

Міністерство охорони здоров'я України
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

ЯРОШЕНКО Любов Олександрівна

УДК 616-008.9:546.46)-092-02:(616.37-002.2+616.233-002.2)]-085

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ МАГНІЮ І
ЙОГО КОРЕКЦІЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ У СПОЛУЧЕННІ З
ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ**

14.01.02 — внутрішні хвороби

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького (м. Лиман) МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Губергріц Наталя Борисівна**, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького (м. Лиман) МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, професор кафедри

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Склярів Євген Якович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра терапії №1 та медичної діагностики факультету післядипломної освіти, завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор **Христич Тамара Миколаївна**, ДВНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, кафедра фтизіатрії та пульмонології, професор кафедри

Захист відбудеться « 28 » грудня 2016 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79010, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворювання органів травлення в теперішній час в Україні є другою за частотою причиною звернень усіх вікових груп населення за медичною допомогою (Склярів Є.Я., 2011; Степанов Ю.М., 2014; Харченко Н.В., 2016). Це пов'язано зі складними соціально-економічними умовами та погіршенням екологічної ситуації, що, в свою чергу, призводить до неякісного та незбалансованого харчування, збільшення частоти зловживання алкоголем. За останні роки у всьому світі особливе місце в структурі уражень органів травлення займають хронічні захворювання підшлункової залози (ПЗ), бо все більш розповсюдженими стають відповідні фактори ризику та прогресування (Alsamarrai A., 2014; DiMagno E.P., 2016). Приріст показника розповсюдженості цієї патології за останні 5 років в Україні виявився найбільшим серед гастроентерологічних захворювань (12,8%) (Степанов Ю.М., 2014). Причому, епідеміологічні показники хронічного панкреатиту (ХП) в Україні істотно вищі, ніж у країнах Західної Європи, США та Японії (Muniraj T., 2014; Ali U.A., 2015).

Збільшилася частота випадків первинно хронічного перебігу захворювання, а також безперервно рецидивуючого ХП, коморбідної патології, медикаментозної резистентності (Бондаренко О.А., 2014; Пахомова И.Г., 2014; Гонцарюк Д.О., 2015). Частим є поєднання ХП не тільки із захворюваннями органів травлення, але й з патологією інших органів та систем, у тому числі із хронічним бронхітом (ХБ) (Бабінець Л.С., 2011; Христич Т.М., 2012; Івашкин В.Т., 2014). Медико-соціальне значення ХП пов'язане з високою його поширеністю та загрозою життю, можливістю розвитку ускладнень (Télliez-Ávila F.I., 2014), а при тривалому його перебігу – з розвитком функціональної недостатності ПЗ і виникненням трофологічної недостатності та цукрового діабету (Винокурова Л.В., 2012). Захворювання розвивається переважно у пацієнтів працездатного віку і часто призводить до тимчасової та стійкої втрати працездатності (Schreyer A.G., 2016). ХП все частіше діагностують у дітей та підлітків (Delhay M., 2014).

Діагностика та лікування ХП, незважаючи на розвиток сучасних медичних технологій, залишаються складними (Склярів Є.Я., 2010, 2011; Conwell D.L., 2014). Нерідким є розвиток тяжких ускладнень (Chiang K.C., 2014), а також інтенсивного больового синдрому (Губергриц Н.Б., 2014), які призводять до зниження якості життя хворих (Olesen S.S., 2014), інвалідизації (Самарин А.Г., 2010) та високої летальності (Nojgaard S., 2010). Частота первинної інвалідизації при ХП займає в Україні друге місце після цирозу печінки (Сергієні О.В., 2009). Актуальність проблеми визначається також тим, що ХП є передраковим захворюванням (Bang J. Y., 2014; Tong G.X., 2014). У низці випадків виникає необхідність у високозатратних діагностичних та лікувальних методах (Teshima C.W., 2014), в оперативних втручаннях (Пышкин С.А., 2013).

Недостатня ефективність діагностики та лікування ХП пов'язані з низкою об'єктивних та суб'єктивних причин, однією з яких є недостатні знання про патогенез захворювання (Pujahari A.K., 2015). Мало вивченим аспектом патогенезу ХП є порушення метаболізму магнію та його значення у прогресуванні цього захворювання і зміні панкреатичної секреції (Варванина Г.Г., 2014). У той же час,

опубліковано результати експериментальних досліджень, які свідчать про позитивний вплив препарату магнію на перебіг ХП та можливість зменшення патологічних змін з боку ПЗ і тяжкості клінічних проявів (Schick V., 2014), про здатність магнію сульфату запобігати розвитку панкреатиту після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (G. Fluhr, 2013).

ХП та ХБ мають спільні ланки патогенезу: порушення у співвідношеннях активності перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, активності протеаз та антипротеаз; особливості цитокінового профілю, імунні зміни, фібротизація та ін. (Христич Т.Н., 2006, 2015; Abu Dagga A., 2013; Meteran H., 2014). Для розвитку та прогресування патології як ПЗ, так і бронхолегеневої системи характерним є синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці, зокрема зростання продукції ендотоксину грам-негативної кишкової флори (Ткач С.М., 2014). Особливу увагу при ХБ приділяють дефіциту магнію (Громова О.А., 2004). Ці питання вивчені недостатньо і потребують дослідження при поєднанні ХП та ХБ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини ім. О.Я. Губергріца Донецького національного медичного університету ім. М. Горького «Оптимізація діагностики та лікування патології шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, сполученої із іншими внутрішніми та ендокринними хворобами» (№ державної реєстрації 0109U008718). Здобувач є співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування ХП в сукупності з ХБ на основі вивчення рівня магнію в крові та волоссі, його кореляційних зв'язків з іншими клініко-лабораторними даними та включення препарату магнію до комплексної терапії поєднаних захворювань.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати клінічну картину біліарного та алкогольного ХП у поєднанні з ХБ.
2. Оцінити функціональний стан ПЗ та її структурні зміни за даними сонографії у хворих із коморбідною патологією.
3. Вивчити показники магнію в крові та волоссі хворих із поєднанням ХП та ХБ та дослідити кореляційні взаємозв'язки між цими показниками та клініко-патогенетичними особливостями перебігу поєднаних захворювань.
4. З'ясувати частоту та особливості СНБР при ХП на тлі ХБ.
5. Проаналізувати якість життя хворих із ХП в поєднанні з ХБ.
6. Розробити диференційоване лікування ХП в поєднанні з ХБ із включенням препарату магнію та пробіотика на основі *Bacillus clausii*.

