсації не тільки енергетичного, ліпідного обмінів, але й інтенсивності хронічного системного запалення.

Під час дослідження активності адипоцитокінів в групах хворих, які знаходилися під спостереженням, були отримані наступні результати (табл. 6.3).

Аналізуючи результати, отримані при визначенні лептину, встановлено достовірне збільшення показників у 3,9 рази ($p < 0,05$) у хворих I-ї групи порівняно з такими у ПЗО. Тобто такі показники можуть засвідчувати участь лептину у регулюванні системного хронічного запалення.

Таблиця 6.3

**Вміст лептину, адипонектину та резистину у сироватці крові при
хронічному панкреатиті, поєднаному з ожирінням та цукровим діабетом
типу 2, $M \pm m$**

Показники	Практично здорові особи (n=41)	I група, (n=47)	II група, (n=38)	III група, (n=42)
Лептин, нг/мл	3,9±0,91	15,24±1,74 *	23,75±0,76 */**	48,39±5,17 */**/**
Адипонектин, нг/мл	14,26±1,46	8,1±0,22 *	6,45±0,16 */**	4,5±0,31 */**/**
Резистин, нг/мл	4,14±0,52	7,61±0,3 *	10,79±0,27 */**	16,66±1,74 */**/**

Примітки: * - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками у практично здорових осіб; ** - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками у хворих I-ї групи; ***- вірогідність відмінності ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками у хворих II-ї групи.

У II-й групі хворих показники лептину значно збільшилися порівняно з ПЗО у 6,1 рази ($p < 0,05$), так і порівняно з I-ю групою у 1,6 рази ($p < 0,05$). У III-й групі показники лептину були вірогідно найвищими у 12,4 рази ($p < 0,05$), у 3,2 рази, ($p < 0,05$) та у 2,04 рази, ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО, хворими I-ї та II-ї груп відповідно. Отримані дані можна пояснити тим, що крім участі у процесах перебігу системного хронічного запалення, лептин бере участь у порушенні ліпідного обміну, розвитку та прогресуванні ІР.

Щодо показників резистину, то рівень даного показника вірогідно підвищувався у пацієнтів I-ї групи у 1,8 рази ($p < 0,05$), II-ї групи – у 2,6 рази ($p < 0,05$), III-ї групи – у 4,02 рази ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО. Максимальним виявився рівень резистину у III-й групі хворих і склав $16,66 \pm 1,74$ нг/мл, що у 2,2 рази ($p < 0,05$) більше, ніж у I-й групі та у 1,5 рази ($p < 0,05$) більше, ніж у II-й групі хворих. Згідно з отриманими даними, резистин є зв'язуючою ланкою між ожирінням, запаленням та атеросклерозом, що підтверджується встановленими

кореляційними зв'язками між показниками резистину з ТГ ($r = 0,58$, $p < 0,05$) (рис.6.3) та Г-SH ($r = -0,77$, $p < 0,05$).

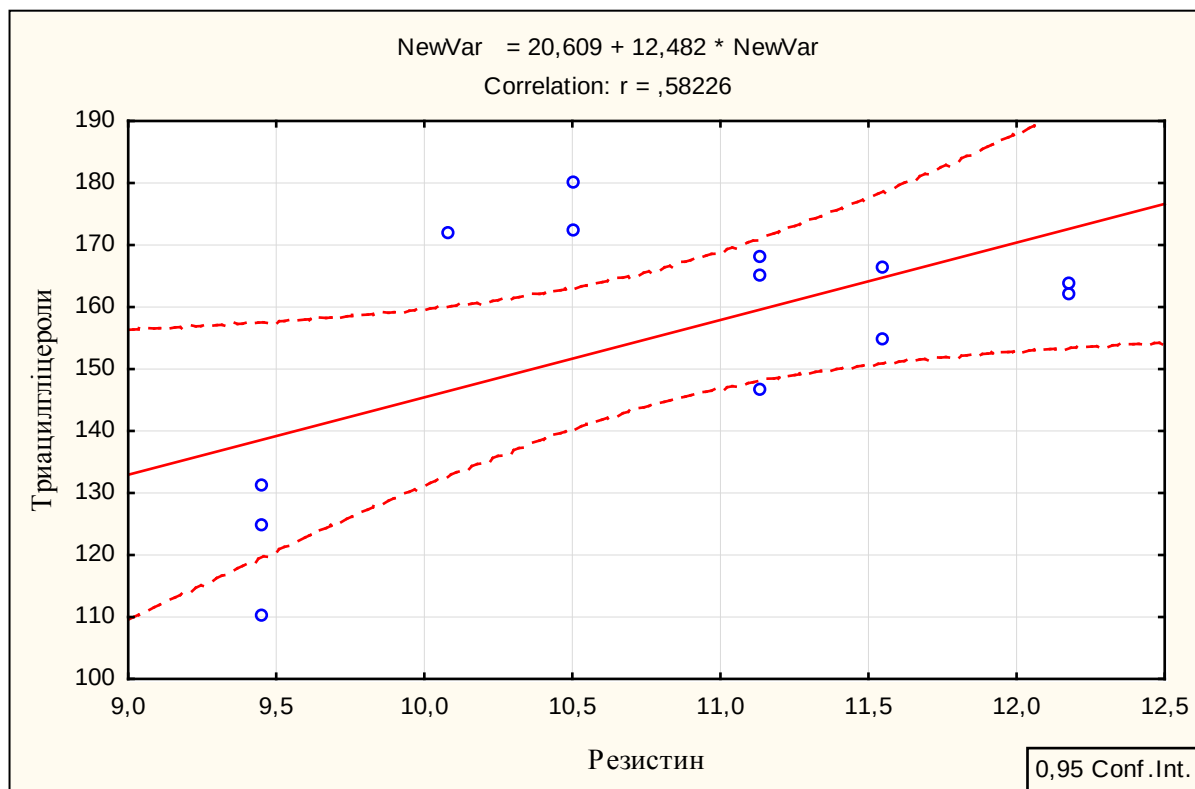


Рис. 6.3. Кореляційні взаємозв'язки між показниками триацилгліцеролів та резистином.

У проведеному нами дослідженні було встановлено значне зниження показників адипонектину. Так, у I-й групі показники знизилися у 1,8 рази, ($p < 0,05$), в II-й – у 2, 2 рази ($p < 0,05$), в III-й – у 3,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з показниками ПЗО. Зниження адипонектину було істотнішим у пацієнтів із поєднаним перебігом ХП з ожирінням та ЦД типу 2. Регуляторна роль цього гормону жирової тканини у вуглеводному обміні та підтримці запалення підтверджується встановленими високими кореляційними зв'язками між показниками адипонектину з ІРІ ($r = -0,8$, $p < 0,05$) та СРБ ($r = -0,85$, $p < 0,05$) у пацієнтів II-ї групи.

Резюме. Отже, активація ПОЛ і ОМБ більш виражена у хворих за

поєднаного перебігу ХП, ожиріння та ЦД типу 2 і може свідчити про оксидативний стрес, внаслідок персистування системного запального процесу. Підвищення рівня альдегідо - і кетоніохідних нейтрального характеру також підтверджує порушення рівноваги між процесами, які регулюють синтез і оксидацію протеїнів з одного боку, та зменшення активності протеаз, що селективно розщеплюють окисдовані форми – з другого.

Функціонування глутатіонзалежних ферментів як «стрес-лімітуючої» системи, спрямоване на пригнічення пероксидних процесів і може вважатися як процесом захисту, адаптації, так і компенсації. У хворих при ХП пригнічення глутатіонової ланки протиоксидантного захисту є більш значним за поєднаного перебігу захворювань, що може визначати інтенсивність пероксидних процесів, гіпоксію, активність хронічної запальної реакції та сприяти прогресуванню перебігу захворювань, викликаючи значні порушення у цитокіновій ланці імунної відповіді, підвищуючи їхню активність, підтримуючи низькоінтенсивну системну хронічну запальну реакцію, незважаючи на постійне лікування ЦД типу 2 та проведення профілактичних заходів щодо загострення ХП.

Встановлено, що у хворих на ХП за поєднаного перебігу з ЦД типу 2 та ожиріння зростання вмісту ФНП- α , СРБ, лептину, резистину та низький рівень адипонектину призводить до недостатності компенсаторних можливостей імунної та ендокринної систем на тлі низькоінтенсивної системної хронічної запальної реакції, яка може носити виснажливий характер, впливаючи на якість життя та прогноз.

Матеріали, які наведені у розділі 6 відображені у наступних публікаціях автора:

1. Федів О. І., Ферфецька К.В. Хронічний панкреатит і адипокіни: патогенетичні зв'язки, вплив на запалення та інсулінорезистентність. Сучасна гастроентерологія. 2017. № 1(93). С. 43 – 47.

2. Ferfetska K. V. Role of tumor Necrosis alpha and C- reactive protein in carbohydrate metabolism in chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes. The Unity of science. 2016. Vol.2. P. 131 – 135.
3. Fediv O. I., Ferfetska K. V. Adiponectin and leptin Indices in Patients with chronic pancreatitis. Herald of Pancreatic Club. 2015. Vol. 1(26). P. 26 – 28.
4. Ферфецька К. В. Особливості пероксидного окиснення ліпідів та стан глутатіонової ланки антиоксидантного захисту у хворих на хронічний панкреатит із супутнім метаболічним синдромом. Міжнародний ендокринологічний журнал. Тези конференції «Актуальні питання клінічної ендокринології, імунології та алергології» (24-25 жовтня 2013 року, м. Чернівці). 2013. №6 (54). С.135.
5. Ферфецька К. В. Методи дослідження метаболічного синдрому. Матеріали 94-ї підсумкової наукової конференції професорсько – викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету 18,20,25 лютого 2013 року. м. Чернівці. 2013. С. 99 – 100.
6. Коваль Р. О., Ферфецька К.В. Особливості адипокінового профілю у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». Чернівці, 2017. С.71.
7. Ферфецька К. В., Федів О.І. Роль адипоцитокінів у патогенезі хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Матеріали 98-ї підсумкової наукової конференції професорсько – викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету 13,15,20 лютого 2017 року. м. Чернівці, 2017. С. 113.

РОЗДІЛ 7

**КЛІНІЧНЕ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ
КОМБІНАЦІЇ СИМВАСТАТИНУ З ЕЗЕТИМІБОМ У ХВОРИХ НА
ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 З УРАХУВАННЯМ INS/DEL ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА
АПОЛІПОПРОТЕЇНУ-В**

Оскільки корекція дисліпідемії при ЦД типу 2 статинами не завжди є задовільною, а подвоєння добової дози знижує ХС ЛПНЩ лише на 6 %, було запропоновано додатково блокувати абсорбцію екзогенного холестерину у кишечнику езетимібом [164]. Запропоновано комбінацію симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг. Передбачається, що комбінація цих препаратів дає змогу досягти сумарного ефекту у зниженні ХС ЛПНЩ до 50 %, допомагає зменшити «навантаження на печінку», знижує величину індексів атерогенності (ЗХС /ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ), що сприяє підвищенню комплаєнсу до тривалого лікування, особливо за ЦД типу 2. Тому одним із завдань нашого дослідження було вивчити вплив комбінації зазначених препаратів на клінічний перебіг, на зміни показників ліпідограми, вуглеводного обміну, СРБ, пероксидації ліпідів та стану протиоксидантного захисту у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2.

Прояви больового синдрому при ХП, поєднаному з ЦД типу 2 та ожирінням під впливом проведеного лікування наведено в табл.7.1.

Таблиця 7.1

**Прояви больового синдрому у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний
з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 під впливом проведеного
лікування**

Показник больового синдрому		ІІІ А група (n=20)		ІІІ Б група (n=20)	
		п	%	п	%

Продовження таблиці 7.1

за типом «повного поясу»	До лікування	4	20*	5	25*
	Через 8 тижнів	0	0	1	5
за типом «лівого напівпоясу»	До лікування	14	70*	12	60*
	Через 8 тижнів	1	5	1	5
за типом «правого поясу»	До лікування	2	10*	3	15*
	Через 8 тижнів	0	0	0	0
болючість в зоні Шоффара	До лікування	11	55*	10	50*
	Через 8 тижнів	0	0	1	5
болючість в зоні Губергріца-Скульського	До лікування	9	45*	8	40*
	Через 8 тижнів	0	0	0	0
болючість в точці Дежардена	До лікування	6	30*	7	35*
	Через 8 тижнів	0	0	0	0
болючість в точці Мейо-Робсона	До лікування	8	40*	9	45*
	Через 8 тижнів	0	0	0	0

Примітка: n – абсолютна кількість хворих, % - відносна кількість хворих у досліджуваних групах.

Після проведеного лікування із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з інгібітором абсорбції холестерину, нами відмічено повне зникнення больових симптомів у 95 % хворих ІІА групи та у 85 % осіб ІІ Б групи ($p < 0,05$).

Динаміка проявів диспепсичного синдрому у хворих ХП у поєднанні з ІЦД типу 2 та ожирінням під впливом проведеного лікування наведено в табл. 7.2.

Таблиця 7.2

Динаміка проявів диспепсичного синдрому у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 під впливом проведеного лікування

Ознака диспепсичного синдрому		ІІА група (n=20)		ІІ Б (n=20)	
		п	%	п	%
Нудота	До лікування	16	80*	17	85*
	Через 8 тижнів	0	0*	0	0*
Блювання	До лікування	1	5*	2	10*
	Через 8 тижнів	0	0	0	0
Зниження апетиту	До лікування	13	65*	14	70*
	Через 8 тижнів	1	5*	2	10*
Відрижка	До лікування	9	45*	7	35*
	Через 8 тижнів	1	5	2	10*
Метеоризм	До лікування	18	90*	16	80*
	Через 8 тижнів	0	0	1	5*
Бурчання в животі	До лікування	12	60*	11	55*
	Через 8 тижнів	0	0	0	0
Почастішання стільця	До лікування	7	35*	6	30*
	Через 8 тижнів	0	0	0	0

Примітка: п – абсолютна кількість хворих, % - відносна кількість хворих у досліджуваних групах.

Зменшення частоти диспепсичних проявів (табл. 7.2) проявлялося зникненням блювання на 2-3-й дні, нудоти на 5-6-й дні після початку терапії у пацієнтів обох груп. Водночас, відрижка та метеоризм спостерігалася і після закінчення курсу лікування у 1 (5%) хворих ІІ А групи та у 2 (10%) хворих ІІ Б групи. Покращення апетиту відмічалось у 19 (95%) хворих ІІ А групи та у 18 (90%) пацієнтів ІІ Б групи.

Динаміка основних проявів зовнішньосекреторної недостатності, що спостерігалися при ХП, поєднаному з ЦД типу 2 та ожирінням під впливом проведеного лікування наведена в табл.7.3.

Таблиця 7.3

Динаміка основних проявів зовнішньосекреторної недостатності, що спостерігалися у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 під впливом проведеного лікування

Ознака зовнішньосекреторної недостатності		ІІА група (n=20)		ІІ Б група (n=20)	
		п	%	п	%
Панкреатичні проноси	До лікування	6	30*	5	25*
	Через 8 тижнів	0	0	0	0
Кашкоподібні випорожнення з жирним блиском	До лікування	10	50*	9	45*
	Через 8 тижнів	0	0	1	5
Зниження маси тіла	До лікування	1	5*	2	10*
	Через 8 тижнів	0	0*	1	5*
Прояви гіповітамінозу	До лікування	11	55*	12	60*
	Через 8 тижнів	1	5*	2	10*

Примітка: п – абсолютна кількість хворих, % - відносна кількість хворих у досліджуваних групах.

Основні клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності зникли до закінчення курсу лікування, окрім проявів гіповітамінозу у 1 (5%) пацієнтів ІІ А групи, у 2 (10%) пацієнтів ІІ Б групи та кашкоподібні випорожнення з жирним блиском і зниження маси тіла у 1 (5%) обстеженого ІІ Б групи.

Динаміка вираженості зовнішньосекреторної недостатності за даними еластазного тесту, що спостерігалися при ХП, поєднаному з ЦД типу 2 та ожирінням під впливом проведеного лікування наведена в табл.7. 4.

Таблиця 7.4

Динаміка вираженості зовнішньосекреторної недостатності за даними еластазного тесту, що спостерігалися у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 під впливом проведеного лікування, $M \pm m$

Рівень фекальної еластази-1, мкг/г	ІІІ А група (n=20)	ІІІ Б група (n=20)
До лікування	146,75 $\pm$ 5,84	145,1 $\pm$ 2,8*
Через 8 тижнів	164,8 $\pm$ 6,16**	156,1 $\pm$ 2,78 */**

Примітки: * - вірогідність різниці показників між групами, ** - вірогідність різниці показників до і після лікування.

Суттєвого зростання рівня фекальної еластази-1 у обстежених пацієнтів не виявлено. У хворих ІІІ А групи даний показник збільшився на 10,9% ($p < 0,05$), у хворих ІІІ Б групи – на 7 % ($p < 0,05$).

Динаміка показників ліпідного спектру крові у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 під впливом проведеного лікування, наведено в табл. 7. 5 та зображено на рис. 7.1 та 7.2.

Показники ліпідограми при включенні до курсового лікування комбінації симвастатин + езетиміб істотно поліпшились порівняно з групою хворих, де лікування проводили із застосуванням аторвастатину. Рівень ЗХС зменшився у зв'язку з лікуванням на 48 % ($p < 0,05$), порівняно з 18 % ($p < 0,05$) при застосуванні аторвастатину, ХС ЛПНЩ- на 37 % ($p < 0,05$) та 20 % ($p < 0,05$), ТГ – на 26 % і 18 % відповідно ($p < 0,05$). Показник ХС ЛПВЩ збільшився на 34% у хворих ІІІ А групи ($p < 0,05$) та на 22% ($p < 0,05$) у пацієнтів ІІІ Б групи. Індекс атерогенності зменшився аж на 81 % ($p < 0,05$) у хворих ІІІ А групи і лише на

41% ($p < 0,05$) у пацієнтів III Б групи. Отримані результати відповідають таким, про що вказував С. М. Ballantyne [176].

Таблиця 7. 5

Динаміка показників ліпідного спектру крові у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 під впливом проведеного лікування, $M \pm m$

Показник		III А група (n=20)	III Б група (n=20)
ЗХС, ммоль/л	До лікування	6,55±0,24*	5,85±0,3
	Через 8 тижнів	3,87±0,47**	4,8±0,26**
ТГ, ммоль/л	До лікування	3,22±0,38*	3,03±0,47
	Через 8 тижнів	2,37±0,25**	2,48±0,47**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	До лікування	0,87±0,19*	0,78±0,09
	Через 8 тижнів	1,31±0,15**	0,99±0,1**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	До лікування	4,54±0,16*	3,34±0,24
	Через 8 тижнів	1,67±0,36**	2,68±0,23**
Індекс атерогенності, абс.од.	До лікування	10,4±4,22*	7,12±1,03
	Через 8 тижнів	2,01±0,32**	4,22±0,67**

Примітка: *- вірогідність різниці показників між групами, ** - вірогідність різниці показників до та після лікування.