Об'єкт дослідження: ХП в поєднанні з ХБ у 128 хворих.

Предмет дослідження: клініка ХП на тлі ХБ, функціональний стан ПЗ, сонографічні показники ПЗ, частота та характеристика СНБР, якість життя та ефективність препарату магнію в диференційованому лікуванні хворих із коморбідною патологією.

Методи дослідження: клінічні (опитування, анамнез, об'єктивне обстеження), біохімічні (показники панкреатичних ферментів у біологічних рідинах, вміст магнію, лізоциму в сироватці крові), імунологічні (рівень імуноглобулінів (Ig) у дуоденальному вмісті), імуноферментний (показники фекальної еластази-1), радіоімунний (показники інсуліну крові), бактеріологічний (СНБР у єюнальному вмісті), медико-психологічний (показники опитувача SF-36), інструментальні (сонографія ПЗ з гістографією, зондування дванадцятипалої та худой кишки, атомно-абсорбційна спектрометрія, водневий дихальний тест, спірометрія, бронхоскопія), статистичні (комп'ютерний аналіз даних).

Наукова новизна одержаних результатів. Новими є дані про зміни вмісту магнію в крові та волоссі хворих на ХП у поєднанні з ХБ. Встановлено, що показники магнію в крові суттєво не змінюються, а вміст магнію у волоссі значно зменшується та віддзеркалює прогресування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ та корелює з вираженістю феномену «ухилення» ферментів у кров та СНБР, а також з тяжкістю клінічних проявів ХП. Вперше з'ясовано деякі особливості клінічних проявів, функціональних порушень, а також сонографічних змін ПЗ, якості життя у хворих на алкогольний та біліарний ХП на тлі ХБ у залежності від вмісту магнію в крові та волоссі пацієнтів. Зокрема, показано, що при біліарному ХП на тлі ХБ абдомінальний біль інтенсивніший, ніж при алкогольному ХП у поєднанні з ХБ; при останньому варіанті зовнішньосекреторна здатність ПЗ суттєво знижена.

При біліарному ХП на тлі ХБ частіше, ніж при алкогольному ХП при сонографії реєструється збільшення ПЗ, а також зниження ехогенності паренхіми органу та розширення вірсунгіанової протоки. При алкогольному ХП частіше виявляються підвищення ехогенності тканини ПЗ, наявність псевдокіст та кальцифікатів в її тканині. Вперше виявлено високу частоту та особливості СНБР у хворих з коморбідною патологією: СНБР виникає в двох третинах випадків і характеризується суттєвим підвищенням кількості мікробних тіл та видів мікроорганізмів в порожнині тонкої кишки. Для хворих з коморбідною патологією характерним є порушення місцевого імунітету. В них знижується якість життя, причому при алкогольному ХП на тлі ХБ більш суттєво, ніж при біліарному ХП знижені показники болю та загального здоров'я. Новими є дані щодо ефективності магнію в комплексному лікуванні коморбідних захворювань. Комплексна терапія сприяє зменшенню клінічних проявів ХП, поліпшенню відтоку секрету залози, покращанню її функціонального стану та зменшенню сонографічних ознак ХП.

Практичне значення одержаних результатів. Виявлені порушення обміну магнію при ХП на тлі ХБ стали основою для обґрунтування доцільності комплексного лікування вказаної патології з включенням препарату магнію, що сприяє підвищенню ефективності терапії ХП і поліпшенню якості життя пацієнтів.

Результати дослідження впроваджені в роботу Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова, Комунальної міської клінічної лікарні №2 м. Тернополя, міської поліклініки №1 м. Чернівці, а також у навчальний процес Донецького національного медичного університету ім. М. Горького,

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною працею автора. Дисертантка виконала пошук та аналіз літератури, провела обстеження хворих, узагальнила одержані результати, виконала статистичну обробку результатів. Вона самостійно написала та оформила дисертаційну роботу, впровадила результати у практику та навчальний процес, брала участь в обговоренні одержаних результатів під час наукових конференцій. Здобувач не використовувала ідей та результатів співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях молодих вчених (м. Донецьк, 2011, 2012, 2013, 2014), науково-практичних конференціях «Сучасні технології в діагностиці та лікуванні гастроентерологічних захворювань» (м. Дніпропетровськ, 2011, 2013), науково-практичній конференції «Складні аспекти гастроентерології» (м. Донецьк, 2011), зустрічах Українського Клубу панкреатологів (м. Донецьк, 2011, 2012, 2013; м. Львів, 2014), науково-практичній конференції за міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (м. Харків, 2013), науково-практичній конференції «Складні питання гастроентерології та дієтології» (м. Івано-Франківськ, 2014), Українському Гастроентерологічному тижні (м. Харків, 2016), з'їзді наукового товариства гастроентерологів Росії (м. Москва, 2011), XIII, XIV, XV, XVI Міжнародних Слов'яно-Балтійських наукових форумах «Санкт-Петербург — Гастро» (м. Санкт-Петербург, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015), XVII, XIX Російських гастроентерологічних тижнях (м. Москва, 2011, 2013), 40-й та 41-й наукових сесіях ЦНДІ гастроентерології (м. Москва, 2014, 2015), зустрічах Європейського Клубу панкреатологів (м. Магдебург, Німеччина 2011; м. Прага, Чехія, 2012; м. Цюрих, Швейцарія; м. Толедо, Іспанія), зустрічі Міжнародної Асоціації панкреатологів та Кореїської Панкреатобіліарної Асоціації (м. Сеул, Південна Корея, 2013).