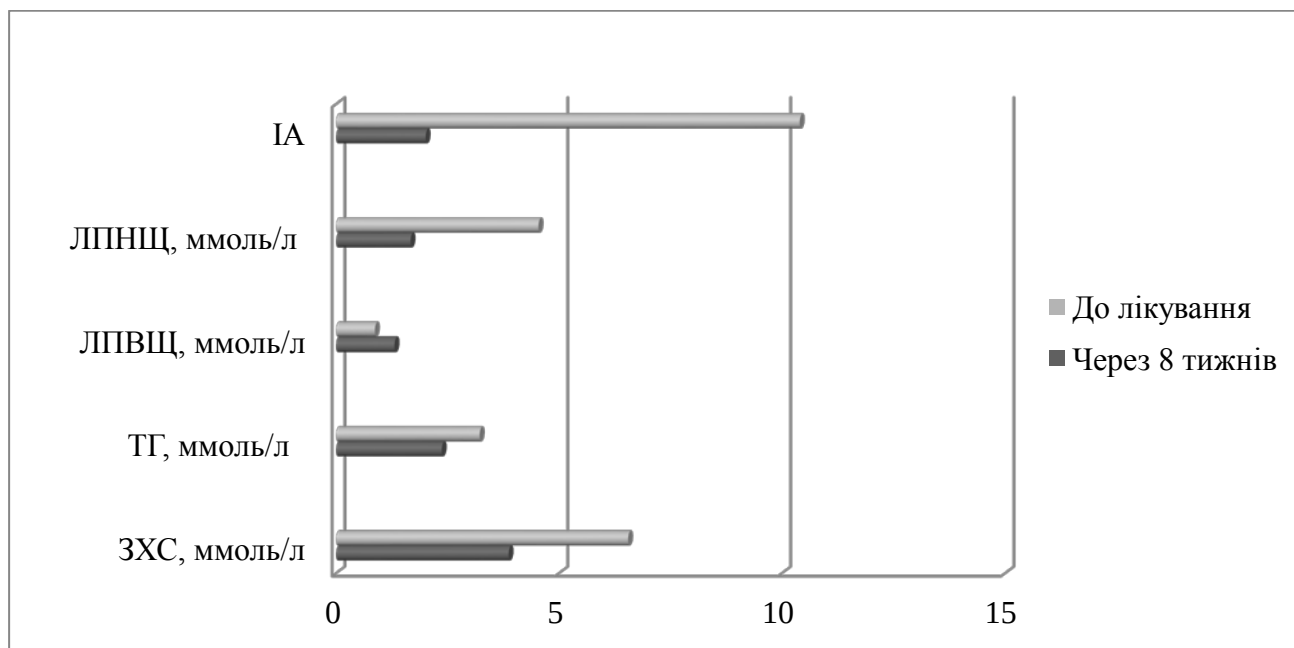


Рис. 7.1. Зміни показників ліпідного спектру крові у хворих III А групи під впливом проведеного лікування

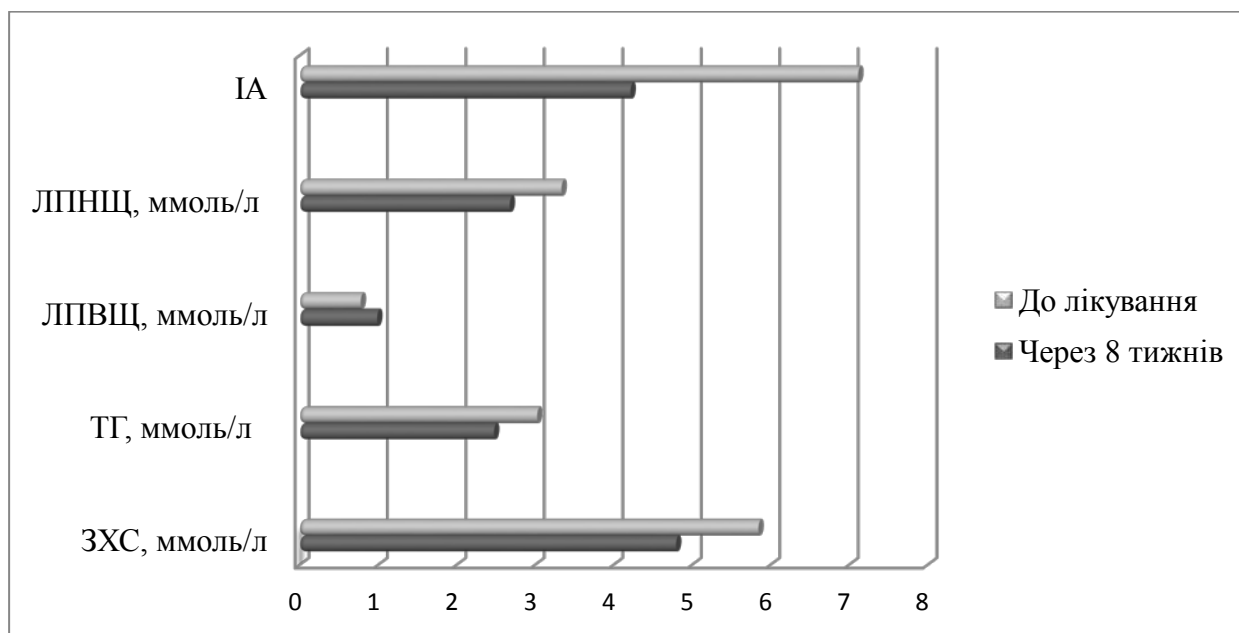


Рис. 7.2. Зміни показників ліпідного спектру крові у хворих III Б групи під впливом проведеного лікування.

Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 під впливом проведеного лікування, наведено в табл. 7. 6

Таблиця 7.6

Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 під впливом проведеного лікування, $M \pm m$

Показник		III А група (n=20)	III Б група (n=20)
Глюкоза, ммоль/л	До лікування	10,79±0,59	12,57±0,64*
	Через 8 тижнів	8,02±0,28**	8,42±0,48**
Імунореактивний інсулін, мкМО/мл	До лікування	28,63±0,81	34,58±2,04*
	Через 8 тижнів	12,8±1,37**	20,43±1,87*/**
Індекс НОМА-ІR	До лікування	13,76±0,93	19,74±1,93*
	Через 8 тижнів	4,48±0,47**	7,32±0,74*/**

Примітка: *- вірогідність різниці показників між групами, ** - вірогідність різниці показників до та після лікування.

Оцінюючи показники вуглеводного обміну у динаміці проведеного лікування, було виявлено, що рівень глюкози зменшився у 1,35 рази ($p<0,05$) у пацієнтів III А групи та 1,49 рази ($p<0,05$) у пацієнтів III Б групи, ІРІ – у 2,24 ($p<0,05$) і 1,69 рази ($p<0,05$) відповідно, індексу НОМА-ІР – у 3,07 ($p<0,05$) та 2,7 рази ($p<0,05$) відповідно.

Динаміка рівня СРБ у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 під впливом проведеного лікування, наведено в табл.7. 7.

Таблиця 7.7

Динаміка рівня С-реактивного білка у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 під впливом проведеного лікування, $M\pm m$

Рівень СРБ, мг/мл	III А група (n=20)	III Б група (n=20)
До лікування	29,1 $\pm$ 2,36	24,0 $\pm$ 3,2 *
Через 8 тижнів	10,8 $\pm$ 1,28 **	11,4 $\pm$ 1,5 */**

Примітка: * - вірогідність різниці показників між групами, ** - вірогідність різниці показників до та після лікування.

Рівень СРБ знизився під впливом проведеної терапії у пацієнтів обох груп, у хворих III А – на 62,9 %($p<0,05$), у обстежених III Б групи – на 52,5 % ($p<0,05$).

Динаміку показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 під впливом проведеного лікування, наведено в табл.7.8.

МДА в еритроцитах зменшився у хворих III А групи у 1,47 рази ($p<0,05$), а у хворих III Б групи – у 1,25 рази ($p<0,05$). Рівень ГЛ-SH збільшився у 1,42 рази ($p<0,05$) у обстежених III А групи та в 1,4 рази ($p<0,05$) в обстежених III Б групи. У хворих III А групи показники ГЛ-Rx та ГЛ-ST знизилися у 1,53 рази ($p<0,05$) та 1,35 рази ($p<0,05$), у обстежених III Б групи – в 1,35 рази ($p<0,05$) і в 1,32 рази ($p<0,05$) відповідно.

Таблиця 7.8

Зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 під впливом проведеного лікування, $M \pm m$

Показники		III А група (n=20)	III Б група (n=20)
МДА в еритроцитах, мкмоль/л	До лікування	12,38±0,48	10,58±0,31*
	Через 8 тижнів	8,5±0,24**	8,44±0,25**
МДА в плазмі, мкмоль/л	До лікування	4,8±0,22	4,37±0,23
	Через 8 тижнів	2,94±0,19**	2,79±0,16**
ГЛ-SH, ммоль/л	До лікування	0,53±0,02	0,55±0,02*
	Через 8 тижнів	0,75±0,02**	0,77±0,02**
ГЛ-Px, нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв	До лікування	276,81±11,32	308,97±8,32*
	Через 8 тижнів	181,02±11,05**	228,77±3,83*/*
ГЛ-ST, нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв	До лікування	164,04±5,7	157,18±4,93
	Через 8 тижнів	121,8±6,0**	119,09±5,8**

Примітка: * - вірогідність різниці показників між групами, ** - вірогідність різниці показників до та після лікування.

Вміст ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та ІА після лікування вірогідно зменшився у всіх групах хворих ($p < 0,05$), незалежно від генотипу гена *Apo – B* (у носіїв *Del*-алеля ефективніше знизився рівень ЗХС - у 1,7 рази ($p > 0,05$), тоді як у носіїв *I* – алеля – ТГ – у 1,5 рази ($p > 0,05$), ХС ЛПНЩ – у 2,9 рази ($p > 0,05$) та ІА – у 5,1 рази ($p > 0,05$). Рівень ХС ЛПВЩ підвищився у 1,6 раза в обох групах і не залежав від алельного стану гена *Apo – B* (табл.7.9).

Таблиця 7.9

Динаміка показників ліпідного спектру крові у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 під впливом проведеного лікування залежно від алельного стану гена

Apo – B, M±m

Показник		Генотипи гена <i>Apo – B</i>	
		InsIns, n=9	InsDel, DelDel, n=11
ЗХС, ммоль/л	До лікування	6,37±0,23	6,39±0,2
	Через 8 тижнів	4,24±0,23*	3,79±0,2
ТГ, ммоль/л	До лікування	3,6±0,22	3,08±0,27
	Через 8 тижнів	2,39±0,19*	2,16±0,23
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	До лікування	0,85±0,1	0,92±0,05
	Через 8 тижнів	1,34±0,07*	1,53±0,26
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	До лікування	4,17±0,34	4,4±0,19
	Через 8 тижнів	1,44±0,2*	1,79±0,12
Індекс атерогенності, абс.од.	До лікування	10,94±2,56	9,76±1,27
	Через 8 тижнів	2,16±0,32*	2,27±0,23

Примітка: *- вірогідність показника до та після лікування.

Високе медико-соціальне значення ХП, так і ожиріння і ЦД типу 2, визначається значним внеском у патологію людей соціально активного віку, великими витратами на діагностику і лікування, зниженням якості життя (ЯЖ) і працездатності. Саме тому вивчення цієї проблеми є актуальним.

Оцінка ЯЖ здійснювалася за допомогою загального опитувальника SF – 36 [20]. Опитувальник складається з 36 питань, об'єднаних у 8 наступних шкал: фізична активність (ФА), роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ), інтенсивність болю (ІБ), загальний стан здоров'я (ЗСЗ), життєва активність (ЖА), соціальна активність (СА), роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕ), психічне здоров'я (ПЗ). Максимальне значення для всіх шкал, при повній відсутності обмежень чи порушень здоров'я, дорівнювало 100. Для оцінки вираженості гастроентерологічної

симптоматики і ЯЖ використовували спеціалізований опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), який складається з 15 запитань, що формують 6 шкал (больовий, рефлюкс-синдром, діарейний, диспепсичний синдроми, синдрому закрепів, шкала сумарної оцінки).

При оцінці ЯЖ хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 виявлено зниження показників фізичного та психічного здоров'я. У результаті проведеного дослідження відмічено позитивний вплив лікування на динаміку клінічного стану (табл.7.10). Так, ФА зросла у хворих III А групи у на 9,7 % ($p<0,05$), у хворих III Б групи – на 6,4% ($p<0,05$), РФ – на 21,1 % ($p<0,05$) у хворих III А групи та 16,9 % ($p<0,05$) хворих III Б групи. Показник ІБ у обстежених III А групи зріс на 17,9 % ($p<0,05$), у обстежених III Б групи – на 12 % ($p<0,05$), ЗСЗ – на 21,7 % ($p<0,05$) та 15,2 % ($p<0,05$) відповідно.

Покращення в психологічній сфері відбувалося за рахунок показників життєвої та соціальної активності. Показник ЖА в III А групі зріс на 9,1 % ($p<0,05$), в III Б – на 5 %, показник СА збільшився на 19,1 % ($p<0,05$) та 15,4 % ($p<0,05$) відповідно. При оцінці показників РЕ та ПЗ також спостерігалася тенденція до покращання в обох групах – у хворих III А групи на 31 % ($p<0,05$) та на 13,4 % ($p<0,05$), у хворих III Б групи - на 10 % ($p<0,05$) та на 8,8 % ($p<0,05$) відповідно.

Результати показників ЯЖ за опитувальником GSRS після проведеного лікування, наведені в табл. 7.11. На початку лікування звертають на себе увагу високі показники за такими шкалами симптомів, як диспепсичний синдром ($6,5\pm0,7$ б. у хворих III А групи та $5,8\pm0,6$ б. у хворих III Б групи ($p<0,05$)), синдром абдомінального болю ($6,1\pm0,54$ б. у обстежених III А групи та $4,9\pm0,56$ б. у обстежених III Б групи ($p<0,05$)) і високий бал сумарної оцінки за всіма шкалами ($22,6\pm2,54$ б. у обстежених III А групи, $19,54\pm1,71$ б. у обстежених III Б групи). Показник діарейного синдрому склав до лікування $3,4\pm0,5$ б. у хворих III А групи та $3,24\pm0,4$ б. у хворих III Б групи, показник синдрому закрепів - $3,5\pm0,4$ б. у III А групі та $3,3\pm0,31$ б. в III Б групі, показник рефлюкс – синдрому - $3,1\pm0,4$ б., $2,7\pm0,2$ б. ($p<0,05$) відповідно.

Таблиця 7.10

Показники якості життя за опитувальником SF – 36 в балах у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, $M \pm m$

Показник		III А група (n=20)	III Б група (n=20)
ФА	До лікування	59,4±1,8	61,2±2,1
	Через 8 тижнів	65,8±2,3**	65,4±2,0 **
РФ	До лікування	41,2±3,3	39,4±2,6
	Через 8 тижнів	52,2±2,5**	47,4±3,1 **
ІБ	До лікування	48,5±2,4	50,4±2,3
	Через 8 тижнів	63,1±2,8**	57,3±1,6 */**
ЗСЗ	До лікування	49,1±3,4	48,6±2,5
	Через 8 тижнів	62,7±2,6**	57,3±2,5 */**
ЖА	До лікування	45,7±1,4	43,9±1,5
	Через 8 тижнів	50,3±2,4**	46,2±2,3 **
СА	До лікування	49,5±2,1	46,3±2,4
	Через 8 тижнів	61,2±2,6**	54,7±2,3 */**
РЕ	До лікування	37,2±3,0	39,4±2,8
	Через 8 тижнів	53,8±1,8**	43,7±2,1 */**
ПЗ	До лікування	50,5±2,8	48,9±2,5
	Через 8 тижнів	58,3±2,0**	53,6±1,4 */**

Примітки: *- вірогідність різниці показників між групами, ** - вірогідність різниці показників до та після лікування.

Через 8 тижнів після початку терапії встановлено значне поліпшення показників ЯЖ за всіма шкалами симптомів: показник диспепсичного синдрому зменшився у 2,24 раза у III А групі порівняно з 1,7 раза у III Б групі ($p < 0,05$), показник абдомінального болю зменшився у 2,44 раза у хворих III А групи та у 1,53 раза у хворих III Б групи ($p < 0,05$). Показники діарейного синдрому, синдрому закрепів, рефлюкс – синдрому достовірно знизилися у 1,6 раза , 1,46 раза, 2,21 раза у обстежених III А групи та у 1,3 раза ($p < 0,05$), 1,27 раза, 2,25 рази ($p < 0,05$) у обстежених III Б групи відповідно. Шкала сумарного виміру зменшилася у хворих III А групи у 2,2 раза та у 1,35 раза у хворих III Б групи ($p < 0,05$).

Таблиця 7.11

Показники якості життя за даними опитувальника GSRS у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу

2 у динаміці лікування, $M \pm m$

Шкала симптомів		III А група (n=20)	III Б група (n=20)
Діарейний синдром	До лікування	3,4±0,5	3,24±0,4
	Через 8 тижнів	2,0±0,31**	2,8±0,27*/ **
Диспепсичний синдром	До лікування	6,5±0,7	5,4±0,3*
	Через 8 тижнів	2,4±0,5**	3,9±0,43*/**
Синдром закріпів	До лікування	3,5±0,4	3,3±0,31
	Через 8 тижнів	2,4±0,34**	2,6±0,4**
Синдром абдомінального болю	До лікування	6,1±0,54	4,9±0,5*
	Через 8 тижнів	2,5±0,4**	3,3±0,2 */**
Рефлюкс - синдром	До лікування	3,1±0,4	2,7±0,2 *
	Через 8 тижнів	1,2±0,2**	1,9±0,3 */**
Шкала сумарного виміру	До лікування	22,6±2,54	19,54±1,71
	Через 8 тижнів	10,5±1,75**	14,5±1,6 */**

Примітка: *- вірогідність різниці показників між групами, ** - вірогідність різниці показників до та після лікування.

Резюме. Підсумовуючи отримані результати, можна констатувати, що застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у комплексному лікуванні хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 зменшує прояви диспепсичного, больового синдромів та проявів зовнішньосекреторної недостатності. Спостерігалася позитивна динаміка основних проявів зовнішньосекреторної недостатності, у вигляді панкреатичних проносів, виділення кашоподібного з жирним блиском калу та вираженості зовнішньосекреторної недостатності за даними еластазного тесту у пацієнтів, які приймали фіксовану комбінацію симвастатину із езетимібом, порівняно з хворими, яким було призначено аторвастатин у комплексному лікуванні хворих.

Нами відмічений регрес проявів диспепсичного синдрому, що проявився достовірним зменшенням кількості осіб із нудотою (100%), метеоризмом (100%), відрижкою (95%), зниженням апетиту (95%), внормуванням частоти стільця (100%) у динаміці лікування із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом, у порівнянні із аторвастатином у комплексному лікуванні хворих.

Оцінюючи динаміку показників ліпідного обміну після двохмісячного курсу лікування із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом, нами встановлено достовірне зниження рівня ЗХС на 48 % ($p < 0,05$), ЛПНЩ – на 37 % ($p < 0,05$), ТГ – на 26 % ($p < 0,05$). Показник ЛПВЩ збільшився на 34% ($p < 0,05$). У хворих III А групи індекс атерогенності зменшився на 81 % ($p < 0,05$), що суттєво для контролю атерогенезу.

Досліджуючи показники вуглеводного обміну, було виявлено, позитивний вплив комплексної терапії із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом на показники ІР – спостерігали вірогідне зниження рівнів глюкози та інсуліну в крові натще (на 25,7 %, $p < 0,05$ та 55,3 %, $p < 0,05$ відповідно), вірогідне зниження індексу НОМА-ІР – на 67,4 % ($p < 0,05$), що пояснюється частковим відновленням чутливості периферичних тканин до інсуліну.

Встановлено зниження СРБ у пацієнтів із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом – на 62,9 % ($p < 0,05$), порівняно із застосуванням аторвастатину – на 52,5 % ($p < 0,05$), що вказує на більш виражений протизапальний ефект комбінації симвастатину з езетимібом у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2.

Встановлено, що застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у комплексній терапії знижувало вміст МДА пл. та МДА ер. та відновлювало можливості системи АОЗ, підвищуючи рівень ГЛ-SH та знижуючи активності ГЛ-ST та ГЛ-Px ефективніше, ніж застосування аторвастатину у комплексній терапії, що підтверджує більш виражений вплив даного лікування на оксидативний стрес у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2.

Встановлено достовірне погіршення ЯЖ за параметрами опитувальників GSRS та SF – 36 у хворих обох груп. Включення фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом до комплексного лікування хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 ефективніше покращує показники ЯЖ, ніж при застосуванні аторвастатину у комплексному лікуванні хворих.