Здобувачка є стипендіатом конкурсу наукових робіт молодих учених, приуроченого до V з'їзду гастроентерологів України (м. Київ, 2014). Робота двічі одержала гранти Європейського Клубу панкреатологів (м. Магдебург, Німеччина, 2011; м. Цюрих, Швейцарія, 2014), а також Міжнародної Асоціації панкреатологів (м. Сеул, Південна Корея, 2013).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 33 наукові роботи, з них 1 глава в монографії, 7 статей у наукових журналах, 4 статті у збірках наукових праць (в тому числі 6 статей опубліковано у фахових виданнях України, 1 – у закордонному періодичному виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз), 20 тез; 13 робіт написані в моноавторстві. Отримано 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 166 сторінках друкованого тексту, з яких 111 сторінок становить основний текст, і включає вступ, огляд літератури, 5 розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації, додатки. Список використаних джерел включає 142 роботи кирилицею та 199 латиницею. Дисертація ілюстрована 5 таблицями, 24 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилися 128 хворих на ХП в стадії загострення на тлі необструктивного (простого) ХБ у стадії загострення легкого ступеня. Жінок було 72 (56,2%), а чоловіків — 56 (43,8%). Обстежені пацієнти мали вік від 32 до 68 років.

У відповідності з МКХ 10-го перегляду ХП має шифри K86.0 (алкогольний ХП) та K86.1 (інші ХП), а ХБ — J41.0. При встановленні діагнозу та призначенні лікування ґрунтувалися на Уніфікованому клінічному протоколі первинної, а також вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит» (Наказ МОЗ України № 638 від 10.09.2014) та Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень» (Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013). При цьому діагноз ХБ встановлено при виключенні хронічного обструктивного захворювання легень (за клінічними та спірографічними даними). Враховували також рекомендації GOLD від 2015 року і Європейські класифікації та стандарти діагностики та лікування (Lohr J.-M., 2015).

Серед хворих 75 (58,6%) були з біліарним ХП та 53 (41,4%) з алкогольним ХП. На куріння вказували всі хворі з алкогольним ХП та 28 (37,3%) хворих з біліарним ХП. Серед тих, хто палив, показник пачко-років становив $7,2 \pm 1,2$.

Усі хворі, в залежності від застосованого лікування, були поділені на дві групи: основну та групу порівняння. До кожної групи увійшли по 64 пацієнти. Групи були зіставні за статтю, віком, тривалістю ХП та ХБ і за етіологією ХП.

Лікування проводили згідно вітчизняного Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації при ХП.

Хворі обох груп отримували дієтотерапію; їм був заборонений прийом алкоголю. Усі хворі отримували креон, доза якого залежала від вираженості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. За наявності цукрового діабету пацієнти отримували цукрознижувальні препарати, призначені ендокринологом. 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 виникненні гострого болю його доповнювали но-шпою або но-шпою форте), анальгетики (переважно баралгін), інфузійна терапія (переважно реополіглюкін). Крім того, у випадку лихоманки, лейкоцитозу, прискореного ШОЕ хворим призначали антибактеріальні засоби (як правило, комбінацію метронідазолу із цефуроксимом). Для лікування СНБР (при його виявленні) призначали ніфуроксазид 100 мг по 2 таблетки 4 рази на день, 7 днів.

Хворі основної групи, крім зазначених вище засобів базисної терапії, отримували препарат магнію з вітаміном В6 по 1 ампулі per os, 3 рази на день, 3 тижні (вміст ампули змішували з половиною склянки кип'яченої води кімнатної температури). При виявленні СНБР замість ніфуроксазиду призначали пробіотик на основі *Bacillus clausii* по одному флакону 3 рази на день між прийомами їжі (через рівні проміжки часу) протягом 3 тижнів.

Хворі групи порівняння отримували тільки базисну терапію.

Для лікування ХБ хворим обох груп призначали фітопрепарат бронхіпрет по 1 таблетці тричі на день, впродовж 4 тижнів, фенспірид по 80 мг 2 рази на день, впродовж 4 тижнів, інгаляції з амброксолом 2 рази на день, впродовж 10 днів. Стаціонарне лікування тривало 19–20 днів.

Контрольна група складалася з 30 осіб: 20 (66,7%) практично здорових осіб, зокрема 12 (40,0%) чоловіків та 18 (60,0%) жінок, вік яких становив від 30 до 65 років.

В досліджуваних пацієнтів проводили клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження.

Вираженість скарг оцінювали відповідно до напівкількісної шкали. На основі такої оцінки вираховували показник середнього ступеня тяжкості (ССТ) (Лапач С.Н., 2000).

При аналізі супутніх захворювань ми отримали наступні дані. В першу чергу, нас цікавили захворювання жовчних шляхів, як причина біліарного ХП. Жовчнокам'яна хвороба була діагностованою у 18 (14,1%) хворих (у 10 — 7,8% хворих була проведена холецистектомія не пізніше, ніж за рік до поступлення у клініку), хронічний безкам'яний холецистит — у 42 (32,8%) хворих, холестероз жовчного міхура — у 10 (7,8%) хворих, дисфункція жовчного міхура та/або сфінктера Одді — у 5 (3,9%) хворих. Крім того, у наших пацієнтів мали місце наступні супутні захворювання: неалкогольний стеатогепатит — у 35 (27,3%) хворих, хронічний алкогольний гепатит — у 29 (22,7%) хворих, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба — у 35 (27,3%) хворих, хронічний гастродуоденіт — у 83 (64,8%) хворих, пептична виразка шлунка та/або дванадцятипалої кишки, неактивна фаза — у 21 (16,4%) хворого, цукровий діабет — у 25 (19,5%) хворих, сечокам'яна хвороба — у 8 (6,3%) хворих, ожиріння I–II ступеня — у 25 (19,5%) хворих, деформуючий остеоартроз — у 2 (1,6%) хворих. Усі супутні захворювання клінічно були менш виражені, ніж ХП та ХБ і знаходилися в фазі ремісії та/або мали стабільний перебіг.