Проаналізувавши ефективність гіполіпідемічної терапії за допомогою симвастатину з езетимібом вірогідної залежності від генотипу гена *Apo – B* виявлено не було.

Матеріали, які наведені у розділі 7 відображені у наступних публікаціях автора:

1. Ferfetska K. V. Evaluation of Efficacy of Using Fixed Combination of Simvastatin with Ezetimibe in Patients Suffering from Chronic Pancreatitis Combined with Obesity and Diabetes Type2. Herald of Pancreatic Club. 2016. Vol. 3(32). P. 68 – 72.
2. Федів О.І., Ферфецька К.В. Патент України на корисну модель Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з цукровим діабетом та ожирінням №111221 Україна, МПК (2016.01)

- A61K 31/00, A61P 1/18 (2006.01). № заявки 2016 03070; заявл. 25.03.2016; опубл. 10.11.2016, Бюл. № 21.
3. Ферфецька К.В., Федів О.І. Раціоналізаторська пропозиція №94/16 від 06.09.2016 р. Спосіб лікування хронічного панкреатиту із супутнім цукровим діабетом типу 2 та ожирінням.
 4. Ферфецька К. В. Вплив фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом на порушення вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». Чернівці, 2017. С.78.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Однією з найбільш суттєвих проблем сучасної клінічної гастроентерології є ХП, що пов'язано з неухильним збільшенням частоти цього захворювання та недостатньою ефективністю лікування, особливо за коморбідності [43]. У хворих на ХП часто зустрічається абдомінальне ожиріння, що сприяє загостренню хронічного запального процесу у ПЗ, обтяжуючи перебіг коморбідних захворювань та погіршуючи результати лікування, що проводиться [43,51,112]. За даними літератури, 312 млн. жителів планети страждають на ожиріння, що, як правило, супроводжується гіперліпідемією, яка окрім розвитку атеросклерозу, сприяє жировій інфільтрації ПЗ, розвитку панкреатиту та ЦД типу 2 [1,39]. Окрім цього, сучасними етіологічними факторами розвитку ХП вважають генетичні мутації, що призводять до ферментопатій, і є причиною хронічного рецидивуючого запалення [274]. Однак, до теперішнього часу майже відсутні роботи, в яких детально вивчалися патогенетичні особливості ХП, поєднаного з ожирінням та ЦД типу 2, з урахуванням поліморфізму генів. Тому вивчення впливу маркерів цитокінового каскаду, запалення, оксидативного стресу на процеси формування ІР, ліпотоксичності, атерогенної дисліпідемії, залежність їх від поліморфізму генів у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 є актуальним і сприятиме підвищенню ефективності лікування таких хворих.

Мета дослідження – удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням і цукровим діабетом типу 2 на підставі вивчення клінічних та патогенетичних особливостей розвитку даного захворювання з урахуванням інсерційно-делеційного (Ins/Del) поліморфізму гена аполіпопротеїну – В.

Для досягнення цієї мети визначили частоту *Ins/De*) поліморфізму гена *Apo-B*, проаналізували клінічні особливості ХП, поєднаного з ожирінням та ЦД типу 2 з урахуванням поліморфізму гена *Apo-B*, оцінили функціональний стан

ПЗ та її сонографічні зміни у хворих із мультиморбідною патологією, вивчили показники вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, ФНП- α , СРБ, лептину, адипонектину, резистину, показники оксидативного стресу та глутатіонової ланки АОЗ, ЯЖ, оцінили ефективність комплексного лікування ХП у хворих із ожирінням та ЦД типу 2 із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину 20 мг та езетимібу 10 мг.

У проведеному дослідженні брали участь 127 пацієнтів, 47 з яких страждали на ізольований ХП (І-а група), 38 – на ХП, поєднаний з ЦД типу 2 (ІІ-а група), 42 хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 (ІІІ-а група). Обстежена 41 практично здорова особа (ПЗО), вік та стать яких суттєво не відрізнялися від характеристик хворих на ХП.

Вік хворих коливався від 23 до 65 років і в середньому становив $51,3 \pm 0,94$ роки. Серед обстежених пацієнтів вірогідно переважали жінки, кількість яких становила 76 осіб (59,8 %), чоловіків відповідно було 51 (40,2 %). Тривалість захворювання від 5 до 18 років. При розподілі хворих за віком були прийняті якісні вікові періоди, рекомендовані комітетом експертів ВООЗ: молодий вік (16-29 років) – 0,79 %, зрілий вік (30-44 роки) – 10,24 %, середній вік (45-59 років) – 53,54 %, похилий вік (60-65 років) – 35,43% [37]. За віком і статтю групи порівняння суттєво не відрізнялися.

Суперечливість результатів у різних популяціях, етнічних групах, расові відмінності вказують на необхідність пошуку нових предикторів розвитку дисліпідемій, атеросклерозу, судинних катастроф, у тому числі і генетичних, тим більше за поєднання ХП із ЦД типу 2 та ожирінням. Оскільки білковим продуктом більшості атерогенних ліпідів є *Apo-B* ліпопротеїн (кишковий – це хіломікрони, *Apo-B-V-48*; печінковий – у т.ч ХС ЛПДНЩ, *Apo-B-100*), то поліморфізм даного гена має неабиякий інтерес для клінічної медицини.

Однією із клінічно значущих мутацій гена *Apo-B* є *Ins/Del* сигнального пептиду, розташованого в 5-кінцевій області даного гена, однак в Україні вивчення *Ins/Del*-поліморфізму гена *Apo-B* за патології внутрішніх органів на момент початку даного дослідження не проводилось. Оскільки *Ins/Del*-

поліморфізм гена *Apo-B* відіграє важливу роль у метаболізмі холестерину і може бути однією з важливих причин генетично зумовленої дисліпідемії, вважали за необхідне провести аналіз даного поліморфізму (rs17240441) у структурі хворих на ХП за коморбідності із ЦД 2 типу та ожирінням.

Делеція функціональної ділянки ДНК гена *Apo-B* (id.: rs17240441) у гомозиготному стані у другій парі хромосом 2p23-24 трапляється серед хворих на ХП, ЦД 2 типу та ожиріння – у 10,20%, серед практично здорових – у 17,07% випадків ($p > 0,05$). За характером алельного розподілу *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* домінує «дикий» *Ins*-алель над *Del*-алелем: у хворих – на 40,82% [ВШ=5,66, 95%ДІ=3,06-10,45, $p < 0,001$], у контролі – на 21,96% [ВШ=2,44, 95%ДІ=1,30-4,57, $p = 0,005$], без вірогідних змін коефіцієнту інбридингу, що загалом не порушує очікуваної популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* і засвідчує однорідність дистрибуції алелей в обстеженій популяції.

InsIns-генотип гена *Apo-B* зустрічається у кожного другого хворого на ХП, ЦД 2 із ожирінням (51,02%), що на 12,0% частіше, ніж у групі контролю ($\chi^2 = 3,95$, $p = 0,047$). Частота розподілу генотипів гена *Apo-B* відповідає такій для європеоїдних популяцій, у т.ч за алельним розподілом ($P_{Ins} = 0,61-0,70$, $p > 0,05$ та $P_{Del} = 0,29-0,34$ проти $P_{Del} = 0,30-0,39$, $p > 0,05$). Аналіз моделей успадкування засвідчив, що ХП у поєднанні з ЦД 2 і ожирінням успадковуються як рецесивна ознака (критерій Айкайке 15,89).

Згідно з отриманими результатами найбільша кількість обстежених хворих мали нормальну масу тіла (47,2 %) пацієнтів (переважно I-а та II-а групи), надмірна маса тіла встановлена у 9,5 %, ожиріння I-го ступеня – у 21,3 %, ожиріння II-го ступеня та ожиріння III-го ступеня відповідно зустрічалось у 11,7 % та 2,4 % осіб (переважно пацієнти III-ї групи). У них за даними обводу талії встановлений абдомінальний тип ожиріння, переважали метаболічні зміни, що погіршувало клінічний перебіг і адаптивні можливості пацієнтів. Дефіцит маси тіла встановлено у 7,9 % хворих.

Перебіг ХП характеризувався наявністю абдомінального больового синдрому у 92,4 % пацієнтів, диспепсичного - у 68,5 %, а зовнішньосекреторної

недостатності ПЗ у 47,2 % хворих. Абдомінальний біль був ниючого, тупого характеру, інколи оперізуючий з іррадіацією в ліве та праве підребер'я, спини, який посилювався в положенні хворого на спині та зменшувався в сидячому положенні при нахилі тулуба вперед. Більша частина хворих пов'язувала появу больового синдрому з порушенням дієти (споживання жирної, смаженої їжі, алкоголю та газованих напоїв, свіжої здоби). Порівняння характеру абдомінального болю показало, що він був інтенсивнішим, частіше приступоподібним у пацієнтів I-ї групи, у той час як у II-й та III-й групах він мав переважно постійний характер.

Диспепсичний синдром характеризувався зниженням або відсутністю апетиту, відрижкою, нудотою, блюванням, що не приносило полегшення. При цьому у пацієнтів III-ї групи переважали симптоми кишкової диспепсії у вигляді метеоризму – 88,1%, нудоти – 78,6 % , бурчання у животі – 64,3 %, зниження апетиту – 59,5% осіб, на що вказують й інші автори [170].

Клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ траплялися частіше у пацієнтів I-ї групи: зниження маси тіла – у 10 (21,3%) хворих, панкреатичні проноси по 2-3 рази на добу – у 25 (53,2 %), кашкоподібні випорожнення з жирним блиском та залишками неперетравленої їжі - у 28 (59,6%). Аналізуючи частоту клінічної симптоматики залежно від поліморфних варіантів гена *Apo-B* в обстежених хворих було встановлено, що у носіїв *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) вірогідно частіше (у 2,4 рази) спостерігалися кашкоподібні випорожнення з жирним блиском і залишками неперетравленої їжі, що є проявом зовнішньосекреторної недостатності ПЗ ($\chi^2=5,76$, $p=0,016$). Це було підтверджено й даними фекальної еластази – 1 ($p<0,001$).

Значно рідше симптоми екзокринної недостатності ПЗ виявляли у пацієнтів III-ї групи: панкреатичні проноси – у 10 (23,8 %), кашкоподібні випорожнення з жирним блиском та залишками неперетравленої їжі - у 20 (47,6%) осіб.

Прояви гіповітамінозу у вигляді анемічного синдрому, «курячої сліпоти», стоншення волосся, ламкості та смугастості нігтів спостерігали у пацієнтів

трьох груп, але у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 дещо частіше (у 18 хворих I-ї групи, 16 – II-ї та 25 пацієнтів III-ї групи).

Отже, синдроми шлункової і кишкової диспепсії та порушення нутритивного статусу були більш вираженими у пацієнтів III-ї групи, що з клінічних позицій можна пояснити супутнім ожирінням та ЦД типу 2, які сприяють наростанню гіпоксії, порушенню м'язової трофіки, розвитку гіпосекреторних явищ, розвитку ангіопатій, атеросклерозу судин черевної порожнини тощо.

У обстежених хворих було виявлено також ряд супутніх захворювань. У пацієнтів I-ї групи ІХС спостерігалася у 28 (59,6%), ГХ – у 26 (55,3%), хронічний некаменевий холецистит – у 30 (63,8%), ГЕРХ – у 6 (12,8%) осіб. У хворих II –ї та III-ї груп ІХС спостерігалася у 26 (68,4%) та у 34 (81,0%) осіб відповідно, ГХ – у 12 (31,6%) та 15 (35,7%), хронічний некаменевий холецистит – у 26 (68,4%) та 32 (76,2%), ГЕРХ – у 2 (5,26%) та 3 (7,14%) хворих відповідно. У практично здорових осіб спостерігалися хронічний некаменевий холецистит – у 13 (31,7%), ІХС – у 6 (14,6 %), ГХ – у 4 (9,8 %), ГЕРХ – у 2 (4,9%) пацієнтів.

Поряд із цим оцінка алельного стану гена *Apo-B*, як чинника ризику додаткової супутньої патології, показала високий ризик появи ішемічної хвороби серця (ІХС) незалежно від генотипів гена *Apo-B* [ВШ=11,14, $p<0,001$ і ВШ=30,33, $p<0,001$]. Зокрема, наявність *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) підвищує ризик гіпертонічної хвороби (ГХ) у 3,75 рази [ВШ=5,71, 95% ДІ=1,07-30,63, $p=0,03$], анемічного синдрому – у 4,50 рази [ВШ=5,67, 95% ДІ=1,08-72,45, $p=0,043$], хронічного некалькульозного холециститу – у 2,69 рази [ВШ=7,71, 95% ДІ=2,16-27,50, $p=0,001$]. Отримані результати підкреслюють значимість кардіоваскулярної настороги в осіб із ХП, поєданого з ожирінням та ЦД типу 2.

При поверхневій пальпації на чутливість або болючість у проекції ПЗ вказували 42,5%, а при глибокій пальпації – всі обстежені. Болючість в зоні Шоффара спостерігалася у 51,1% I-ї групи, у 44,7% хворих II-ї групи та 47,6 % III-ї групи. Рідше виявлялася болючість в зоні Губергріца-Скульського: у 25,5%

осіб I-ї групи, у 39,5 % хворих II-ї групи та 40,5 % III-ї групи. Крім того, в обстежених хворих були виявлені додаткові об'єктивні симптоми: болючість в точці Дежардена переважала у пацієнтів I-ї групи – 26 (55,3%) та в точці Мейо-Робсона у хворих III-ї групи – 18 (42,9 %) обстежених. Отримані результати вказують на те, що при поєднанні ХП із ожирінням та ЦД типу 2 запальний процес частіше локалізується у тілі та хвості ПЗ.

Результати УЗД ПЗ показали, що у більшості хворих I-ї, II-ї та III-ї груп (85,1%, 94,7 % та 95,2 % відповідно) спостерігали середній ступінь тяжкості ХП із підвищенням ехогенності залози, нерівністю контурів та зменшенням її в розмірах. Легкий ступінь тяжкості був виявлений у 14,9 % хворих I-ї групи, 5,3% хворих II-ї та 4,8 % III-ї груп. Вважали, що підвищення ехогенності ПЗ вказувало на фіброз та надмірний розвиток паранепанкреатичної клітковини і жирову дистрофію ПЗ у хворих III-ї групи.

Отже, наявність супутнього ожиріння та ЦД типу 2 при ХП змінює клінічну картину, нівелюючи інтенсивність абдомінального болю, змінюючи іррадіацію, характер диспепсичного синдрому та ступінь розвитку зовнішньосекреторної недостатності, підвищуючи ризик появи супутньої патології, особливо за наявності *Del*-алеля гена *Apo-B*, поряд із змінами ультрасонографічних показників, таких як стеатоз ПЗ та печінки.

Враховуючи суттєве значення ІР у патогенезі і клінічній симптоматиці ожиріння, ЦД типу 2, визначали вміст ІРІ, С-пептиду, НвА1С та глюкози в крові обстежених хворих. ІР визначали за допомогою методу НОМА-ІР.

Оцінюючи рівень ІРІ в сироватці крові обстежених хворих було встановлено, що у I-й групі концентрація ІРІ зросла у 2,5 раза ($p<0,05$), у II-й - у 4,95 раза ($p<0,05$), у III-й групі – у 7,66 раза відповідно порівняно з групою ПЗО та у 1,98 раза ($p<0,05$) у II-й групі, у 3,1 раза ($p<0,05$) у III-й порівняно з показниками I-ї групи. Встановлений нами сильний кореляційний зв'язок між ІРІ та МДА в еритроцитах ($r=0,77$, ($p<0,05$)) і ІРІ з СРБ ($r=0,94$, ($p<0,05$)) може свідчити про взаємозв'язок між гіперінсулініемією, ПОЛ та системним запаленням, який визначає формування та перебіг коморбідної патології.

У 10,0% осіб І-ї групи, де клінічно прогресувала симптоматика ХП, спостерігали значне зниження рівня інсуліну порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). Це може бути результатом виснаження функціональної активності інсулярного апарату ПЗ з подальшим формуванням гіпоінсулінемії (що характерно для цукрового діабету панкреатогенного генезу), результатом гіпоксичного впливу (внаслідок прогресування ХП), енергетичного дефіциту і поступової загибелі β -клітин, обтяжуючи перебіг даних захворювань внаслідок наростання зовнішньосекреторної недостатності ПЗ [54].

У хворих II-ї та III-ї груп було виявлено підвищення рівня глюкози крові у 1,34 ($p < 0,05$) і 2,23 рази ($p < 0,05$) порівняно з показниками І-ї групи. Отже, поєднання ХП із ожирінням та ЦД типу 2 потребує ретельного контролю гіперглікемії, яка може підсилюватися завдяки дисліпідемії, зважаючи на недостатню стимуляцію компенсаторної продукції інсуліну. Вплив ожиріння на рівень глікемії підтверджується сильним кореляційним зв'язком між рівнем глюкози та ІМТ ($r = 0,85$, $p < 0,05$).

При аналізі клінічної картини виявилося, що в 5 хворих І-ї групи періодично підвищувалася глюкоза в крові, особливо при погіршенні компенсації перебігу, при загостренні ХП. Це асоціювалося з частішими приступами абдомінального болю, зовнішньосекреторними розладами з боку ПЗ. Отримані дані співпадають із результатами 19 Європейських когорт про те, що найбільш висока гранична концентрація глюкози крові асоційована з ІР і вищою смертністю від серцево-судинних подій, що також можна вважати обтяжувальним фактором і за поліморбідності захворювань, що вивчаються [228].

Індекс НОМА-ІР був вірогідно вищим у всіх групах обстежених хворих порівняно з ПЗО, вказуючи на те, що і в пацієнтів з ізольованим ХП у ряді випадків розвивається ІР, яка є вищою за більших показників ОТ, що підтверджується сильним кореляційним зв'язком між індексом НОМА-ІР та ОТ у жінок ($r = 0,89$, $p < 0,05$).

У нашому дослідженні виявлено, що рівень НbA1C у пацієнтів II-ї і III-ї груп вірогідно вищий, ніж у I-й групі (у 1,3 раза ($p<0,05$) та 1,7 раза ($p<0,05$) відповідно, що може зумовлюватися впливом глікотоксинів, які стимулюють продукцію вільних радикалів та сприяють підсиленню неконтрольованості оксидативного стресу, можливо, завдяки поліморбідності перебігу. Це також може доводити, що ПОЛ, білків, активація індукцибельної NO-синтази в ендотелії судин і печінці, ПЗ, гіпоксія створюють умови для виникнення ІР, тим більше, якщо в процесі приймають участь адипокіни [21,137,139].

Згідно з отриманими даними, вміст С-пептиду у сироватці крові підвищився у I-й групі у 1,58 ($p<0,05$), у II-й – у 3,18 ($p<0,05$), у III-й – у 7,12 рази ($p<0,05$), порівняно з ПЗО, що свідчить про недостатню компенсацію гіперглікемії і позитивно корелює з гіперацилтригліцеролемією, яка має значення для ліпоїдозу ПЗ, атерогенної дисліпідемії (підтверджується сильним кореляційним зв'язком С-пептиду з ТГ ($r=0,73$, $p<0,05$) та ІА у хворих III-ї групи ($r=0,86$, $p<0,05$) і потребує відповідної корекції та контролю у таких хворих.

ІР негативно впливає на ліпідний обмін, а порушення ліпідного спектру крові є основою синдрому ІР [69,231]. Відомо, що ІР спричиняє зниження активності ліпопротеїдліпази, що сприяє гіпертригліцеридемії, зростанню утворення ХС ЛПДНЩ та зниженню ХС ЛПВЩ [66]. З іншого боку, гіперінсулінемія та ІР стимулюють синтез ТГ, що є фактором ризику загострень ХП, знижують синтез фосфоліпідів, через що виникає дефіцит ХС ЛПВЩ і накопичуються атерогенні ХС ЛПНЩ [154].

Дані про вплив ТГ на розвиток атерогенних захворювань суперечливі, однак відомо, що високий рівень ТГ та низький рівень ХС ЛПВЩ достовірно пов'язані з усіма випадками ІХС та коронарної смерті у пацієнтів із ЦД 2 типу [85,100]. Доведено, що при ІР підвищується активність білка, який переносить ефіри ХС від ХС ЛПВЩ до ХС ЛПДНЩ в обмін на ТГ і при цьому не тільки знижується рівень ХС ЛПВЩ, але відбувається їх якісна модифікація [135,139].

При цьому в кровообіг через систему ворітної вени поступає надмірна кількість ВЖК, що ще більше посилює ІР [75,123].

У такій ситуації печінка також відчуває постійне навантаження, яке з прогресуванням поліморбідності значно порушує метаболічні процеси, формуючи стеатоз, стеатогепатит, сприяючи розвиткові дисліпідемії, атерогенних бляшок. Встановлено, що рівень змінених ЛПНЩ суттєво зростає в результаті їхнього глікозилювання, що збільшує ураження судинної стінки [132,165].

Отже, ІР не лише виникає внаслідок порушення обміну ліпідів, але і є його важливою причиною. При цьому важливого значення у прогресуванні ХП мають саме ТГ.

Аналізуючи показники ліпідограми, встановили підвищення рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ у хворих усіх груп порівняно з показниками у ПЗО. Виявлено тенденцію до збільшення показників ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, індексу атерогенності у крові хворих І-ї групи. Рівень ЗХС був вищим у 1,6 раза ($p < 0,05$) у крові хворих III-ї групи порівняно з хворими І-ї та в 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими II-ї групи. Спостерігалось підвищення рівня ТГ у крові пацієнтів III-ї групи у 3,55 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими І-ї групи і в 2,24 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими II-ї групи ($p < 0,05$). Було виявлено зростання ХС ЛПНЩ, ІА у хворих III-ї групи у 1,63 раза ($p < 0,05$), у 2,78 раза ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами І-ї групи та у 1,44 раза ($p < 0,05$), у 2,13 раза ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами II-ї групи. Показники вмісту ХС ЛПНЩ були нижчими у хворих III-ї групи у 1,9 раза ($p < 0,05$) та 1,74 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими І-ї і II-ї груп.

Виявлені зміни підтверджують роль ліпідного дистрес-синдрому як у розвитку ХП, так і в прогресуванні поєднаних захворювань. Зростання рівнів ХС ЛПНЩ, концентрації ІРІ у хворих III-ї групи може вказувати на взаємозалежність цих процесів. Саме в умовах ІР та гіперінсулінемії формується атерогенна дисліпідемія, яка характеризується гіперацилтригліцеролемією, підвищеним вмістом ХС ЛПНЩ, зниженням

концентрації ХС ЛПВЩ. ІР у хворих за поєданого перебігу ХП із ожирінням та ЦД типу 2, можливо, є результатом надлишку синтезу інсуліну β -клітинами ПЗ, що може визначати прогресування у цих хворих атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції, ремоделювання судин серця і міокарду, порушення функції і структури печінки, ПЗ, ускладнюючи та обтяжуючи перебіг і прогноз коморбідної патології, незважаючи на постійний медикаментозний контроль гіперглікемії.

У носіїв *DelDel*-генотипу гена *Apo-B* перебіг ХП за коморбідності із ЦД типу 2 та ожирінням супроводжується підвищенням вмісту атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові, особливо ХС ЛПНЩ на 71,43% ($p=0,023$) і 40,74% ($p=0,049$) відповідно. Щодо показників ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, *HbA1C*, розрахованого ІА з урахуванням генотипів гена *Apo-B* (*Ins/Del*), то вірогідної різниці не встановлено. Типування засвідчує наявність у половини хворих (55,10%) змішаного ІІв типу дисліпідемій за Фрідеріксоном.

Нормальна продукція ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ незалежно від генотипів аналізованого гена асоціює із вірогідним зменшенням ризику ХП, ЦД 2 і ожиріння [ВШ=0,04-0,28, 95%ДІ ВШ=0,01-0,91, $p\leq 0,045-0,001$]. Ризик мультиморбідної патології ХП, ЦД 2, ожиріння зростає дещо сильніше у носіїв *InsIns*-генотипу порівняно з *InsDel* та *DelDel*-генотипами у випадках високої продукції вище зазначених ліпідних фракцій: за високого ЗХС – у 4,48 рази [ВШ=8,91, $p=0,006$] і 1,85 рази [ВШ=3,56, $p=0,031$], за ХС ЛПНЩ – у 3,84 [ВШ=6,46, $p=0,019$] і 2,60 рази [ВШ=5,28, $p=0,007$], за високого ТГ – у 4,74-5,76 рази [ВШ=8,89-24, $p\leq 0,045-0,001$], відповідно. Показник ІА та рівень продукції ХС ЛПВЩ не впливають на ризик появи в обстеженій популяції ХП, ЦД 2 і ожиріння.

Інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів надається великого значення, оскільки вона є однією із головних патогенетичних ланок у виникненні та рецидивуванні як ХП, ЦД типу 2, так і ожиріння [4]. Цей процес поряд із підтриманням системного низькоінтенсивного запалення, призводить до порушень мікроциркуляції та обмінних процесів у ПЗ, пригніченню

тканинного дихання, що, в свою чергу, спричиняє дегенерацію тканини ПЗ [8,151]. Водночас підвищується чутливість β -клітин до пошкоджуючої дії діабетогенних факторів, знижується рання інсулінова відповідь на стимуляцію глюкозою, зменшується протиоксидантний ефект інсуліну та його інгібуючий вплив на ліполіз та ПОЛ у жировій тканині, що пояснює тяжкість перебігу не тільки ХП, але й ЦД та ожиріння [146]. Отже, визначення ролі ПОЛ і ОМБ за коморбідного перебігу ХП, ЦД типу 2 і ожиріння є актуальним.

Нами визначалися вміст МДА в еритроцитах та плазмі крові, концентрація ГЛ-SH, активності ГЛ-Px та ГЛ-ST, вміст в крові альдегідо- та кетоніохідних нейтрального характеру (продукти ОМБ).

Так, у I-й групі спостерігалось зростання МДА пл. в 1,24 раза ($p < 0,05$), МДА ер. - у 1,33 раза ($p < 0,05$) порівняно із ПЗО. Однак, треба відмітити, що у хворих на ХП, в яких виявляли супутню патологію, процеси ПОЛ були неконтрольованими в більшій мірі: рівень МДА в плазмі у хворих II-ї групи вищий у 1,69 рази ($p < 0,05$), у хворих III-ї групи – у 2,6 рази ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО, рівень МДА ер. у II-й групі вірогідно перевищував у 1,7 рази ($p < 0,05$), у III-й групі – у 2,09 рази ($p < 0,05$) показник ПЗО. Показник МДА ер. в III-й групі був вищим на 36,1% порівнюючи із I-ю групою ($p < 0,05$). Виявлені зміни можуть засвідчувати залучення не тільки ПЗ, але й вісцеральної жирової тканини, яка регулює вуглеводний та ліпідний обміни, що підтверджується виявленими кореляційними зв'язками між МДА еритроцитів та ЗХС ($r = 0,58$, $p < 0,05$), МДА еритроцитів та ХС ЛПВЩ ($r = -0,57$, $p < 0,05$), МДА плазми та ХС ЛПНЩ ($r = 0,58$, $p < 0,05$).

При вивченні рівня ОМБ, спостерігалось вірогідне зростання альдегідо- та кетоніохідних нейтрального характеру у 1,5 раза ($p < 0,001$) у хворих III-ї групи порівняно із здоровими, ймовірно внаслідок більш інтенсивної дезорганізації структурних та транспортних білків, стану протеолізу і фібринолізу, порушення функціонування рецепторного апарату клітин, що в подальшому підвищує проникність мембран та порушує гомеостаз в цілому, не тільки за ХП, але й за супутнім ЦД типу 2 та ожирінню на тлі персистуючої дисліпідемії та ІР [175].

У всіх пацієнтів достовірно знизився рівень ГЛ-SH у крові (у хворих I-ї групи вміст ГЛ-SH у 1,63 раза ($p < 0,05$), у II-й та III-й групі - у 1,95 ($p < 0,05$) та 2,79 рази ($p < 0,05$)) відповідно порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). Можливо, достовірне зниження вмісту ГЛ-SH у крові пацієнтів III-ї групи порівняно з I-ю групою (в 1,7 раза, $p < 0,05$) за коморбідності перебігу є проявом більш вираженого пригнічення активності глутатіонової ланки антиоксидантного захисту і наслідком збільшеного споживання ГЛ-SH за умов надмірної активації процесів ліпопероксидації, що підтверджується кореляційним зв'язком між МДА плазми та ГЛ-SH ($r = -0,52$, $p < 0,05$) та атерогенної дисліпідемії, на вплив якої вказують виявлені кореляційні зв'язки між ВГ та ХС ЛПНЩ ($r = -0,54$, $p < 0,05$), ТГ ($r = -0,69$, $p < 0,05$) і ІА ($r = -0,65$, $p < 0,05$).

Активність ГЛ-Px та ГЛ-ST у крові зростала відносно показників у ПЗО з вірогідним максимальним підвищенням у хворих III-ї групи у 2,04 раза ($p < 0,05$) та 1,62 раза ($p < 0,05$) відповідно. Такі зміни можна пояснити нестачею НАДФН2 і гальмуванням окиснювальної стадії пентозофосфатного циклу за умов персистування оксидативного стресу, який підтримується різноспрямованими патогенетичними ланками розвитку не тільки ХП, але й ЦД типу 2 та ожирінням.

Прогресування ХП, особливо при поєднанні з ожирінням та ЦД типу 2 залежить від інтенсивності імунної відповіді на пошкодження, у здійсненні якої значення надається прозапальним цитокінам та СРБ, як факторам персистування, хронізації запального процесу у ПЗ [112,158,180,223].

Необхідність вивчення ролі цитокінового каскаду та маркерів запалення у хворих на ХП із ожирінням та ЦД типу 2 зумовлюється його участю і у процесі запалення вісцеральної жирової тканини, оскільки, ФНП- α вважається не тільки прозапальним цитокіном, що має значення в патогенезі ХП, але й адипоцитокіном, який відіграє певну роль у розвитку ожиріння, в тому числі при ЦД типу 2 [25,104].

Нами досліджено вміст ФНП- α , СРБ у сироватці крові, які відіграють роль у забезпеченні імунної відповіді на запалення, розвитку та прогресування

хронічного системного низькоінтенсивного запалення у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2.

Згідно з отриманими даними, концентрація ФНП- α у хворих I-ї групи достовірно підвищувалася порівняно з ПЗО у 1,57 раза ($p < 0,05$). Вірогідно найвищі рівні ФНП- α виявлені у хворих III-ї групи пацієнтів – у 2,96 ($p < 0,05$), 1,89 ($p < 0,05$) та 1,32 раза ($p < 0,05$) відповідно до показників ПЗО, I-ї та II-ї клінічних груп. Також виявлено сильний кореляційний зв'язок між Г-ST та ФНП- α ($r = 0,74$, $p < 0,05$), який підтверджує залежність інтенсивності запального процесу від оксидативного стресу і є прогностично небезпечним для перебігу ХП, поєданого з ожирінням та ЦД типу 2 внаслідок ризику виникнення ускладнень як з боку ПЗ (завдяки формуванню стеатозу або стеатопанкреатиту), печінки (може формуватися неалкогольна жирова хвороба печінки), а також фатальних кардіоваскулярних подій [54].

Щодо показників СРБ, то аналіз результатів засвідчив вірогідне підвищення його вмісту порівняно з показниками у ПЗО. За наявності поєданого перебігу ХП із ожирінням та ЦД типу 2 середній рівень СРБ у пацієнтів цієї групи складав $42,7 \pm 1,2$ мг/мл, що опосередковано вказує на виразність ендогенного інтоксикаційного синдрому, який є одним із головних механізмів підтримання системного низькоінтенсивного запалення, особливо за умов атерогенної дисліпідемії та гіперінсулінемії, що підтверджується сильним кореляційним зв'язком між показниками СРБ та ІРІ у пацієнтів II-ї групи ($r = 0,94$, $p < 0,05$).

Отже, аналіз результатів підтвердив патогенетичний зв'язок ФНП- α і СРБ у прогресуванні хронічного системного запалення в групі хворих із поєднаним перебігом ХП із ожирінням та ЦД типу 2. Пояснити таке можна недостатністю компенсаторних можливостей імунної системи, прогресуванням інсулінорезистентності, дисбалансом у ліпідному обміні, поряд із значними порушеннями у діяльності цитокінового механізму на тлі хронічного системного латентного запалення, у тому числі у вісцеральній жировій тканині [14,248].

Завдяки дослідженням останніх десятиліть жирову тканину стали розглядати як гормональну активну систему, що виробляє біологічно активні речовини – адипоцитокіни і є медіатором метаболічних розладів, системного хронічного запалення при ожирінні (оскільки в жировій тканині синтезується ФНП- α не тільки адипоцитами, але і макрофагами, які інфільтрують жирову тканину при цьому) [143,214,215]. Крім того, ФНП - α активує гормонзалежну ліпазу в адипоцитах, стимулює ліполіз і знижує активність ліпопротеїнової ліпази, впливаючи на формування дисліпідемії. При цьому підвищується чутливість β -клітин до пошкоджуючої дії діабетогенних факторів, знижується рання інсулінова відповідь на стимуляцію глюкозою, зменшується протиоксидантний ефект інсуліну та його інгібуючий вплив на ліполіз і ПОЛ у жировій тканині, що змінює симптоматику та перебіг не тільки ХП, але й ЦД та ожиріння.

Зважаючи на неоднозначність літературних даних, одним із завдань було дослідити зміни показників вмісту адипонектину, лептину та резистину у сироватці крові хворих на ХП із ожирінням та ЦД типу 2.

Аналізуючи результати, отримані при визначенні лептину, встановлено достовірне збільшення показників (у 3,9 разів, $p < 0,05$) у хворих І-ї групи порівняно з такими у ПЗО. Тобто такі показники можуть засвідчувати участь лептину у регулюванні системного хронічного запалення.

У II-й групі хворих показники лептину значно збільшилися як у порівнянні з такими у ПЗО у 6,1 разів ($p < 0,05$), так і у порівнянні з такими у I-й групі у 1,6 разів ($p < 0,05$). У III-й групі показники лептину були вірогідно найвищими у 12,4 разів ($p < 0,05$), у 3,2 разів, ($p < 0,05$) та у 2,04 разів, ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО, хворими I-ї та II-ї груп відповідно. Отримані дані можна пояснити тим, що, крім участі у процесах системного хронічного запалення, лептин бере участь у порушенні ліпідного обміну, розвитку та прогресуванні ІР.

Щодо показників резистину, то рівень даного показника вірогідно підвищувався у пацієнтів I-ї групи у 1,8 разів ($p < 0,05$), II-ї групи – у 2,6 разів (p

$<0,05$), III-ї групи – у 4,02 рази ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО. Максимальним виявився рівень резистину у III-й групі хворих і склав $16,66 \pm 1,74$ нг/мл, що у 2,2 рази ($p < 0,05$) більше, ніж у I-й групі та у 1,5 рази ($p < 0,05$) більше, ніж у II-й групі хворих. Згідно з отриманими даними, резистин є зв'язуючою ланкою між ожирінням, запаленням та атеросклерозом, що підтверджується встановленими кореляційними зв'язками між показниками резистину з ТГ ($r = 0,58$, $p < 0,05$) та Г-SH ($r = -0,77$, $p < 0,05$).

У проведеному нами дослідженні було встановлено значне зниження показників адипонектину. Так, у I-й групі показники знизилися у 1,8 рази, ($p < 0,05$), в II-й – у 2,2 рази ($p < 0,05$), в III-й – у 3,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з показниками ПЗО. Зниження адипонектину було істотнішим у пацієнтів із поєднаним перебігом ХП з ожирінням та ЦД типу 2. Регуляторна роль цього гормону жирової тканини у вуглеводному обміні та підтримці запалення підтверджується встановленими високими кореляційними зв'язками між показниками адипонектину з IPI ($r = -0,8$, $p < 0,05$) та СРБ ($r = -0,85$, $p < 0,05$) у пацієнтів II-ї групи.

Таким чином, згідно отриманих даних у хворих на ХП за поєднання з ожирінням та ЦД типу 2 хронічне системне запалення є механізмом, який сприяє прогресуванню перебігу обох захворювань, спричиняючи істотні порушення у цитокіновій ланці імунної відповіді, підвищуючи її активність, незважаючи на постійне лікування ЦД типу 2 та проведення профілактичних заходів щодо загострення ХП. Крім того, отримані результати надають можливість припустити, що в такій групі хворих зростання вмісту ФНП- α , СРБ, лептину, резистину та значного зниження показників адипонектину у сироватці крові призводить до недостатності компенсаторних можливостей імунної та ендокринної систем, впливаючи на якість життя та прогноз перебігу поєднаних захворювань.

Проведений кореляційний аналіз між тривалістю поєднаних захворювань та показниками СРБ ($r = 0,7$, $p < 0,05$), ГЛ-SH ($r = -0,8$, $p < 0,05$), IPI ($r = 0,7$, $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($r = -0,76$, $p < 0,05$) встановив вірогідний достатньої сили зв'язок. Він

підтверджує персистування окисного стресу, хронічного запалення, розвиток і прогресування ліпотоксичності, глюкотоксичності, незалежно від лікування, а, відтак, обтяження перебігу ХП, поєднаного з ожирінням та ЦД типу 2 і доцільність постійного контролю перебігу медикаментозними та немедикаментозними засобами.

Установчими документами з лікування рекомендується корегувати дисліпідемію статинами. Оскільки, корекція дисліпідемії при ЦД типу 2 статинами не завжди є задовільною, а подвоєння добової дози знижує ХС ЛПНЩ лише на 6 %, нами було запропоновано комбінацію симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг. При цьому езетиміб має блокувати абсорбцію екзогенного холестерину у кишечнику [164]. Вважається, що комбінація цих препаратів дає змогу досягти сумарного ефекту у зниженні ХС ЛПНЩ до 50 %, зменшенні «навантаження на печінку», зниженні величини індексу атерогенності, що підвищує комплаєнс до тривалого лікування, особливо за ЦД типу 2.

Тому метою нашого дослідження було вивчити вплив даного комбінованого препарату на клінічний перебіг, зміни показників ліпідограми, вуглеводного обміну, СРБ, ПОЛ та стану глутатіонової ланки АОЗ у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2.

Всі хворі залежно від застосованого лікування були поділені на дві підгрупи: основну (ІІІ А) та групу порівняння (ІІІ Б). До кожної групи увійшли по 20 пацієнтів. Групи були зіставні за статтю, віком, давності ХП, ожиріння та ЦД типу 2. Лікування проводили згідно з вітчизняним уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації при ХП [104].

Хворі обох груп отримували дієтотерапію, їм був заборонений прийом алкоголю. Всі хворі отримували поліферментні препарати, доза яких залежала від вираженості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. За наявності ЦД пацієнти отримували цукрознижуючі препарати, призначені ендокринологом (метформін).

До базисної терапії входили також антисекреторні засоби (інгібітор протонної помпи — переважно омепразол по 20 мг 2 рази на день), спазмолітики (дуспаталін по 1 капсулі 2 рази на день, при гострих болях його доповнювали но-шпою або но-шпою форте), анальгетики (переважно баралгін), інфузійна терапія (переважно реополіглюкін). У хворих основної групи, крім зазначених вище засобів базисної терапії, використовували комбінацію симвастатину з езетимібом.

Фіксовану комбінацію симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг (20 чоловік — III А група) призначали по одній таблетці одноразово після вечері, курсом - 2 місяці. Ефективність гіполіпідемічної терапії оцінювали у порівнянні з монотерапією аторвастатином 20 мг (20 чоловік — III Б група) на тлі традиційної терапії впродовж такого самого терміну. Динаміку змін досліджуваних показників оцінювали до лікування та через 2 місяці після призначеної терапії.