Що стосується цукрового діабету, то у 5 (3,9%) хворих це був цукровий діабет I типу, у 7 (5,5%) хворих — цукровий діабет II типу, у 13 (10,2%) хворих — панкреатогенний цукровий діабет. Серед випадків панкреатогенного цукрового діабету в 11 (8,6%) хворих він був пов'язаний з алкогольним ХП, а у 2 (1,6%) хворих — з біліарним ХП.

Пацієнтам на початку обстеження проводили загальні клінічні аналізи крові, сечі та копроскопію.

Для оцінки феномену «ухилення» ферментів у кров та стану зовнішньосекреторної функції ПЗ до та після лікування вивчали активність α -амілази крові та сечі, панкреатичної ізоамілази (Р-ізоамілази) крові та сечі, ліпази крові, оцінювали дебіти уроамілази — D1 (базальний), D2 (через 30 хвилин після прийому стандартного сніданку), D3 (через 60 хвилин після прийому того ж самого сніданку), розраховували коефіцієнти індукції ендогенного панкреозиміну — K1 (через 30 хвилин після прийому стандартного сніданку) та K2 (через 60 хвилин після прийому того ж самого сніданку). Стандартний сніданок складався зі 100 г

білого хліба, 20 г вершкової олії, 100 г сиру, 200 мл чаю із 5 г цукру (Лендшел М.Ф., 1985).

Крім того, у хворих до та після лікування визначали показники фекальної панкреатичної еластази-1 (Cartmell M.T., 2005).

Для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ і визначення типів панкреатичної секреції виконували її пряме зондове дослідження. При цьому застосовували еуфілін-кальцієвий тест, використовували спеціальний двоканальний гастродуоденальний зонд (Губергриц Н.Б., 2000). Враховували об'єм і час виділення п'яти порцій. Оцінювали об'єм дуоденального вмісту, дебіт-годину α -амілази, Р-ізоамілази, ліпази, трипсину, бікарбонатів. Таке дослідження було проведене після лікування у 98 (76,6%) хворих.

Всі біохімічні дослідження проводили на аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди). Активність α -амілази, Р-ізоамілази в крові, сечі, дуоденальному вмісті досліджували на тому ж самому аналізаторі з використанням наборів фірми Lachema (Чехія). Активність ліпази в крові та дуоденальному вмісті визначали на тому ж аналізаторі з використанням наборів фірми Sentinell (Італія).

Дебіт-годину бікарбонатів і трипсину в дуоденальному вмісті оцінювали ручними методами. Показники бікарбонатів визначали методом зворотного титрування, а показники трипсину — методом Гросса (Богер М.М., 1982).

Вміст панкреатичної еластази-1 у калі вивчали на імуноферментному аналізаторі Sanofi (Франція) з використанням наборів фірми Schebo (Німеччина).

Ендокринну функцію ПЗ до та після лікування оцінювали за допомогою визначення рівня глюкози та імунореактивного інсуліну в крові. Для останнього дослідження застосовували набори виробництва «ІБОХ» (Білорусь), лічильник гама-імпульсів «Гамма-800» (Медапаратура, Україна) (Уманський В.Я., 2002).

Сонографію ПЗ виконували до та після лікування за допомогою апарату ALOKA SSD-630 (Японія). Оцінювали розміри ПЗ та її частин (головки, тіла, хвоста), чіткість контурів, однорідність структури, ехогенність, діаметр вирсунгіанової протоки, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Крім того, проводили ультразвукову гістографію в ділянці голівки ПЗ із оцінкою показника L, показника однорідності (N), гістографічного коефіцієнта K_{gst} (Губергриц Н.Б., 2002).

36 (28,1%) хворим була виконана комп'ютерна томографія органів черевної порожнини та заочеревного простору.

Всім хворим до та після лікування, а також здоровим визначали рівень магнію в крові за допомогою наборів Lachema (Чехія) на біохімічному фотометрично-кінетичному аналізаторі ABXk-02-“NPP-TM” (Росія). Вміст магнію у волосі визначали методом атомно-абсорбційної спектроскопії на аналізаторі THERMO ELECTRON (США) (Чайка В.К., 2007).

33 (25,8%) хворим до лікування було проведено зондування худой кишки вранці натщесерце (після 12–14 годин утримання від прийому їжі); на відстані 15–20 см за дуоденоєюнальною зв'язкою за допомогою зонда конструкції Ц.Г. Масевича, запропонованого для аспіраційної біопсії слизової оболонки шлунку (Масевич Ц.Г., 1976), але більш довгого (до 150 см). Положення капсули зонда перед аспірацією вмісту кишки контролювалося рентгеноскопічно.

Активність лізоциму в секреторному хімузі тонкої кишки оцінювалася турбодиметричним методом (Каграманова К.А., 1966).

Для вивчення мікробної флори в секреторному хімузі тонкої кишки проводили посів на низку поживних середовищ (Ендо, Сабуро, бактагар Плоскірева, кров'яний та сольовий агар) з наступним виділенням чистих культур для ідентифікації та з перерахуванням кількості мікробних тіл в 1 мл секреторного хімусу.