Підсумовуючи отримані результати, можна констатувати, що застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у комплексному лікуванні хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 швидше, ніж комбінація із застосуванням аторвастатину, поліпшує клінічний стан пацієнтів, що полягає у зменшенні проявів диспепсичного синдрому на 5-6-й дні після початку терапії, внормуванні частоти стільця (100%), зменшенні метеоризму, анорексії у 95% пацієнтів. У 95 % хворих на поєднану патологію значно зменшилась інтенсивність больового синдрому у динаміці лікування із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом порівняно із аторвастатином.

Спостерігалася позитивна динаміка основних проявів зовнішньосекреторної недостатності, у вигляді зникнення панкреатичних проносів у 100% хворих, кашкоподібних з жирним блиском випорожнень (у 100% обстежених III А групи та у 95 % обстежених III Б групи), збільшення показника рівня фекальної еластази-1 на 10,9% ($p < 0,05$). Відтак, основні клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ зменшувались у більшості хворих за поєднання захворювань (не виключено, що завдяки

внормуванню участі ліпопротеїдліпази в обміні ліпідів (у тому числі в жировій тканині).

Оцінюючи динаміку показників ліпідного обміну після двохмісячного курсу лікування із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом, встановлено достовірне зниження рівня ЗХС на 48 % ($p < 0,05$), ЛПНЩ – на 37 % ($p < 0,05$), ТГ – на 26 % ($p < 0,05$). Показник ЛПВЩ збільшився на 34% ($p < 0,05$), індекс атерогенності зменшився на 81 % ($p < 0,05$), що суттєво для контролю атерогенезу.

Вміст ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та ІА після лікування вірогідно зменшився у всіх групах хворих ($p < 0,05$), незалежно від генотипу гена *Apo – B* (у носіїв *Del*-алеля ефективніше знизився рівень ЗХС - у 1,7 рази ($p > 0,05$), тоді як у носіїв *I*-алеля – ТГ – у 1,5 рази ($p > 0,05$), ХС ЛПНЩ – у 2,9 рази ($p > 0,05$) та ІА – у 5,1 рази ($p > 0,05$). Підвищення рівня ХС ЛПВЩ у 1,6 раза в обох групах не залежало від алельного стану гена *Apo – B*.

Було виявлено позитивний вплив запропонованої комплексної терапії на показники ІР – спостерігали вірогідне зниження рівнів глюкози та інсуліну в крові натще (на 25,7 %, $p < 0,05$ та 55,3 %, $p < 0,05$ відповідно), вірогідне зниження індексу НОМА-ІР - на 67,4 % ($p < 0,05$), що пояснювали частковим відновленням чутливості периферичних тканин до інсуліну.

У пацієнтів із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у динаміці двохмісячного лікування встановлено зниження вмісту СРБ – на 62,9 % ($p < 0,05$), у той час як при використанні аторвастатину – на 52,5 % ($p < 0,05$). Це вказує на більш виражений протизапальний ефект комбінації симвастатину з езетимібом у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2, ніж аторвастатину.

Застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у комплексній терапії знижувало ПОЛ (МДА пл. у 1,63 раза ($p < 0,05$) та МДА ер. – у 1,35 раза ($p < 0,05$) та відновлювало можливості системи антиоксидантного захисту, підвищуючи рівень ГЛ-SH у 1,42 раза ($p < 0,05$) та сприяючи зниженню

активностей Г-ST та ГЛ-Rx ефективніше, ніж застосування аторвастатину у комплексній терапії. Це підтверджує більш виражений вплив запропонованого комплексного лікування із включенням симвастатину з езетимібом на окисний стрес у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2.

Оцінка ЯЖ у динаміці лікування за допомогою загального опитувальника SF – 36 виявила підвищення показників фізичного та психічного здоров'я. Так, ФА зросла у хворих ІІS А групи у на 9,7 % ($p<0,05$), РФ – на 21,1 % ($p<0,05$), показник ІБ зріс на 17,9 % ($p<0,05$), ЗСЗ – на 21,7 % ($p<0,05$) та 15,2 % ($p<0,05$) відповідно. Покращення в психологічній сфері відбувалося за рахунок показників життєвої та соціальної активності.

За результатами даних, отриманих за допомогою опитувальника GSRS у динаміці проведеного лікування значно поліпшувалися показники ЯЖ за всіма шкалами симптомів: показник диспепсичного синдрому зменшився у 2,24 раза ($p<0,05$), абдомінального болю – у 2,44 раза ($p<0,05$), діарейного синдрому, синдрому закрепів, рефлюкс – синдрому достовірно знизилися у 1,6 раза , 1,46 раза, 2,21 раза ($p<0,05$), шкала сумарного виміру зменшилася в 2,2 раза, що достовірно перевищувало відповідні показники у хворих ІІІ Б групи ($p<0,05$).

Отже, включення фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом до комплексного лікування хворих на ХП за поєднання з ожирінням та ЦД типу 2 впродовж двох місяців сприяло поліпшенню клінічної симптоматики, зниженню проявів запалення, ІР, інтенсивності ПОЛ, внормуванню показників ліпідного обміну та суттєво поліпшувало ЯЖ, що дозволило рекомендувати використання цієї комбінації препаратів у лікуванні таких хворих впродовж визначеного терміну.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове науково і теоретично обґрунтоване узагальнення результатів дослідження і науково-практичне вирішення актуальної задачі внутрішньої медицини – розкриття механізмів, зокрема генетичних, які залучаються у патогенез, клініку та лікування хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.

1. Делеція функціональної ділянки ДНК гена аполіпопротеїну – В (rs17240441) трапляється серед хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 – у 10,20%, серед практично здорових – у 17,07 % випадків. За характером алельного розподілу *Ins / Del* поліморфізму гена аполіпопротеїну – В домінує *Ins*-алель над *Del*-алелем: у хворих – на 40,82% [ВШ=5,66, 95%ДІ=3,06-10,45, $p<0,001$], у здорових – на 21,96% [ВШ=2,44, 95%ДІ=1,30-4,57, $p=0,005$]. 51,02 % хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, є носіями *InsIns*-генотипу гена аполіпопротеїну – В, що на 12,0% частіше, ніж у групі практично здорових осіб ($\chi^2=3,95$, $p=0,047$).

2. Найбільш типовими симптомами хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, є абдомінальний біль (постійного характеру - у 71,4 %, приступоподібний – у 29,6 % хворих), диспепсичний синдром (метеоризм у 88,1 %, нудота – у 78,6 %, бурчання у животі – у 64,3 %, зниження апетиту – у 59,5% хворих) та прояви зовнішньосекреторної недостатності (панкреатичні проноси у 23,8%, кашкоподібні випорожнення з жирним блиском і залишками неперетравленої їжі – у 47,6% хворих). Аналізуючи частоту клінічної симптоматики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, залежно від поліморфних варіантів гена аполіпопротеїна - В встановлено, що у носіїв *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) вірогідно частіше (у 2,4 рази) спостерігалися кашкоподібні випорожнення з жирним блиском і залишками неперетравленої

їжі, що є проявом зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози і підтверджується нижчим рівнем фекальної еластази – 1 ($p < 0,001$).

3. У хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, спостерігалася додаткова супутня патологія (ішемічна хвороба серця - у 39 (79,6%) хворих, хронічний некалькульозний холецистит – у 34 (69,4%) хворих, гіпертонічна хвороба – у 16 (32,7%) хворих, анемічний синдром – у 12 (24,5%) хворих. Встановлено високий ризик появи ішемічної хвороби серця в обстежених хворих незалежно від генотипів гена *Apo-B* [$BШ=11,14$, $p < 0,001$ і $BШ=30,33$, $p < 0,001$]. Наявність *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) підвищує ризик гіпертонічної хвороби у 3,75 рази [$BШ=5,71$, 95% ДІ=1,07-30,63, $p=0,03$], анемічного синдрому – у 4,50 рази [$BШ=5,67$, 95% ДІ=1,08-72,45, $p=0,043$], хронічного некалькульозного холециститу – у 2,69 рази [$BШ=7,71$, 95% ДІ=2,16-27,50, $p=0,001$].

4. Перебіг хронічного панкреатиту за коморбідності із ожирінням та цукровим діабетом типу 2 супроводжується вірогідним підвищенням вмісту глюкози ($p < 0,05$), імунореактивного інсуліну ($p < 0,05$), індексу НОМА-IR ($p < 0,05$), глікозильованого гемоглобіну ($p < 0,05$) незалежно від генотипу гена аполіпопротеїну – В та атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові, особливо у носіїв *DelDel*-генотипу гена аполіпопротеїну – В: вміст холестеролу ліпопротеїнів низької щільності перевищував такий у носіїв *InsIns* та *InsDel* генотипів на 71,43% ($p=0,023$) і 40,74% ($p=0,049$) відповідно. За високого вмісту загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та триацилгліцеролів ризик коморбідності хронічного панкреатиту, ожиріння, цукрового діабету типу 2 зростає більш виражено у носіїв *InsIns*-генотипу, порівняно з носіями *Ins Del* та *DelDel* генотипів гена аполіпопротеїну – В: за високого вмісту загального холестеролу – у 4,48 рази [$BШ=8,91$, $p=0,006$] і 1,85 рази [$BШ=3,56$, $p=0,031$], за холестеролу ліпопротеїнів низької щільності – у 3,84 [$BШ=6,46$, $p=0,019$] і 2,60 рази [$BШ=5,28$, $p=0,007$], за високих триацилгліцеролів – у 4,74-5,76 рази [$BШ=8,89-24,0$, $p \leq 0,045-0,001$].

5. Хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, супроводжується оксидативним стресом (підвищенням вмісту малонового діальдегіду в плазмі та в еритроцитах, динітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру, зростанням активностей глутатіонпероксидази і глутатіонтрансферази на тлі зниження глутатіону відновленого), системним запаленням (підвищенням вмісту фактора некрозу пухлин- α , С-реактивного білка у сироватці крові) та дисбалансом адипокінів (зростанням у сироватці крові рівня лептину (у 3,2 раза, $p < 0,05$) та резистину (в 2,2 раза, $p < 0,05$) із одночасним зниженням вмісту адипонектину (в 1,8 раза, ($p < 0,05$) порівняно з хворими на хронічний панкреатит.

6. Застосування фіксованої комбінації симвастатину 20 мг із езетимібом 10 мг впродовж 2 місяців у комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, достовірно знижує рівні загального холестеролу на 48% ($p < 0,05$), ліпопротеїнів низької щільності – на 37% ($p < 0,05$), триацилгліцеролів – на 26% ($p < 0,05$), індексу атерогенності - на 81% ($p < 0,05$), підвищує рівні показників ліпопротеїнів високої щільності на 34% ($p < 0,05$) і не залежить від алельного стану гена аполіпопротеїну – В. Застосування фіксованої комбінації симвастатину із езетимібом вірогідно знижує інсулінорезистентність та інтенсивність запалення (індекс НОМА-IR зменшується на 67,4% ($p < 0,05$), рівні С-реактивного протеїну в сироватці крові – на 62,9% ($p < 0,05$), зменшує зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози, що підтверджується збільшенням рівня фекальної еластази-1 на 10,9% ($p < 0,05$) за одночасного покращання показників фізичного та психічного здоров'я опитувальника SF-36 та всіма шкалами показників опитувальника GSRS.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ранньої діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, рекомендується проводити комплексне обстеження з урахуванням активності прозапальних цитокінів (С-реактивного протеїну, фактору некрозу пухлин α), адипоцитокінів (лептину, резистину, адипонектину), показників інсулінорезистентності (індексу HOMA - IR, імунореактивного інсуліну) та фекальної еластази-1.

2. Дослідження Ins/Del поліморфізму гена аполіпопротеїну – В є доцільним для встановлення ризику виникнення ожиріння та цукрового діабету типу 2 у хворих на хронічний панкреатит.

3. Для підвищення ефективності лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, доцільно призначати комплексну терапію з включенням фіксованої комбінації симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг 1 раз на добу впродовж 2 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипина Т.И. Коварство ожирения. URL: <http://www.zdravosil.ru/endokrinnaya-sistema/ozhirenie/25834-kovarstvo-ozhirenia.html>.
2. Аронов Д.М. Что важно знать практическому врачу об убихиноне (коэнзиме Q10). *РМЖ*. 2006. Т. 14, № 4. С. 223 -230.
3. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум /Г.П. Арутюнов и др. *Сердечная недостаточность*. 2004. Т. 5, № 5. С. 224-229. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум. *Сердечная недостаточность*. 2004. Т. 5, № 5. С. 224-229.
4. Бабінець Л.С. Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2013. № 1(18). С. 7-10.
5. Бабінець Л.С., Назарчук Н.В. Підшлункова залоза, хронічний панкреатит і трофологічна недостатність: етіологічні, патогенетичні та клінічні аспекти. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія*. 2015. № 2 (36). С. 56-57.
6. Бабінець Л.С., Мігенько Л.М. Порушення ліпідного обміну в патогенезі хронічного панкреатиту, підходи до корекції. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2012. № 16. С. 23-25.
7. Бабінець Л.С., Коцаба Ю.Я. Реабілітація хворих на хронічний панкреатит за допомогою динамічної електростимуляції. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2015. № 2(27). С. 15-16.
8. Бабінець Л.С., Квасницька О.С. Роль про- та антиоксидантного статусу і тютюнокуріння у формуванні трофологічних розладів при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2013. № 4(17). С. 6-7.

9. Бабінець Л.С. Коваль Ю.В., Коцаба Ю.Я. Предикторна роль дисбіозу товстої кишки у формуванні недостатності тіаміну та піридоксину при хронічному панкреатиті. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2013. № 1 (18). С. 22-23.
10. Бабушкина А. В. Тивортин в комплексной терапии синдрома диабетической стопы: возможности и перспективы. *Участковый врач*. 2014. № 9 (31). С. 18-20.
11. Бабушкина А.В. Применение L-аргинина у пациентов с сахарным диабетом. *Участковый врач*. 2014. № 8 (30). С. 8-10.
12. Беяева Н. В. Возможности комплексной терапии хронического билиарного панкреатита на фоне ожирения с включением мультинутриентных комплексов «Grinization». *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2012. № 4 (17). С. 18-19.
13. Боднар П. М., Скрипник Н.В. Метаболічний синдром: патогенез, діагностика та лікування. *Ендокринологія*. 2010. Т.15, №2. С.295-304.
14. Бондаренко О. А. Клинические особенности хронического панкреатита, протекающего на фоне ожирения. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2010. Вип. 5. С. 316–325.
15. Бондаренко О. А. Клинические особенности хронического панкреатита, протекающего на фоне ожирения. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2011. №3(12). С.31-33.
16. Бондаренко О. А. Оптимизация внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом на фоне ожирения. *Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник*. 2012. Вип. 45. С. 371-375.
17. Бондаренко О. А. Оптимизация лечения хронического панкреатита в сочетании с ожирением (клинические аспекты). *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2011. Т. 6, № 1. С. 83–87.
18. Бондаренко О.О. Патогенез, клініка, діагностика та лікування хронічного панкреатиту у хворих з ожирінням та

інсулінорезистентністю: автореф. дис. ... доктора мед. наук. Тернопіль, 2015. 40 с.

19. Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты. Киев: Четверта хвиля, 2009. 413 с.
20. Бримкулов Н.Н., Сенкевич Н. Ю., Калиева А. Д. Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни. *Центрально-азиатский медицинский журнал*. 1998. № 4–5. С. 236–241.
21. Вахновская Т.В., Балахонова Т.В., Лукьянов М.М. Особенности жесткости артериальной стенки артериальных сосудов и уровень конечных продуктов гликирования в крови больных с артериальной гипертонией в сочетании с каротидным атеросклерозом. *Клиническая медицина*. 2013. Т. 91, № 5. С. 4-9.
22. Вельков В.В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый. Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза: С-реактивный белок, холестерин, аполипопротеины. Пушино, 2005. 110 с.
23. Вербовой А.Ф., Соломенцева Е.С., Пашенцева А. В. Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом типа 2. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2012. № 3(23). С. 52-59.
24. Вербовой А.Ф., Скудаева Е.С. Уровни адипонектина, резистина и инсулинорезистентности у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. *Медицинский альманах*. 2011. № 5(18). С. 164-166.
25. Взаимосвязь хронического панкреатита с жировой болезнью печени и нарушением углеводного обмена у пациентов с ожирением /Ю.Я. Кучерявый и др. *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 20. С. 44-48.
26. Влияние болевого синдрома на качество жизни у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы /Г.А. Новиков и др. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2006. № 4. С. 5-7.

27. Влияние полиморфизма гена rs738409 PNPLA3 на уровень сывороточного адипонектина у больных с неалкогольной жировой болезнью печени /А.Л. Аляви и др. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2013. № 1(18). С. 49-50.
28. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П., Яновський Г.В. Предиктори якості життя хворих із хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за NYHA. *Серце і судини*. 2009. № 1. С. 81-85.
29. Воронков Л.Г., Паращенко Л. П., Луцак Е. А. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. *Серцева недостатність*. 2010. № 3. С. 18-25.
30. Вплив пробіотиків на реактивність і резистентність організму осіб похилого віку з метаболічним синдромом /Ю.В. Гавалко та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3(83). С. 22-28.
31. Глушко Л.В., Романуха В.В. Використання омега-3 ПНЖК у комплексному лікуванні хронічного панкреатиту при поєднанні його з метаболічним синдромом. *Архів клінічної медицини*. 2012. № 1(18). С. 23-26.
32. Головач І.Ю., Дячек Щ.В. Інсулінотерапія при цукровому діабеті 2 типу: необхідність раннього старту та можливості вибору. *Практикуючий лікар*. 2015. № 1. С. 61-64.
33. Гонцарюк Д.О., Христич Т.М., Федів О.І. L-аргінін (тівортін) в лікуванні хронічного панкреатиту в поєднанні з серцевою недостатністю. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2011. № 4(13). С. 28-30.
34. Гонцарюк Д.О., Федів О.І. Запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція за коморбідності хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця, корекція лікування. Чернівці: Видавництво БДМУ, 2016. 196 с.
35. Гонцарюк Д.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с хроническим панкреатитом, сочетающимся с ИБС и ХСН. Материалы I съезда терапевтов Забайкальского края. Чита: РИЦ ЧГМА, 2013. С. 107-108.

36. Гонцарюк Д.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування хронічного панкреатиту за коморбідності перебігу з ішемічною хворобою серця: дис. ... канд. мед. наук. Ужгород, 2014. 189 с.
37. Григоров Ю.Г. Социальные и гигиенические аспекты геронтологии. *Проблемы старения и долголетия*. 1998. Т. 7, № 3. С. 126–129.
38. Григорьева И.Н. Возможности этиологической и симптоматической терапии болевого синдрома при хронической панкреатите. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2008. № 1. С. 23-29.
39. Григорьева И.Н., Ефимова О.Ф., Суворова Т.С. Роль ожирения при воспалительных и онкологических заболеваниях поджелудочной железы. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2014. № 2. С. 22-25.
40. Григорьева И.Н., Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г. Урсодезоксихолевая кислота: „старые” и „новые” свойства. Перспективы клинического применения в панкреатологии. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2009. № 4(5). С. 28-33.
41. Губергриц Н.Б., Лобас Е.В. Функциональное состояние поджелудочной железы больных с сочетанием хронических алкогольных гепатита и панкреатита на фоне ожирения. Зб. наук. праць Української військово-медичної академії «Проблеми військової охорони здоров'я». 2006. Вип. 15. С.107-110.
42. Губергриц Н.Б., Агапова Н.Г., Шкарбун Л.И. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности комбинации эссенциале Н и глутаргина в лечении хронического абдоминального ишемического синдрома. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2014. № 2(23). С. 51-60.
43. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь», 2000. 416 с.
44. Губергриц Н.Б. Панкреатическая боль: как помочь больному (10 лет спустя). *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2014. № 2(23). С. 4-21.

45. Губергриц Н.Б. Современные подходы к купированию боли при хроническом панкреатите. *Архів клінічної та експериментальної медицини*. 2011. № 2(20). С. 230-243.
46. Губергриц Н.Б. Хронический панкреатит. 2. Лечение. *Лікування та діагностика*. 2003. № 1. С. 47-58.
47. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В. Эффективность липоевой кислоты в лечении липидного дистресс-синдрома. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2013. № 3(20). С. 41-46.
48. Губергриц Н.Б. Абдоминальная боль: как спасти от страданий? *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3(83). С. 73-82.
49. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г. М. Кто виноват в том, что ферментные препараты не всегда достаточно эффективны: врач, пациент или поджелудочная железа? *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2013. № 3(20). С. 12-19.
50. Губергриц Н.Б., Агапова Н.Г. Купирование боли при хроническом панкреатите. *Сучасна гастроентерологія*. 2004. № 4(18). С. 13-24.
51. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь», 2011. 464 с.
52. Губергриц Н.Б. Новости европейской и мировой панкреатологии. По материалам 41-й встречи Европейского клуба панкреатологов. *Сучасна гастроентерологія*. 2009. № 4(48). С. 106-110.
53. Давыдова И.В. Гиполипидемическая терапия у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. *Український медичний часопис*. 2015. № 2(106). С. 37-42.
54. Диабет и кардиоваскулярная медицина: эпидемиологические, молекулярные аспекты и влияние окружающей среды /И. Зиммет и др. *Діабет і серце*. 2009. № 1(127). С. 49-55.
55. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних

- захворювань /О.І. Мітченко та ін. *Новости медицины и фармации*. 2011. № 19(391). С.11-15.
56. Дмитриев А.Н. Метаболический синдром и поджелудочная железа. Состояние экзокринной и инкреторной функции поджелудочной железы при различных типах гиперлиппротеинемий у пациентов с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003. № 2. С. 56-58.
 57. Долгов В.В., Селиванова А.В., Ройтман А.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. Метаболический синдром. Сахарный диабет. Москва–Тверь: Триада, 2006. 186 с.
 58. Дорофеев А.Э. К вопросу о функциональной патологии поджелудочной железы. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2015. № 1(26). С. 9-14.
 59. Драпкина М.О., Чапаркина С.О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия. *Российские медицинские вести*. 2007. Т. 12, № 3. С. 67-75.
 60. Жердева Н.Н. Новая страница в назначении метформина. *Практикуючий лікар*. 2015. № 1. С. 65-67.
 61. Журавльова Л.В., Шеховцова Ю.О. Вплив адипоцитокінів на дисфункцію підшлункової залози при цукровому діабеті 2 типу. *Практикуючий лікар*. 2015. № 1. С. 76-83.
 62. Журавльова Л.В., Шеховцова Ю.О. Терапевтичні аспекти хронічного панкреатиту на фоні цукрового діабету 2-го типу. *Український медичний вісник*. 2015. № 6(99). С. 15-18.
 63. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. Т. 20, № 1. С. 4-3.
 64. Инюшкина Е.М. Лептин – анорексигенный регуляторный, полипептид с респираторной активностью. *Вестник СамГУ*. 2006. № 2(42). С. 168–177.

65. Калинин А.В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение, профилактика (сообщение второе). *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2007. № 1. С. 3-15.
66. Канева А.М., Поталицина Н.Н., Бойко Е.Р. Аполипопротеин-Е и содержание триглицеридов при разном функциональном состоянии печени. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010. № 7. С. 31-33.
67. Климов А.Н., Никульчева Н.А. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Санкт-Петербург: Питер, 1995. 512 с.
68. Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка как маркера системного воспалительного ответа при беременности (обзор литературы) /М.Б. Игнатова и др. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009. № 6. С. 3-8.
69. Клиническое значение выявления инсулинорезистентности у женщин с метаболическим синдромом /Е.И. Соколов и др. *Кардиология*. 2006. № 4. С. 24-29.
70. Ковалева О.Н. Предиабет – диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии. *Здоров'я України*. 2012. №1. С. 24-25.
71. Коваленко В.М., Талаєва Т.В., Козлюк А.С. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування. *Український кардіологічний журнал*. 2013. № 5. С. 80-87.
72. Козлов В.К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок как смысловые и клинические категории (общая методология диагностики). *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2008. № 2(13). С. 39-50.
73. Козловский В.И. Механизмы регуляции коронарного кровотока, посредованной эндотелиальными сосудоушширяющими факторами: монографія. Гродно: ГрГМУ, 2011. 216 с.
74. Козловська Л.В., Николаев А.Ю. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования. Москва: Медицина, 1985. 286 с.

75. Колеснікова О.В., Дубров К.Ю., Крахмалова Е.О. Взаємозв'язки між неалкогольним стеатозом печінки, інсулінорезистентність та антропометричними показниками у хворих з ознаками метаболічного синдрому. *Український терапевтичний журнал*. 2009. № 3. С. 81-86.
76. Кононов В.М. Цитокіновий профіль крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з ожирінням. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 5(55). С. 31-36.
77. Коржов В.И., Жадан В.Н., Коржов М.В. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной системы защиты (обзор литературы). *Журнал АМН Украины*. 2007. Т. 13, № 1. С. 3-19.
78. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ишук В.А. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для нормализации эндотелиальной функции и реологических показателей крови при патологии сердечно-сосудистой системы. *Український медичний часопис*. 2010. № 2. С. 46-49.
79. Коротько Г.В. Механизмы эффективности моно- и полиферментных препаратов в гастроэнтерологии. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2014. № 4(17). С. 4-5.
80. Костіна В.М., Зюзін В.О., Зінченко Т.М. Метаболічний синдром: методи діагностики та реабілітації. *Наукові праці Чорноморського державного університету імені Петра Могили комплексу «Києво-Могилянська академія»*. Серія. Екологія. 2011. Т. 52, Вип. 140. С. 72–75.
81. Косыгина А.В. Адипоцитокіни в наукой и клинической практике. *Ожирение и метаболизм*. 2011. № 1. С. 32-39.
82. Коцаба Ю.Я., Бабінець Л.С. Комплексна корекція якості життя хворих на хронічний панкреатит за допомогою динамічної електронейростимуляції. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2014. № 2 (23). С. 33-35.
83. Кравчун П.П. Оцінка якості життя хворих на хронічну серцеву недостатність, що виникла на тлі постінфарктного кардіосклерозу із

- супутнім цукровим діабетом 2-го типу й ожиріння. *Український медичний часопис*. 2015. № 3(107). С. 84-86.
84. Крапивина Н.А., Артымук Н.В., Тачкова О.А. Влияние некоторых гормонов на репродуктивную функцию и пищевое поведение у женщин с ожирением. *Вестник НГУ*. 2007. № 5(3). С. 19–22.
 85. Кремнева Л.В., Пурсанова Т.С., Абатурова О.В. Нарушения углеводного обмена и ишемическая болезнь сердца: прогностическое значение, эффект реваскуляризационных вмешательств. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013. № 3. С. 79-84.
 86. Крилова О.О. Методи візуалізації підшлункової залози та стан панкреатобіліарних проток у хворих на хронічний панкреатит. *Сучасна гастроентерологія*. 2011. № 4(60). С. 45-53.
 87. Кузнецов Н.С., Сюрин А. А., Кириленко Е.Н. Метаболический синдром: синдром или нозолигия? *Український терапевтичний журнал*. 2010. № 2. С. 87- 93.
 88. Куринная Е.Г. Нутритивная интервенция при синдроме раздраженного кишечника. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 2(82). С.103-110.
 89. Лептин та його роль у внутрішній патології. О.М. Радченко та ін.. *Медична гідрологія та реабілітація*. 2011. № 4. С. 101-109.
 90. Лептинорезистентність у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом /О.І. Мітченко та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2014. № 2. С. 31-35.
 91. Майоров А.Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа: автореф. дисс. доктора мед. наук. Москва, 2009. 25 с.
 92. Макарова В.И., Макаров А.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции. *Экология человека*. 2008. № 5. С. 31-35.
 93. Малахова С.Н. Показатели липидного спектра крови, азота оксида, маркеров воспаления, антиоксидантов и их коррекция: возможности

- комбинированной гипоподемической терапии. *Український терапевтичний журнал*. 2009. № 3. С. 43-46.
94. Маньковский Б.Н. Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа: важно не упустить время. *Здоров'я України*. 2008. № 8. С. 13.
 95. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление: монография. Москва: Медицина, 1991. 143 с.
 96. Мешишен И.Ф. Метод определения активности глутатион-S-трансферазы в крови. Применение ферментов в медицине. Симферополь, 1987. 135 с.
 97. Мешишен И.Ф., Петрова И.В. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония. *Украинский биохимический журнал*. 1983. Т. 55, № 4. С. 452–454.
 98. Мешишен И.Ф., Пішак В.П., Польовий В.П. Метод визначення загальної антиоксидантної активності плазми (сироватки) крові. *Буковинський медичний вісник*. 2007. Т. 11, № 3. С.165-167.
 99. Мешишен И.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків (сироватки) крові. *Буковинський медичний вісник*. 1998. Т. 2, № 1. С. 156-158.
 100. Мігенько Л.М. Клініко-патогенетичні чинники порушення ліпідного обміну та трофологічного статусу при хронічному панкреатиті, шляхи корекції: дис. ... канд. мед. наук. Дніпропетровськ, 2013. 180 с.
 101. Мітченко О.І., Корпачев И.И. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету пре діабету і серцево-судинних захворювань: методичні рекомендації робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань, Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. Київ, 2009. 40 с.
 102. Міщук В.Г., Скоропад К. М. Рівень колагену 1 типу і непрямих маркерів фіброзу у хворих з поєднанням хронічного алкогольного панкреатиту та

цирозу печінки класу А та В за класифікацією Чайльда-П'ю. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3(83). С. 15-21.

103. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації Цукровий діабет 2 типу. Затверджено Наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. №1118. URL: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_2_2012.pdf.
104. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації Хронічний панкреатит. Затверджено Наказом МОЗ України від 10.09.2014 № 638. URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_638_hronPankr/2014_638_YKPMD_HP.pdf.
105. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії". URL: http://www.moz.gov.ua/ua/print/dn_20120524_384.html.
106. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни. Санкт-Петербург: Издательский Дом «Нева»; Москва: «ОЛМА–ПРЕСС» Звездный мир, 2002. 320 с.
107. Огуркова О.Н., Суслова Т.Е., Левашкина Е.А. Исследование влияния аторвастатина на уровень лептина, инсулина, С-реактивного белка и показатели липидного спектра в сыворотке крови женщин с ишемической болезнью сердца и ожирением. *Сибирский медицинский журнал*. 2010. Т. 25, № 2, Вып 2. С. 25-29.
108. Ожирение. Глобальные Практические Рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации /Jamos Toouli et al. World Gastroenterology Organization; 2009. p. 42.
109. Пархоменко А.Н. Применение статинов у больных высокого риска: путь от ожидания к клинической практике. *Український медичний часопис*. 2010. № 5(79). С. 34-38.
110. Патфізіологічна роль ожиріння у розвитку захворювань підшлункової

- залози /І.В. Лещенко та ін. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2013. Т. 17, № 2, С. 499-504.
111. Передерий В.Г., Ткач С.М. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей. Винница: СПД Коштелянов А. И, 2011. 776 с.
 112. Передерий В.Г. Ожирение: междисциплинарный вызов медицине XXI века. *Здоров'я України*. 2010. № 10. С. 22-24.
 113. Пінкевич О.Я., Бабінець Л.С. Застосування L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2013. № 3 (20). С. 30-32.
 114. Плавинский С.Л. Биостатистика. Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. СПб:2005. 511 с.
 115. Плотникова Е.Ю., Рубан А.П., Багмет А.Д. Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия – что дальше? *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2014. № 1(22). С. 34-38.
 116. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами. *Иммунология*. 2002. Т. 23, № 4. С. 237-243.
 117. Просоленко К.О. Динаміка вмісту адипонектину, прозапальних цитокінів та деяких метаболічних показників у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою при використанні комбінованої терапії. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 2(88). С. 21-28.
 118. Развитие фиброза в ткани поджелудочной железы и содержание TNF-альфа в сыворотке крови больных алкогольным панкреатитом /О.И. Березина и др. Тезисы докл. XI Научного общества гастроэнтерологов России «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути их решения» (1-2 марта 2011, г. Москва). Москва, 2011. 143 с.
 119. Расин М.С. Воспаление и инсулинорезистентность как объекты

- профілактики и терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3(83). С. 105-112.
120. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
 121. Роль С-реактивного білка в розвитку хронічної запальної реакції, атеросклерозу, інсулінорезистентності у хворих із поєднанням атеросклерозу та хронічного панкреатиту /Д.О. Гонцарюк Д. та ін. *Практична ангіологія*. 2012. № 3-4(52-53). С. 26-32.
 122. Руководство по лечению дислипидемий. Рабочая группа по лечению дислипидемий Европейского кардиологического общества (ЕК) и Европейского общества изучению атеросклероза (ЕОА). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011. № 4. С. 4-69.
 123. Серик С.А. Инсулинорезистентность и свободные жирные кислоты при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом. *Український терапевтичний журнал*. 2010. № 3. С. 51-60.
 124. Скрипник І.М., Дубровінська Т.В. Компатентність до тривалої статинотерапії та наслідки її припинення у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. *Український терапевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 33-37.
 125. Скудаева Е.С., Пашенцева А. В., Вербовой А.Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена. *Ожирение и метаболизм*. 2011. № 3. С. 57-60.
 126. Смирнова А.В., Трубицина И.Е. Панкреатит. Нарушение микроциркуляции. Обзор. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2014. № 1 (22). С. 24-28.
 127. Соломенцева Т.А. Неалкогольная жировая болезнь печени, современные принципы диагностики и лечения: обзор клинических рекомендаций.

Острые и неотложные состояния в практике врача. 2014. № 2-3. С. 31-35.

128. Состояние автономной регуляции сердечно-сосудистой системы при инсулинорезистентности и нарушении толерантности к углеводам у практически здоровых людей / О.В. Коркушко и др. *Український терапевтичний журнал.* 2010. № 2. С. 5-10.
129. Сравнительная эффективность схем эрадикационной терапии / А.С. Свиницкий и др. *Сучасна гастроентерологія.* 2015. № 2(82). С. 7-14.
130. Стародуб Є.М., Галицький В.А. Апоптоз та його роль при гастроентерологічних захворюваннях. *Сучасна гастроентерологія.* 2002. № 1. С. 41- 42.
131. Степанов Ю.М., Твердохлеб Н.В., Сиренко О.Ю. L-аргинин: свойства, применение в медицине, токсичность и аргинин-индуцированное поражение поджелудочной железы. *Сучасна гастроентерологія.* 2012. № 3(65). С. 63-70.
132. Степанова О.В. Зв'язок між активністю ферментів печінки у хворих з інсулінорезистентністю і ожирінням. *Український терапевтичний журнал.* 2010. № 2. С. 35-38.
133. Талаева Т.Г., Шишкин В.В., Вавилова Л.Л. Роль воспаления и оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии. *Буковинський медичний вісник.* 2013. Т. 17, № 1(65). С. 156-163.
134. Творогова М.Г., Титов В.Н. Биохимические исследования в диагностике острого панкреатита. *Терапевтический архив.* 2004. № 2. С. 144–147.
135. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Иной взгляд на диагностику гиперлиппротеинемии, холестерин липопротеинов низкой плотности и действие статинов (лекція). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2015. № 1. С. 27-38.
136. Титов В.Н. С-реактивный белок – вектор переноса жирных кислот к клеткам, которые непосредственно реализуют синдром системного

- воспалительного ответа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008. № 6. С. 3-17.
137. Титов В.Н., Хохлов Н.В., Ширяева Ю.К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе. *Клиническая медицина*. 2013. Т. 95, № 3. С. 15-24.
 138. Титов В.Н., Дмитриев В.А. Ожирение – патология адипоцитов: число клеток, объем артериального русла, локальные пулы циркуляции, натрийуретические пептиды и артериальная гипертензия. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015. № 3. С.4-13.
 139. Титов В.Н. Филогенез, становление переноса и поглощения клетками жирных кислот, биологической функции локомоции и действия инсулина. Патогенез синдрома резистентности к инсулину. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010. № 6. С. 3-17.
 140. Ткач С.М. Особенности метаболизма, клинические преимущества и безопасность езомепрозола при лечении кислотозависимой патологии. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 1(81). С. 44-52.
 141. Висцеральное ожирение как предиктор атерогенеза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени /Г.Д. Фадеенко и др. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 2. С. 22-27.
 142. Фадеенко Г.Д., Запровальна О. Є. Роль ожиріння та цукрового діабету 2 типу у виникненні атеротромботичного ризику при ішемічній хворобі серця. *Український терапевтичний журнал*. 2014. № 3-4. С. 28-36.
 143. Фадеенко Г.Д., Дубров К. Ю. Селенсодержащие препараты в лечении больных хроническим панкреатитом. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 5(55). С. 69-75.
 144. Фадеенко Г.Д., Курінна О.Г. Чинники ризику розвитку раку підшлункової залози. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 2(88). С. 89-95.

145. Фаизова Л.П. Роль цитокинов в иммунопатогенезе, оптимизации диагностики и лечения хронического панкреатита: автореф. дис. ... доктора мед. наук. Москва, 2004. 36 с.
146. Федів О.І. Корекція порушень окислювальної модифікації білків при виразковій хворобі із супровідним ураженням гепатобіліарної системи у пацієнтів різного віку. *Буковинський медичний вісник*. 2000. Т. 3, № 3. С. 158-162.
147. Федорова О.А. Моксифлоксацин: фармакоэкономические аспекты рациональной антибиотикотерапии. *Український медичний часопис*. 2014. № 6(104). С. 95-100.
148. Функціональний стан печінки та показники ліпідного спектра крові у дітей і підлітків з ожирінням. Л.К. Пархоменко та ін. *Гастроентерологія*. 2011. № 45. С. 125-132.
149. Химион Л.В., Лысенко Г.И., Яценко О.Б. Атеросклероз: современные подходы к ведению пациентов. *Рациональная фармакотерапия*. 2008. № 1(06). С. 32– 41.
150. Христич Т.М. Ліпідний спектр крові при хронічному панкреатиті за коморбідності з ішемічною хворобою серця:можливості корекції. *Гастроентерологія*. 2014. № 3(53). С. 56-63.
151. Христич Т.М. Показники оксидативного, карбонільного стресу, антиоксидантного захисту і дисліпідемії в хворих на хронічний панкреатит залежно від віку. *Гастроентерологія*. 2012. Вип. 46. С. 202-205.
152. Христич Т.М., Телекі Я.М., Федів О.І. Хронічне обструктивне захворювання легень та хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднаних захворювань та методи медикаментозної корекції. Чернівці, 2013. 231 с.
153. Христич Т.Н., Кендзерская Т.Б. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 8. С. 83-91.