Для діагностики СНБР у тонкій кишці до та після лікування проводили також водневий дихальний тест (Мікро Н₂-аналізатор; Мікро Медикал Лімітед, Велика Британія). Пацієнти приймали 10 г лактулози вранці натще після обробки порожнини рота антисептиком. Водень, який видихується, вимірювали перед проведенням тесту і через 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 та 180 хвилин (Парфенов А.И., 2009).

Рівень IgG, A, M у тонкокишковому вмісті досліджувався автоматизованим методом на біохімічному аналізаторі KONE, Фінляндія (Bruver R.M., 1978). Рівень секреторного IgA вивчався у тонкокишковому вмісті методом радіальної імунодифузії за допомогою антисироваток (Біомед, Росія) (Mancini G., 1964).

Всім хворим до та після лікування проводили загальний аналіз мокротиння, досліджували функцію зовнішнього дихання. 11 (8,6%) хворим проводили фібротрахеобронхоскопію з аналізом змивів з бронхів. Оцінювали вираженість задишки за модифікованою шкалою Медичної Дослідницької Ради та проводили тест оцінки хронічного обструктивного захворювання легень для диференційної діагностики.

До та після основного етапу лікування оцінювали якість життя хворих з використанням опитувальника SF-36 та врахуванням особливостей цієї шкали при ХП (Forsmark C.E., 2006).

Статистична обробка отриманих даних виконувалася з використанням пакету MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993–2016) та авторського пакету MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004–2014). Для представлення даних обчислювалася: середня величина (M), її помилка (m). Для проведення перевірки статистичних гіпотез використано параметричні та непараметричні критерії: при порівнянні двох груп використано критерій Ст'юдента або критерій W-Вілкоксона, при порівнянні показників до та після лікування — критерій Ст'юдента для пов'язаних вибірок або W-критерій Вілкоксона. Для порівняння якісних показників використано критерій хі-квадрат. При проведенні порівняння для трьох груп — ANOVA або критерій Крускала-Уолліса, для апостеріорних множинних порівнянь використано параметричний критерій Ньюмана-Кейлса або непараметричний критерій Данна, відповідно (Лапач С.Н., 2000; Лях Ю.Є., 2006). Критичний рівень значущості $\alpha_{кр.}=0,05$ у всіх випадках. При вивченні взаємозв'язку між двома ознаками для оцінки його напрямленості і сили визначали коефіцієнти лінійної кореляції (r) Пірсона або показник рангової кореляції (η) Спірмена (Лапач С.Н., 2000).

Для кількісної оцінки клінічного ефекту проводився розрахунок показника відносного ризику (ВР), розраховувався його 95% вірогідний інтервал (95% ВІ).

Результати дослідження та їх обговорення. Для біліарного ХП був

характерним більш інтенсивний абдомінальний біль, ніж для алкогольного ХП на тлі ХБ. При біліарному ХП інтенсивний біль спостерігався в 53,4%, а при алкогольному ХП — в 41,5% випадків, ступінь вираженості при біліарному ХП була вищою ($p < 0,05$). ССТ абдомінального болю при біліарному ХП становив 2,44, а при алкогольному ХП — 2,21. При біліарному ХП на тлі ХБ біль частіше локалізувався в епігастрії та в обох підребер'ях (49,4%), а при алкогольному ХП — в лівому підребер'ї (45,3%). Іррадіація болю при біліарному ХП частіше була за типом повного поясу (42,7%), а при алкогольному ХП — за типом лівого напівпоясу (41,5%), відмінність проявів локалізації була статистично значущою ($p < 0,05$).

Пацієнти з біліарним ХП частіше (серед диспепсичних явищ) вказували на гіркоту в роті (56,0%), а пацієнти з алкогольним ХП — на нудоту (43,4%). ССТ диспептичних явищ при біліарному ХП становив 1,82, а при алкогольному ХП — 1,76.

При алкогольному ХП на тлі ХБ суттєво значніше були виражені клінічні прояви зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ і астенія.

Клінічні прояви ХБ не мали відмінностей від класичного перебігу. В жодного пацієнта не було клінічних ознак обструкції, а також відхилень у показниках функції зовнішнього дихання, характерних для обструкції (зокрема, не було зниження об'єму форсованого видиху за 1 с, зменшення індексу Тиффно). Тяжкість задишки за модифікованою шкалою Медичної Дослідницької Ради не перевищувала 1 бал, а результати тесту оцінки хронічного обструктивного захворювання легень були нижче 10.

При алкогольному ХП на тлі ХБ розвивався феномен «ухилення» ферментів у кров за рахунок підвищення активності Р-ізоамілази крові та сечі. Для цього ж варіанту ХП на тлі ХБ характерним було підвищення всіх дебітів уроамілази та коефіцієнтів індукції ендогенного панкреозиміну, але без побічних ознак утруднення відтоку панкреатичного секрету. При біліарному ХП були підвищені D3 і K2, причому спостерігалися неправильні співвідношення між D2 та D3, K1 та K2, що є непрямими ознаками утруднення відтоку секрету ПЗ.

За результатами дослідження фекальної панкреатичної еластази-1 показники виявилися нормальними в 5 (9,4%) хворих на алкогольний ХП і в 26 (34,7%) хворих на біліарний ХП. Ризик розвитку панкреатичної недостатності при алкогольному ХП був вищим ($p < 0,05$), ВР=1,3 (95% ВІ 1,1–1,6): панкреатична недостатність у цих пацієнтів виникала у 90,4% випадків, у хворих на біліарний ХП — у 69,3%. Таким чином, зниження зовнішньої секреції ПЗ значно частіше мало місце при алкогольному ХП. При цьому варіанті захворювання легка панкреатична недостатність (показники еластази-1 — 150–200 мкг/г) виявлена в 9 (17,0%) хворих, помірна панкреатична недостатність (показники еластази-1 — 100–150 мкг/г) — в 29 (54,7%) хворих, важка недостатність (показники еластази-1 нижче 100 мкг/г) — в 10 (18,9%) хворих. У пацієнтів з біліарним ХП легка недостатність визначалася в 26 (34,7%) хворих, помірна недостатність — в 18 (24,0%) хворого, важка недостатність — в 5 (6,7%) хворих. Крім того, при прямому зондовому дослідженні після введення стимуляторів панкреатичної секреції при алкогольному ХП було виявлено суттєве зменшення дебіт-годин ліпази

та трипсину ($p < 0,05$), а при біліарному ХП — зменшення об'єму секрету ПЗ ($p < 0,05$).