154. Христич Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы: монография. Черновцы, 2006. 280 с.
155. Христич Т.М., Гонцарюк Д.О., Телекі Я.М. Показники С-реактивного білку у хворих на хронічний панкреатит. *Світ медицини та біології*. 2010. № 2. С.187-198.
156. Христич Т.Н. Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов в лечении больных хроническим панкреатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца и другими заболеваниями органов пищеварения. *Сучасна гастроентерологія*. 2012. № 1(63). С. 39-46.
157. Христич Т.Н., Кендзерская Т.Б., Трефаненко И. В. Дисметаболические формы хронического панкреатита. *Сучасна гастроентерологія*. 2004. № 6(20). С. 79-84.
158. Христич Т.Н. Персистенция хронической воспалительной реакции, её роль в развитии хронического панкреатита, ожирения и рака поджелудочной железы. *Лікарська справа*. 2014. № 11. С. 3-8.
159. Христич Т.Н. Поджелудочная железа: что свидетельствует в пользу участия в адаптивных процессах организма. *Український медичний альманах*. 2008. Т. 11, № 2. С.194-196.
160. Христич Т.Н., Кендзерская Т.Б., Мельничук З.А. Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома. *Сучасна гастроентерологія*. 2004. № 1. С.10-16.
161. Христич Т.Н. Хронический рецидивирующий панкреатит в период острой атаки и синдром системного воспалительного ответа: патогенетические и клинические аспекты. *Сучасна гастроентерологія*. 2009. № 4(48). С. 14-17.
162. Христич Т.Н. Хронический панкреатит: возможные механизмы развития и хронизации. *Сучасна гастроентерологія*. 2011. № 1. С. 98-102.
163. Христич Т.Н. Хронический холецистит как фактор, участвующий в развитии и прогрессировании хронического панкреатита. *Вестник*

неотложной и восстановительной медицины. 2013. Т. 14, № 2. С. 382-390.

164. Чернишов В.А. Подвійне блокування абсорбції та синтезу холестерину в корекції дисліпідемії. *Український терапевтичний журнал*. 2011. № 1. С. 97–101.
165. Чернобровий В.М., Феджага І.В. Роль шлункової секреції в патогенезі хронічного панкреатиту. *Буковинський медичний вісник*. 2008. Т.12, № 1. С. 156-161.
166. Чернышов В.А. Хиломикроны и атеросклероз: механизмы взаимосвязи. *Український терапевтичний журнал*. 2014. № 3-4. С. 96-103.
167. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. *Проблемы эндокринологии*. 2009. Т. 55, № 1. С. 38–44.
168. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению. *Consilium medicum*. 2002. № 10. С. 523-527.
169. Шеховцова Ю.О. Клініко-лабораторні та інструментальні ознаки хронічного панкреатиту при цукровому діабеті 2 типу. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 4(84). С. 22-27.
170. Шоріков Є.І., Коломоець М.Ю., Шорікова Д.В. Особливості змін судинно-тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії за застосування раміприлу та лозартану. *Кровообіг та гемостаз*. 2009. № 1-2. С. 68-71.
171. Яблучанский Н.И. Аторвастатин: отчет о достижениях. *Новости медицины и фармации*. 2008. № 241. С. 51-54.
172. Ягенський А.В., Січкарук І. М. Оцінка якості життя в сучасній медичній практиці. *Внутрішня медицина*. 2007. Т. 3, № 3. С. 57–62.
173. Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A, Rombopoulos G, Livadas S, Kaltsas D, et al. Endocrine Pancreatic Insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):122-31.

174. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007 Nov 24; 370(9601):1781-90.
175. Arnaboldi L, Corsini A. Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. *Atheroscler Suppl*. 2015 Jan; 16:1-27. doi: 10.1016/S1567-5688(14)70002-9.
176. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect ezetimibe coadministred with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolamiae. A prospective randomized doubleblind trail. *Circulation*. 2003 May 20; 107(19):2409-15.
177. Blomgren KB, Sundström A, Steineck G, Wiholm BE. Obesity and treatment of diabetes with glybunde may both be risk factors for acut pancreatitis. *Diabetes Care*. 2002 Feb;25(2):298-302.
178. Boekholdt SM, Peters RJ, Fountoulaki K, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Molecular variation at the apolipoprotein B gene locus in relation to lipids and cardiovascular disease: a systematic meta-analysis. *Hum Genet*. 2003 Oct;113(5):417-25.
179. Bohn M, Berg K. The Xbal polymorphism at the apolipoprotein B locus and risk of atherosclerotic disease. *Genet*. 1994; 46(1):77-9. doi: 10.1111/j.1399-0004.1994.tb04206.x.
180. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Realease of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 20;46(6):1112-3.
181. Chen X, Xun K, Chen L, Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem Funct*. 2009 Oct;27(7):407-16. doi: 10.1002/cbf.1596.
182. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic liabetes: special considerations for management. *Pancreatology*. 2001;11(3):279-94. doi: 10.1159/000329188.
183. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes*. 2013;2013:291546. doi: 10.1155/2013/291546.

184. Dehghan A, Kardys I, de Maat MP, Uitterlinden AG, Sijbrands EJ, Bootsma AH, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes*. 2007 Mar;56(3):872-8.
185. Demols A, Le Moine O, Desalle F, Quertinmont E, Van Laethem JL, Devière J. CD4(+)T cell play an important role in acute experimental pancreatitis in mice. *Gastroenterology*. 2000 Mar; 118(3):582-90.
186. Domingues-Munos JE, Iglesias-Garsia J, Vilarino-Insua M. 13 C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;5(4):484-8.
187. Duggan SN, Egan SM, Conlon KS. Measuring malnutrition in chronic pancreatitis: Weight, BMI and albumin are not enough. *Pancreatology*. 2008;8(3):352.
188. Ezquerria EA, Castellano Vázquez M, Barrero Obesity AA. Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Rev. Esp. Cardiol*. 2008;61(7):752–64.
189. Fargnoli JL, Sun Q, Olenczuk D, Qi L, Zhu Y, Hu FB, et al. Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high-molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function. *Eur J Endocrinol*. 2010 Feb;162(2):281-8. doi: 10.1530/EJE-09-0555.
190. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1282-91.
191. Furuhashi M, Ura N, Moniwa N, Shinshi Y, Kouzu H, Nishihara M, et al. Possible Impairment of Transcardiac Utilization of Adiponectin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Sep;27(9):2217-21.
192. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary event in Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force. Texas Coronary Prevention Study (AFCAPS/TexCaps). *Am J Cardiol*. 2004 Jan 15;93(2):136-41.

193. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying link between obesity, insulinresistance and β _cell function potencial role of adipocyte_derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin. Invest.* 2002;32(3):24–34.
194. Gukovsky I, Gukovskaya AS, Blinman TA, Zaninovic V, Pandol SJ. Early NF-kappa B activation is associated with hormone-induced pancreatitis. *Amer J Physiol.* 1998 Dec; 275(6 Pt 1):1402-14.
195. Guzmán ECR, Hirata MH, Forti N. Avaliacao do efeito dos polimorfismos Hha I da apolipoproteína E e Pvu II da lipase lipoprotéica em indivíduos com hipertrigliceridemia. *Rev Bras Cienc Farmaceut.* 2001;37(1):7.
196. Han S, Englander EW, Gomez GA, Aronson JF, Rastellini C, Garofalo RP, et al. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice. *Am J Physiol.* 2013 Jul 15;305(2):G139-50. doi: 10.1152/ajpgi.00370.2012.
197. Hansen PS, Klausen IC, Lemming L. Apolipoprotein B gene polymorphisms in ischemic heart disease and hypercholesterolemia: Effects of age and sex. *J Clin Genet* 1994;45(2):78–83. doi: 10.1111/j.1399-0004.1994.tb03998.x.
198. Hansen PS, Meinertz H, Jensen HK, Fruergaard P, Launbjerg J, Klausen IC, et al. Characteristics of 46 heterozygous carriers and 57 unaffected relatives in five Danish families with familial defective apolipoprotein B-100. *J Arterioscler Thromb.* 1994 Feb; 14(2):207-13.
199. Hata T, Mera Y, Ishii Y, Tadaki H, Tomimoto D, Kuroki Y, et al. JTT-130, a novel intestine-specific inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein, suppresses food intake and gastric emptying with the elevation of plasma peptide YY and glucagon-like peptide-1 in a dietary fat-dependent manner. *J. Pharmacol. Experiment Therapeutics.* 2011 Mar; 336(3):850-6. doi: 10.1124/jpet.110.176560.
200. Havel PJ. Update on adipocyte hormones regulation of energy balance and carbohydrate. *Diabetes.* 2004 Feb;53(1):143-51.
201. Herman WH. The economic costs of diabetes is it time for a new treatment paradigm? *Diabetes Care.* 2013 Apr;36(4):775-6. doi: 10.2337/dc13-0270.

202. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;93(8):3165-72. doi: 10.1210/jc.2008-0425.
203. Hixson JE, Powers PK. Detection and characterization of new mutations in the human angiotensinogene gene (AGT). *J Hum Genet.* 1995 Jul; 96(1):110-2.
204. Hubacek JA, Waterworth DM, Poledne R, Pitha J, Skodová Z, Humphries SE, et al. Genetic determination of plasma lipids and insulin in the Czech population. *Clin Biochem.* 2001 Mar; 34(2):113-8.
205. Ito MK, Talbert RL, Tsimikas S. Statin-associated pleotropic: possible beneficial effects beyond cholesterol reduction. *Pharmacotherapy.* 2006 Jul;26(7 Pt 2):85-97.
206. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis.* 2012 Jan;220(1):22-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.012.
207. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:25. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.003.
208. Jia L, Ma Y, Rong S, Betters JL, Xie P, Chung S, et al. Neimann-pick C1-like 1 deletion in mice prevents high-fat diet-induced fatty liver by reducing lipogenesis. *J Lipid Res.* 2010 Nov; 51(11):3135-44. doi: 10.1194/jlr.M006353.
209. Kallel A, Feki M, Elasmı M, Souissi M, Sanhaji H, Omar S, et al. Apolipoprotein B signal peptide polymorphism: distribution and influence on lipid parameters in Tunisian population. *Physiol Res.* 2007; 56(4):411–7.

210. Karani V, Minihane AM, Li Y, Jackson KG. The APOB insertion/deletion polymorphism (rs17240441) influences postprandial lipaemia in healthy adults. *Nutrition & Metabolism*. 2015; 12(1):7. doi: 10.1186/s12986-015-0002-9.
211. Kiral F, Ulutas PA, Fidanci UR. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rats exposed to cigarette smoke. *Ancara Univ vet Fac Derg*; 2008. p. 145-148.
212. Kocher HM. Chronic pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2008;77(5):661-2.
213. Kras KM, Hausman DB, Martin RJ. Tumor Necrosis Factor-Stimulates Cell Proliferation in Adipose Tissue-Derived Stromal-Vascular Cell Culture: Promotion of Adipose Tissue Expansion by Paracrine Growth Factors. *Obesity Research*. 2000 Mar;8(2):186-93.
214. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr*. 2012 Aug;51(5):513–28. doi: 10.1007/s00394-012-0370-0.
215. Kyriakidis AV, Raitsiou B, Sakagianni A, Harisopoulou V, Pyrgioti M, Panagopoulou A, et al. Management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis. *Digestion*. 2006;73(4):259-64.
216. Lally S, Owens D, Tomkin GH. The different effect of pioglitazone as compared to insulin on expression of hepatic and intestinal genes regulating postprandial lipoprotein in diabetes. *Atherosclerosis*. 2007;193(2):343-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.031.
217. Lamia R, Asma O, Slim K. Association of four apolipoprotein B polymorphisms with lipid profile and stenosis in Tunisian coronary patients. *J Genet*. 2012;91(1):75-9.
218. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol*. 2001 Oct 19; 429(1-3):195-207.
219. Malka D, Levy Ph. Acinar-islet cell interactions: Diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Pancreatic disease: Basic science and clinical management*. 2004;20:251-66.

220. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
221. Mangat H, Su JW, Lambert JJ. Increased risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes arteriole exposure to remnant lipoprotein leads to glycated extracellular matrix proteoglycans. *Diabetic Medicine.* 2011;28(1):61-72.
222. Matsumura N, Ochi K, Ichimura M. Study on free radicals and pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor. *Pancreas.* 2001;22(1):53-7.
223. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thrombosis Vasc Biol.* 2004 Jan;24(1):29-33.
224. Mews P, Phillips P, Fahmy R, Korsten M, Pirola R, Wilson J, et al. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut.* 2002 Apr;50(4):535-41.
225. Molero RX. Chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2008;31(4):76-82.
226. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of Lifestyle Modification on Adipokine Levels in Obese Subjects with Insulin Resistance. *Obesity Research.* 2003 Sep;11(9):1048-54.
227. Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ, Oleesky D, Davies M, Clark GW, Puntis MC. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004 94(8):2135-40.
228. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep28;56(14):1113-32. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.

229. Musso G, Gambino R, Bo S. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):562-8.
230. Myers MG, Heymsfield SB. Defining clinical leptin resistance – challenges and opportunities. *Cell Metab*. 2012;15(2):150-6.
231. Nagayama D, Shirai K. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Nihon Rensh*. 2013;71(9):1602-05.
232. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2004 May;90(5):528-33.
233. Nakazone MA, De Marchi MA, Pinhel MA, Barros CF, Júlio MA, Pinheiro A, et al. Effects of APOE, APOB and LDLR variants on serum lipids and lack of association with xanthelasma in individuals from Southeastern Brazil. *Genet Mol Biol*. 2009;32(2):227-32. doi: 10.1590/S1415-47572009005000028.
234. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, Posadas R, Williams K, Haffner SM, et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1757-62.
235. Neumiller JJ, Odegaard PS, Wysham CH. Update on insulin management in type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2009;22:85-91.
236. Nomura M, Ishi H, Kawakami A, Yoshida M. Inhibition of hepatic Neimann-Pick C1-like1 improves hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Nov;297(5):E1030-8. doi: 10.1152/ajpendo.00343.2009.
237. Núñez IN, Galdeano CM, de LeBlanc Ade M, Perdígón G. Evaluation of immune response, microbiota, and blood markers after probiotic bacteria administration in obese mice induced by a high-fat diet. *Nutrition*. 2014 Nov-Dec;30(11-12):1423-32. doi: 10.1016/j.nut.2014.03.025.
238. O'Shea M, Hansen MJ, Tatemota K, Morris MJ. Inhibitory effect of apelin-12 on nocturnal food intake in the rat. *Nutr. Neurosci*. 2003 Jun;6(3):163-7.

239. Owyang C, Di Magno MJ. Chronic pancreatitis. Textbook of Gastroenterology. Ed. by Tadataka Yamada. – 5th ed. Blackwell Publishing; 2009. p. 1811-52.
240. Palanivel R, Maida A, Liu Y, Sweeney G. Regulation of insulin signaling, glucose uptake and metabolism in rat skeletal muscle cells upon prolonged exposure to resistin. *Diabetologia*. 2006;49(1):183–90. doi:10.1007/s00125-005-0060-z.
241. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avua H. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-0 score and correlation with the inflammatory response. *Panreatology*. 2006;19(2):279-85.
242. Peacock R, Dunning A, Hamsten A, Tornvall P, Humphries S, Talmud P. Apolipoprotein B gene polymorphisms, lipoproteins and coronary atherosclerosis: a study of young myocardial infarction survivors and healthy population-based individuals. *Atherosclerosis*. 1992 Feb;92(2-3):151-64.
243. Perotta G, Pugliese G, Esposito R. Fqute pancreatitis in biliary microlitiasis: a study of the biliary sediment. *G. Chir*. 2005;10(11):646-48.
244. Phillips C, Mullan K, Owens D, Tomkin GH. Microsomal tryglyceride transfer protein polymorphisms and lipoprotein levels in type 2 diabetes. *QIM*. 2004;97(4):211-8.
245. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary. *Amer J Cardiol*. 2001 Oct 18;88(8A):10-15.
246. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):121-9. doi: 10.1002/hep.23276.
247. Rafiee M, Sotoudeh G, Djalali M, Alvandi E. Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acid intake modulates impact of Insertion/Deletion polymorphism of ApoB gene on obesity risk in type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2016;32(10):1110:15. doi: 10.1016/j.nut.2016.03.012.

248. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003 Sep;144(9):3765-73.
249. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2004 Apr;27(4):1011-2.
250. Régis-Bailly A, Fournier B, Steinmetz J, Gueguen R, Siest G, Visvikis S. Apo B signal peptide insertion/deletion polymorphism is involved in postprandial lipoparticles' responses. *J Atherosclerosis*. 1995 Nov;118(1):23-34.
251. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. Feb 22;111(7):932-9.
252. Romanukha V. The Ways of Optimizing Treatment of the Patients with Comorbidity: Chronic Pancreatitis and Metabolic Syndrom. *The Pharma Innovation*. 2013;2(10):37-41.
253. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet*. 2008 Dec;40(12):1461-5. doi: 10.1038/ng.257.
254. Saha N, Tong MC, Tay JS, Jeyaseelan K, Humphries SE. DNA polymorphisms of the apolipoprotein B gene in Chinese coronary artery disease patients. *Clin Genet*. 1992 Oct;42(4):164-70.
255. Schafer E, Fekete A, Gasparics R. A comparative study of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2006; 6:375.
256. Schutte AE, Olckers A. Metabolic syndrome risk in black South African women compared to Caucasian women. *Horm Metab Res*. 2007 Sep; 39(9):651-7.
257. Schwartz EI, Shevtsov SP, Kuchinski AP. Approach to identification of a point mutation in apoB 100 gene by means of a PCR-mediated site-directed mutagenesis. *Nucleic. Acids Res*. 1991 Jul 11; 19(13): 3752.

258. Seyed SM, Monfared S, Vahidi H, World J. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post – ERCP pancreatitis: A systematic review. *Gastroenterol.* 2009 Sep 28; 15(36):4481–90. doi: 10.3748/wjg.15.4481.
259. Soriguer F, Garsia-serrano S, Garrido-sanchez L. Jejunal wall tryglyceride concentration of m F orby obese persons is low F er in those with type 2 diabetes mellitus. *J Lipid Res.* 2010;51(12):3516-23.
260. Srivastava G, Rahman N, Elsandabesee D, Obstet J. Hyperlipidemic pancreatitis in pregnancy. *GinaEcjl.* 2010; 30(1):59-60.
261. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 Jan-Feb; 13(1):18-23.
262. Talley NJ, Fullerton S, Junghard O, Wiklund I. Quality of life in patients with endoscopy-negative heartburn: reliability and sensitivity of disease-specific instruments. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jul;96(7):1998-2004.
263. Taneva E, Borucki K, Wiens L, Makarova R, Schmidt-Lucke C, Luley C, et al. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its with drawal. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 1; 97(7):1002-6.
264. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with metformin on complications in overweighth patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;352:837-85.
265. Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat MetabDisord.* 2000 Nov;24(4):28-32.
266. Valnas T, Zubbers N. Serum C-reaktiv protein level is associated with abdominal aortic aneurism size and may be produced by aneurismal tissue. *Circulation.* 2003;107:1103-05.
267. Vaona B, Stanzial AM, Talamini G, Bovo P, Corrocher R, Cavallini G. Serum selenium concentrations in chronic pancreatitis and controls. *Dig Liver Dis.* 2005 Jul;37(7):522-5.

268. Wakabayashi S, Yoshimasa A. Adiponectin concentrations in sera from patients with type 2 diabetes are negatively associated with sympathovagal balance as evaluated by power spectral analysis of heart rate variation. *Diabetes Care*. 2004 Oct; 27(10):2392-7.
269. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA*. 2004 Sep 8;292(10):1188-94.
270. Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis - a review. *J Pancreatology*. 2009;9:344–50.
271. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):338-60. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
272. Wu JH, Lee YT, Hsu HC, Hsieh LL, Wen MS, Chern MS, et al. Further characterization of apolipoprotein B genetic variations in Taiwanese. *J Human Biology*. 2001 Jun;73(3):451-60.
273. Wu Q, Chen G, Wu WM, Zhou L, You L, Zhang TP, et al. Metabolic syndrome components and risk factors for pancreatic adenocarcinoma: a case-control study in China. *Digestion*. 2012;86(4):94-301. doi: 10.1159/000341397.
274. Xu CF, Nanjee N, Tikkanen MJ, Antonio R. Apolipoprotein B amino acid 3611 substitution from arginine to glutamine creates the Ag (h/i) epitope: the polymorphism is not associated with differences in serum cholesterol and apolipoprotein B levels. *Hum. Genet*. 1989;82(4):322–6. doi: 10.1007/BF00273990.
275. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2009 Jun 8; 169(11):1035-45. doi: 10.1001/archinternmed.2009.125.

276. Yoo BM, Oh TY, Kim YB. Novel Antioxidant Ameliorates the Fibrosis and Inflammation of cerulean-induced Chronic Pancreatitis in a Mouse Model. *Pancreatology*. 2005; 5:165-176.

ДОДАТКИ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з учбової та науково-педагогічної роботи ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
 професор  А.Г. Шульгай
 « 12 »  2016 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес матеріалів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** «Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з цукровим діабетом та ожирінням».
2. **Установа розробник, адреса, автори:** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Ферфецька Катерина Вікторівна – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Федів Олександр Іванович – д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.
3. **Джерело інформації:** патент на корисну модель № 111221 UA «Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з цукровим діабетом та ожирінням» // 10.11.2016.
4. **Установа, яка проводить впровадження:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
5. **Форма впровадження:** Впровадження у навчальний процес під час читання лекцій та проведення практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами та лікарями-слухачами зі спеціальності «сімейна медицина», «гастроентерологія», «внутрішня медицина», при викладенні питань прогнозування перебігу хронічного панкреатиту.
6. **Термін впровадження:** 10.11.2016 р. – 2.12.2016 р.
7. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/вмінь студентів, лікарів-інтернів і лікарів-слухачів зі спеціальності «сімейна медицина», «гастроентерологія», «внутрішня медицина», з аспектів прогнозування перебігу хронічного панкреатиту.

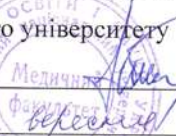
Відповідальний за впровадження
 Зав. кафедри
 первинної медико-санітарної допомоги
 та загальної практики-сімейної медицини
 д.мед.н., професор

 Л.С. Бабінець

« 12 »  2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Декан медичного факультету Ужгородського
Національного університету

д.м.н., проф.  О.О. Болдіжар

« 30 » вересня 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у лікуванні хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.
2. **Установа розробник, автор:** ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини, пл. Театральна, 2; м. Чернівці; аспірант кафедри Ферфецька Катерина Вікторівна.
3. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації аспіранта Ферфецької К.В. «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 з урахуванням поліморфізму генів».
4. **Базова установа, яка провадить дослідження:** кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес - матеріали лекцій та практичних занять при викладанні навчальної дисципліни «внутрішня медицина».
6. **Терміни впровадження:** жовтень 2015 р. – вересень 2016 р.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Матеріали, що подані аспірантом Ферфецькою К.В. мають теоретичне та практичне значення та дозволяють покращити результати лікування та якість життя хворих із зазначеною поєднаною патологією.

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
медичного факультету
Ужгородського Національного університету
д.м.н., професор

 Архій Е.Й.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член-кор. НАМН України
М. Р. Гжеровський



2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у лікуванні хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.
2. Установа розробник, автор: ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини, пл. Театральна, 2; м. Чернівці; аспірант кафедри Ферфецька Катерина Вікторівна.
3. Джерело інформації: матеріали кандидатської дисертації аспіранта Ферфецької К.В. «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 з урахуванням поліморфізму генів».
4. Базова установа, яка проводить дослідження: кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
5. Форма впровадження: у навчальний процес - матеріали лекцій, семінарських та практичних занять при викладанні навчальної дисципліни «Терапія», «Гастроентерологія».
6. Терміни впровадження: жовтень 2015 р. – червень 2016 р.
7. Зауваження, пропозиції: зауважень немає.

Матеріали, що подані аспірантом Ферфецькою К.В. мають теоретичне та практичне значення та дозволяють покращити результати лікування та якість життя хворих із зазначеною поєднаною патологією.

Відповідальний за наукову роботу

кафедри терапії №1 та

медичної діагностики ФПДО

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького

д.мед.н., професор

М.А. Бичков

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Зав. кафедрою загальної практики
(сімейної медицини), фізичної реабілітації
та спортивної медицини
професор Міщук В. Г.
«30» вересня 2016 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ у навчальний процес матеріалів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у лікуванні хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. **Установа-розробник, адреса, автори:** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Ферфецька Катерина Вікторівна – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Федів Олександр Іванович – д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.
3. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації асистента Ферфецької К.В. «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням поліморфізму генів».
4. **Установа, яка проводить впровадження:** Кафедра загальної практики, фізичної реабілітації та спортивної медицини
5. **Форма впровадження:** Впровадження у навчальний процес під час читання лекцій та проведення практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами та лікарями-слухачами зі спеціальності «сімейна медицина», «гастроентерологія», «внутрішня медицина», при викладенні питань прогнозування перебігу хронічного панкреатиту.
6. **Термін впровадження:** липень 2015 р. - вересень 2016 р.
7. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/вмін студентів, лікарів-інтернів і лікарів-слухачів зі спеціальності «сімейна медицина», «гастроентерологія», «внутрішня медицина», з аспектів прогнозування перебігу хронічного панкреатиту.

Відповідальний за впровадження: асистент Бойчук В. Б.

«30» вересня 2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Вищого державного навчального закладу

України «Буковинського державного
медичного університету»



доцент

І.В. Геруш

2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у лікуванні хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2.
2. **Установа розробник, автор:** ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини, пл. Театральна, 2; м. Чернівці; аспірант кафедри Ферфецька Катерина Вікторівна.
3. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації аспіранта Ферфецької К.В. «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 з урахуванням поліморфізму генів».
4. **Базова установа, яка провадить дослідження:** кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес - матеріали лекцій та практичних занять при викладанні навчальної дисципліни «внутрішня медицина».
6. **Терміни впровадження:** жовтень 2015 р. – квітень 2016 р.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Матеріали, що подані аспірантом Ферфецькою К.В. мають теоретичне та практичне значення та дозволяють покращити результати лікування та якість життя хворих із зазначеною поєднаною патологією.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного медичного університету
д.мед.н., професор

О.І.Федів

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Зав. медичною лікарнею
В.В. Водяковська
 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження: «Особливості діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2, Ферфецька К.В., Федів О.І.
3. Джерело інформації: Ферфецька К.В. Порушення вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 / К. В. Ферфецька, О. І. Федів // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2015. – №2(2). – С. 211 – 214.
4. Де впроваджено *Стромицьке центральна районна лікарня*
5. Термін впровадження з *березня 2016 р.* по *листопад 2016 р.*
6. Загальна кількість спостережень: 68 осіб.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Запропоновано включати у комплекс обстеження хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 дослідження вмісту глюкози, глікованого гемоглобіну, індексу інсулінорезистентності НОМА – IR з метою визначення подальшої тактики та ефективності диференційованого лікування.	На 25%	<i>На 26%</i>

Відповідальний за впровадження

*Зав. терапевтич-
 ного відділення*

Григорук М.В.
 (П.І.Б.)

Акт підписано
 «03» 11 2016р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження: «Особливості діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2, Ферфецька К.В., Федів О.І.
3. Джерело інформації: Ферфецька К.В. Порушення вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 / К. В. Ферфецька, О. І. Федів // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2015. – №2(2). – С. 211 – 214.
4. Де впроваджено Жовтківський центральний районний лікарня
5. Термін впровадження з січня 2016 р. по липень 2016 р.
6. Загальна кількість спостережень: 68 осіб.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Запропоновано включати у комплекс обстеження хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 дослідження вмісту глюкози, глікованого гемоглобіну, індексу інсулінорезистентності HOMA – IR з метою визначення подальшої тактики та ефективності диференційованого лікування.	На 25%	На 24%

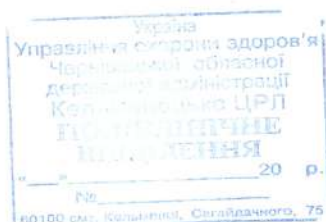
Відповідальний за впровадження

Зав. терапевтичного відділення

В.В.Сосніс

Акт підписано

«22» липня 2016р.



"ЗАТВЕРДЖУЮ"



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження: «Особливості діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2, Ферфетська К.В., Федів О.І.
3. Джерело інформації: Ferfetska K.V. Role of tumor necrosis alpha and C – reactive protein in carbohydrate metabolism in chronic pancreatitis combined with obesity and type2 / K. V. Ferfetska // «The Unity of science». – 2016. – Vol.2. – P. 131 – 135.
4. Де впроваджено Київська центральна районна лікарня
5. Термін впровадження з березня 2016р. по липень 2016р.
6. Загальна кількість спостережень: 82 осіб.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Підвищення ефективності діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2	На 23%	На 21%

Відповідальний за впровадження

Зав. терапевтичного відділення

Вікторія Сергіївна
(П.І.Б.)

Акт підписано
«22» липень 2016р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження: «Особливості діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2, Ферфецька К.В., Федів О.І.
3. Джерело інформації: Ферфецька К.В. Порушення вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 / К. В. Ферфецька, О. І. Федів // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2015. – №2(2). – С. 211 – 214.
4. Де впроваджено ОЖУ, Чернівецька область
клінічне лікування
5. Термін впровадження з травня 2016р. по листопада 2016р.
6. Загальна кількість спостережень: 68 осіб.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Запропоновано включати у комплекс обстеження хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 дослідження вмісту глюкози, глікованого гемоглобіну, індексу інсулінорезистентності НОМА – IR з метою визначення подальшої тактики та ефективності диференційованого лікування.	На 25%	<u>факт 26%</u>

Відповідальний за впровадження

до зав. відділом ОЗ

Ліза Ільченко
(П.І.Б.)

Акт підписано
«30» 11 2016р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження: «Особливості діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2, Ферфецька К.В., Федів О.І.
3. Джерело інформації: Ферфецька К.В. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 / К. В. Ферфецька // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, №2(2). – С. 170 – 172.
4. Де впроваджено ОДУ, Чернівецька область
клінічне лікування
5. Термін впровадження з березня 2016р. по листопада 2016р.
6. Загальна кількість спостережень: 85 осіб.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Підвищення ефективності діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2	На 19%	<u>На 21%</u>

Відповідальний за впровадження

Гр. Іван-Василь ТЗ

Гр. І.І. Жуков
(П.І.Б.)

Акт підписано
«28» 11 2016р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження: «Особливості діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2, Ферфецька К.В., Федів О.І.
3. Джерело інформації: Ферфецька К.В. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 / К. В. Ферфецька // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, №2(2). – С. 170 – 172.
4. Де впроваджено ЖМУ, Міська клінічна лікарня №3
5. Термін впровадження з березня 2016р. по вересень 2016р.
6. Загальна кількість спостережень: 85 осіб.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Підвищення ефективності діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2	На 19%	<u>На 19%</u>

Відповідальний за впровадження

Кочуровська О.У.

(П.І.Б.)

Акт підписано

«28» 09 2016р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження: «Особливості діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2, Ферфецька К.В., Федів О.І.
3. Джерело інформації: Ferfetska K.V. Role of tumor necrosis alpha and C – reactive protein in carbohydrate metabolism in chronic pancreatitis combined with obesity and type2 / K. V. Ferfetska // «The Unity of science». – 2016. – Vol.2. – P. 131 – 135.
4. Де впроваджено ЖМ У Львівке клінічне лікарня №3
5. Термін впровадження з березня 2016 р. по листопад 2016 р.
6. Загальна кількість спостережень: 82 осіб.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Підвищення ефективності діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2	На 23%	На 22%

Відповідальний за впровадження

Ковалевська О.І.

(П.І.Б.)

Акт підписано

«28» 10 2016р.



2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва запропонованого для впровадження:** «Особливості діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».

2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2, Ферфецька К.В., Федів О.І.

3. **Джерело інформації:** Ферфецька К.В. Порушення вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 / К. В. Ферфецька, О. І. Федів // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2015. – №2(2). – С. 211 – 214.

4. **Де впроваджено** ЖМУ, Міська клінічна лікарня №3

5. **Термін впровадження з** лютого 2016р. **по** листопада 2016р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 68 осіб.

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:**

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Запропоновано включати у комплекс обстеження хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 дослідження вмісту глюкози, глікованого гемоглобіну, індексу інсулінорезистентності НОМА – IR з метою визначення подальшої тактики та ефективності диференційованого лікування.	На 25%	На 24%

Відповідальний за впровадження

Ферфецька К.В.

(П.І.Б.)

Акт підписано

«31» 10 2016р.



2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження: «Особливості діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2, Ферфецька К.В., Федів О.І.
3. Джерело інформації: Ферфецька К.В. Порушення вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 / К. В. Ферфецька, О. І. Федів // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2015. – №2(2). – С. 211 – 214.
4. Де впроваджено ОЖУ, Чернівецький обласний ендокринологічний центр
5. Термін впровадження з січня 2016р. по вересень 2016р.
6. Загальна кількість спостережень: 68 осіб.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Запропоновано включати у комплекс обстеження хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 дослідження вмісту глюкози, глікованого гемоглобіну, індексу інсулінорезистентності HOMA – IR з метою визначення подальшої тактики та ефективності диференційованого лікування.	На 25%	<u>24%</u>

Відповідальний за впровадження

Зімова І.О.

(П.Л.Б.)

Акт підписано

«27» 09 2016р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва запропонованого для впровадження:** «Особливості діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2, Ферфецька К.В., Федів О.І.
3. **Джерело інформації:** Ферфецька К.В. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 / К. В. Ферфецька // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, №2(2). – С. 170 – 172.
4. **Де** впроваджено ОЖУ Чернівецький обласний ендокринологічний центр
5. **Термін впровадження з** листопада 2016р. **по** листопада 2016р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 85 осіб.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:**

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Підвищення ефективності діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2	На 19%	<u>На 20%</u>

Відповідальний за впровадження

Файоска І.О.

(П.І.Б.)

Акт підписано
«26» 10 2016р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження: «Особливості діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2, Ферфецька К.В., Федів О.І.
3. Джерело інформації: Ферфецька К.В. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 / К. В. Ферфецька // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, №2(2). – С. 170 – 172.
4. Де впроваджено ЗНУ Новоселицька центральна районна лікарня
5. Термін впровадження з січня 2016р. по листопад 2016р.
6. Загальна кількість спостережень: 85 осіб.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Підвищення ефективності діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2	На 19%	На 18%

Відповідальний за впровадження

Заб. терапевтичним відділенням
Віктор Левицький

(П.І.Б.) Панафай
МВ

Акт підписано
 «03» 11 2016р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Гам'янець - Богданівська міська
п-ка №1
Тимонинська обл.

«13» грудня 2016 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
- 2. Установа-розробник, адреса, автори:** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Ферфецька Катерина Вікторівна – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Федів Олександр Іванович – завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, д.мед.н., професор.
- 3. Джерело інформації:** патент на корисну модель № 111221 «Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з цукровим діабетом та ожирінням» // 10.11.2016.
- 4. Установа, яка проводить впровадження:** Гам'янець - Богданівська міська п-ка №1.

5. Результати використання методу:

Загальна кількість спостережень 20
 Позитивні (кількість спостережень) 19
 Негативні (кількість спостережень) 1
 Невизначені (кількість спостережень) -

6. Термін впровадження: грудень 2016 р. - грудень 2016 р.**7. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Підвищення ефективності лікування	На 24%	

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

Відповідальний за впровадження

Григорук Борис
Хрошівський
«13» грудня 2016



(П.І.пБ, посада)

ЗАТВЕРДЖУЮ"

Директор університетської
клініки ДВНЗ ІФНМУ
М. М. Семотюк
керівник установи, в якій проводиться впровадження"

" 23 " 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва запропонованого для впровадження:** «Особливості діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Ферфецька Катерина Вікторівна – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Федів Олександр Іванович - д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.
3. **Джерело інформації:** Ферфецька К.В. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 / К. В. Ферфецька // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, №2(2). – С. 170 – 172.
4. **Установа, яка проводить впровадження**
клініка ДВНЗ ІФНМУ
5. **Термін впровадження з** квітня 2016 р. **по** листопада 2016
6. **Загальна кількість спостережень:** 85 осіб.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:**

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Підвищення ефективності діагностики хронічного панкреатиту, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом типу 2	На 19%	<u>На 18%</u>

Відповідальний за впровадження

Заступник директора з лікувальної роботи  Доц. М. І. Яворський

«23» 11 2016 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ


Голова Д. Д. Гордієв
Заступник М. М. Бабак
М. М. Бабак
«18» січня 2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2».
2. **Установа-розробник, адреса, автори:** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Ферфецька Катерина Вікторівна – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Федів Олександр Іванович – завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, д.мед.н., професор.
3. **Джерело інформації:** патент на корисну модель № 111221 «Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з цукровим діабетом та ожирінням» // 10.11.2016.
4. **Установа, яка проводить впровадження:** 4 міська клінічна лікарня м. Івано-Франківська
Лікарка М. М. Бабак
Відділення №1
5. **Результати використання методу:**
 Загальна кількість спостережень 20
 Позитивні (кількість спостережень) 19
 Негативні (кількість спостережень) 1
 Невизначені (кількість спостережень) -
6. **Термін впровадження:** 15.11 2016 р. - 18.01 2017 р.
7. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними авторів, які пропонують впровадження	За даними організації, яка впровадила
Підвищення ефективності лікування	На 24%	На 21%

8. **Зауваження, пропозиції:** Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

Відповідальний за впровадження

«18» січня 2018
М. М. Бабак
Заступник
4 МКЛ м. Івано-Франківська
(П.І.пБ, посада)



ПОСВІДЧЕННЯ
НА РАЦІОНАЛІЗАТОРСЬКУ ПРОПОЗИЦІЮ

№ 94/16 06.09.2016 р.
дата подати

Відповідно до п. 35 Тимчасового положення про правову охорону об'єктів промислової власності та раціоналізаторських пропозицій в Україні, затвердженого Указом Президента України від 18 вересня 1992 року № 479/92 це посвідчення видане

Ферфецька К.В., Федів О.І.
прізвище, ім'я, по батькові

на пропозицію, яка подана Вищому державному навчальному закладу України «Буковинський державний медичний університет»

і визнана раціоналізаторською під назвою Спосіб лікування хронічного панкреатиту із супутнім цукровим діабетом типу 2 та ожирінням

М.П. 3010971 2016 р.

Ректор
Вищого державного
навчального закладу України
«Буковинський державний
медичний університет»
Т.М. Бойчук



ПОСВІДЧЕННЯ
НА РАЦІОНАЛІЗАТОРСЬКУ ПРОПОЗИЦІЮ

№ 35/16 06.09.2016р.
дата подачі

Відповідно до п. 35 Тимчасового положення про правову охорону об'єктів промислової власності та раціоналізаторських пропозицій в Україні, затвердженого Указом Президента України від 18 вересня 1992 року № 479/92 це посвідчення видане

Ферфецька К.В., Федів О.І.
протипише, інв. по ботьяков

на пропозицію, яка подана Вищому державному навчальному закладу України «Буковинський державний медичний університет»

і визнана раціоналізаторською під назвою

Спосіб ранньої діагностики хронічного панкреатиту із супутнім цукровим діабетом типу 2 та ожирінням з урахуванням поліморфізму гена Apo-B



М.П. 02010971

Ректор
Вищого державного
навчального закладу України
«Буковинський державний
медичний університет»
Т.М. Бойчук



ПОСВІДЧЕННЯ
НА РАЦІОНАЛІЗАТОРСЬКУ ПРОПОЗИЦІЮ

№ 3/16 13.01.2016 р
дата подачі

Відповідно до п. 35 Тимчасового положення про правову охорону об'єктів промислової власності та раціоналізаторських пропозицій в Україні, затвердженого Указом Президента України від 18 вересня 1992 року № 479/92 це посвідчення видане

Ферфецька К.В., Федів О.І.
прізвище, ім'я, по батькові

на пропозицію, яка подана вищому державному
навчальному закладу України «Буковинський
державний медичний університет»

і визнана раціоналізаторською під назвою

Спосіб ранньої діагностики прогресування
навантаження перебігу хронічного панкреатиту
із супутнім ожирінням та цукровим діабетом
типу 2

М.П.  0201097-201-р

Ректор
Буковинського державного
медичного університету
Т.М. Бойчук