У пацієнтів з біліарним ХП найчастішим був нижній обтураційний тип секреції ПЗ (48,0%), а у пацієнтів з алкогольним ХП значно частіше, ніж при біліарному ХП ($p < 0,05$) реєстрували гіпосекреторний тип секреції ПЗ (30,2%).

Щодо ендокринної функції ПЗ, то у хворих середні показники глюкози й імунореактивного інсуліну крові не відрізнялися вірогідно від показників практично здорових.

При біліарному ХП на тлі ХБ частіше, ніж при алкогольному ХП мало місце збільшення усієї ПЗ або її частини, а також зниження ехогенності паренхіми органу та розширення вірсунгіанової протоки ($p < 0,05$). При алкогольному ХП частіше, ніж при біліарному ХП виявлялися підвищення ехогенності тканини ПЗ, наявність псевдокіст та кальцифікатів в її тканині ($p < 0,05$). При алкогольному ХП більш суттєво підвищувався показник L та знижувався K_{gst} ультразвукової гістограми ПЗ ($p < 0,05$).

При ХП на тлі ХБ були значно знижені всі показники якості життя ($p < 0,05$), які характеризують фізичне та психічне здоров'я, причому при алкогольному ХП більш суттєво, ніж при біліарному ХП були знижені показники болю та загального здоров'я ($p < 0,05$).

У хворих на ХП на тлі ХБ мікробна флора при зондуванні худой кишки в її вмісті виявлялася статистично значуще частіше (66,7%), ніж у здорових людей ($p < 0,001$). Середні показники кількості мікроорганізмів у секреторному хімусі з тонкої кишки у обстежених хворих також були значно збільшені — до $162,6 \times 10^3 \pm 32,1 \times 10^3/\text{мл}$ ($p < 0,001$). Число видів мікроорганізмів у вмісті тонкої кишки значно перевищувало цей показник в контрольній групі ($p < 0,05$), причому найчастіше виявляли кишкову паличку (39,4%).

Вміст лізоциму та секреторного IgA в хімусі тонкої кишки при ХП на тлі ХБ не був змінений в порівнянні з контролем. Концентрація IgG та IgA в тонкокишечному вмісті у хворих із коморбідною патологією була значно підвищена ($p < 0,05$).

При водневому дихальному тесті СНБР було діагностовано в 80,0% випадків біліарного ХП та у 92,5% випадків алкогольного ХП на тлі ХБ.

Вміст магнію у крові не мав статистично значущих відмінностей від цього показника у здорових, а рівень магнію у волоссі виявився суттєво нижчим, ніж у здорових — $218,7 \pm 20,9$ мкг/г ($p < 0,05$). При алкогольному ХП рівень магнію у волоссі — $186,6 \pm 15,3$ мкг/г, а при біліарному ХП — $233,5 \pm 13,1$ мкг/г ($p < 0,05$).

Вміст магнію у волоссі у хворих із коморбідною патологією залежав від ступеня панкреатичної недостатності (кореляція між показником магнію у волоссі та фекальною еластазою-1 — $\eta = +0,67$; $p < 0,05$). При дефіциті магнію більше виражений феномен «ухилення» ферментів у кров (наприклад, кореляція між показником магнію у волоссі та активністю Р-ізоамілази сечі — $r = -0,45$; $p < 0,05$). Крім того, при дефіциті магнію виникає схильність до спазму сфінктера Одді, про що побічно свідчать негативні залежності між рівнем магнію у волоссі та D3, K2. При зниженні показника магнію у волоссі зростає вираженість абдомінального болю (кореляція

магній — ССТ болю — $r=-0,52$; $p<0,05$), диспепсії (кореляція магній — ССТ диспепсії — $r=-0,40$), астенії (кореляція магній — ССТ астенії — $r=-0,81$; $p<0,05$). Ці зв'язки вказують на значну роль магнію в патогенезі поєднаних захворювань.

Під впливом лікування біль зменшився або зник у 75,0% хворих основної групи, застосування комплексної терапії ХП з включенням магнію дозволяє у два рази знизити ризик того, що в процесі лікування інтенсивність болю не зменшиться ($p<0,05$; $BP=0,5$, 95% ВІ 0,3–0,9) у порівнянні із базисною терапією (рис. 1).

Диспептичний синдром значно зменшився або навіть зник під впливом лікування у 81,3% хворих, які отримували додатково до традиційного лікування магній, тоді як в групі порівняння такий результат досягався рідше, застосування комплексної терапії ХП з включенням магнію знизити ризик того, що лікування не зменшить диспептичні явища ($p<0,05$; $BP=0,5$, 95% ВІ 0,3–0,8). ССТ диспепсії в основній групі знизився на 0,77, а в групі порівняння — на 0,50 ($p<0,05$) (рис. 1).

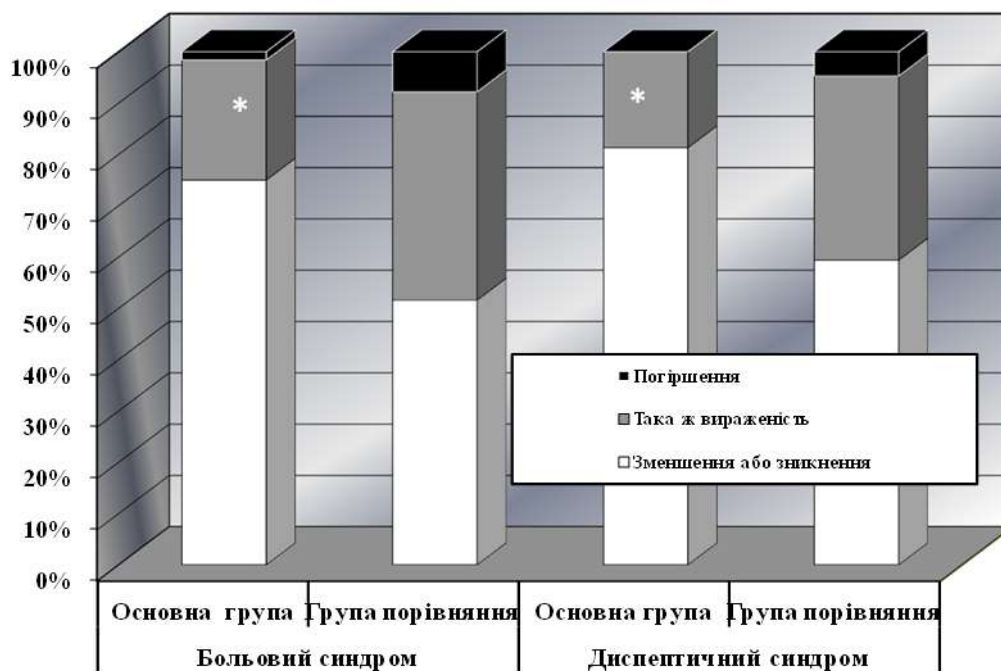


Рис. 1. Вплив двох варіантів лікування на клінічні прояви ХП в поєднанні з ХБ (* — різниця між групами статистично значуща, $p<0,05$).

Виражені переваги основного варіанту терапії були виявлені у відношенні впливу на астеничний синдром. До закінчення лікування у основній групі ССТ астенії склав 0,48, тоді як у групі порівняння — 1,06 ($p<0,05$).

Активність α -амілази, ліпази крові, а також α -амілази сечі в процесі лікування статистично значуще не змінювалася.

Рівні Р-ізоамілази крові і сечі в процесі лікування хворих основної групи знижувалися ($p<0,05$) і середні показники наприкінці лікування входили в рамки норми. У хворих групи порівняння зниження показників Р-ізоамілази крові і сечі також було статистично значуще, але воно було виражено менше і середні показники цієї групи після лікування залишалися вищими за норму. Дуже важливо, що показники Р-ізоамілази сечі у хворих, які отримували препарат магнію, після

лікування були нижчими ($p<0,05$), ніж у хворих групи порівняння (рис. 2).

Включення в терапію магнію сприяло зниженню ($p<0,05$) D2 і D3 з відновленням правильного співвідношення $D2>D3$. Базисна терапія призводила до статистично значущого зменшення лише D2, а патологічне співвідношення $D3>D2$ зберігалось. У відповідності до цього, лікування хворих основної групи сприяло зниженню ($p<0,05$) K1 і K2. При лікуванні хворих групи порівняння статистично значуще знижувався тільки K1. Таким чином, в основній групі відновлювалося нормальне співвідношення $K1>K2$, а у хворих групи порівняння зберігалось патологічне співвідношення $K2>K1$.

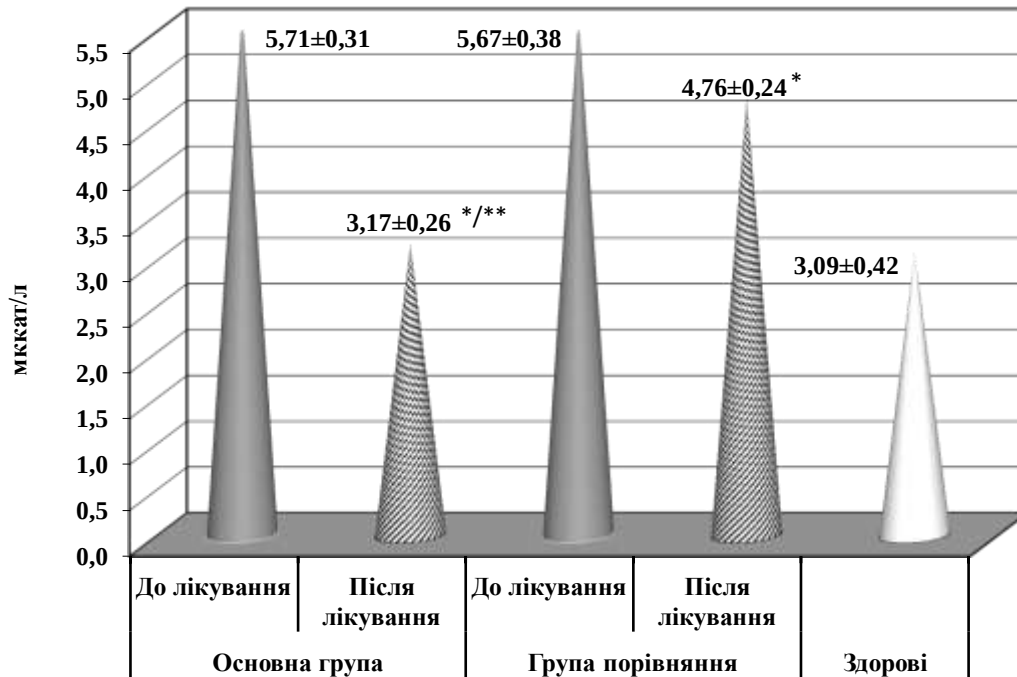


Рис. 2. Динаміка активності Р-ізоамілази сечі у хворих з ХП на тлі ХБ двох груп в процесі лікування (* — різниця між показниками до та після лікування статистично значуща, $p<0,05$); ** — різниця між основною групою та групою порівняння після лікування статистично значуща, $p<0,05$).

За результатами прямого зондового дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ було виявлено, що об'єм дуоденального вмісту, дебіт-година трипсину та ліпази після лікування були вищі в основній групі, ніж у групі порівняння ($p<0,05$). Суттєво рідше в основній групі визначався нижній обтураційний тип (25,0%) і значно частіше — нормальний (12,5%) та гіперсекреторний (17,2%) варіанти панкреатичної секреції ($p<0,05$). Нормальний тип секреції ПЗ після лікування в групі порівняння зовсім не зустрічався, нижній обтураційний тип виявлявся в 1,8 рази частіше, а гіперсекреторний тип — в 1,8 рази рідше. Показники фекальної еластази-1 після лікування з включенням магнію стали суттєво вищими, ніж після лікування тільки базисними засобами.

При терапії з включенням магнію за даними сонографії та ультразвукової гістографії ПЗ зменшувалася частота розширення вірсунгіанової протоки; під впливом обох варіантів лікування статистично значуще підвищувалися однорідність тканини ПЗ та гістографічний коефіцієнт.

Під впливом лікування зміни рівня магнію у крові не виявлено ($p>0,05$). Вміст магнію у волоссі у хворих основної групи збільшився — до $285,6\pm 17,5$ мкг/г ($p<0,05$). У групі порівняння мала місце тільки тенденція до зростання цього показника до $227,5\pm 20,7$ мкг/г ($p>0,05$).

Після основного варіанту лікування СНБР за даними водневого дихального тесту зберігався тільки в 26,6% випадків в основній групі і в 45,3% випадків у групі порівняння ($p<0,05$), тобто при включенні в терапію магнію та пробіотика на основі *Bacillus clausii* СНБР після терапії діагностували в 1,7 рази рідше, показник $BP=0,59$ (95% ВІ 0,36–0,96).

Вплив обох варіантів лікування на клінічні прояви ХБ та результати дослідження мокротиння був майже однаковим.

Лікування з використанням препарату магнію дозволяло досягти кращих показників якості життя (як фізичного, так і психічного здоров'я), ніж у групі порівняння ($p<0,05$). Так, після лікування у хворих основної групи показник болю склав $68,4\pm 2,1$ балів, у хворих групи порівняння — $56,8\pm 2,4$ ($p<0,05$); показник загального здоров'я був рівним, відповідно, $70,6\pm 1,4$ та $57,3\pm 1,8$ балів ($p<0,05$). Показник фізичного функціонування після запропонованого нами варіанту лікування підвищився до $64,6\pm 1,4$ балів, а після традиційної терапії — до $48,7\pm 1,6$ ($p<0,05$); показник рольового фізичного функціонування в основній групі склав $63,4\pm 1,7$ бали, у групі порівняння — $44,8\pm 1,9$ ($p<0,05$).

Стан психічного здоров'я також значніше покращився у хворих основної групи: показник життєздатності після лікування в цій групі склав $60,3\pm 2,1$ балів, у групі порівняння — $51,7\pm 1,9$ ($p<0,05$); показник психологічного здоров'я після основного варіанту лікування склав $71,6\pm 2,4$ балів, після традиційної терапії — $53,8\pm 2,7$ ($p<0,05$); показники соціального функціонування й рольового емоційного функціонування підвищилися в основній групі до $68,3\pm 1,9$ та до $66,8\pm 1,3$ балів. У групі порівняння ці показники після лікування склали, відповідно, $51,4\pm 2,1$ та $50,7\pm 0,7$ балів ($p<0,05$).

Таким чином, включення магнію до комплексного лікування ХП на тлі ХБ є патогенетично обґрунтованим, доцільним та ефективним.

ВИСНОВКИ

У роботі вирішено актуальне наукове і практичне завдання, що стосується внутрішніх хвороб — підвищення ефективності лікування ХП в поєднанні з ХБ на основі вивчення рівня магнію в крові та волоссі, його кореляційних зв'язків з іншими клініко-лабораторними даними та включення до комплексної терапії препарату магнію.

1. При біліарному ХП на тлі ХБ інтенсивний біль спостерігався в 53,4%, а при алкогольному ХП — в 41,5% випадків ($p<0,05$). Пацієнти з біліарним ХП частіше (серед диспепсичних явищ) вказували на гіркоту в роті (56,0%), а пацієнти з алкогольним ХП — на нудоту (43,4%). При алкогольному ХП на тлі ХБ суттєво значніше домінували виражені клінічні прояви зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ, астенія. Клінічні прояви ХБ не мали відмінностей від

класичного перебігу.

2. При алкогольному ХП на тлі ХБ спостерігався феномен «ухилення» ферментів у кров, але без побічних ознак утруднення відтоку панкреатичного секрету. При біліарному ХП спостерігалися непрямі ознаки утруднення відтоку секрету ПЗ. При алкогольному ХП вищий ($p < 0,05$) ризик розвитку панкреатичної недостатності, $BP=1,3$ (95% ВІ 1,1–1,6), у порівнянні з біліарним ХП. У пацієнтів з біліарним ХП найчастіше виявляли нижній обтураційний тип секреції ПЗ (48,0%), а у пацієнтів з алкогольним ХП значно частіше, ніж при біліарному ХП ($p < 0,05$), реєструвався гіпосекреторний тип секреції ПЗ (30,2%).

3. При біліарному ХП на тлі ХБ частіше, ніж при алкогольному ХП, мало місце збільшення усієї ПЗ або її частини, зниження ехогенності паренхіми органу та розширення вірсунгіанової протоки ($p < 0,05$). При алкогольному ХП частіше виявлялися підвищення ехогенності тканини ПЗ, наявність псевдокіст і кальцифікатів ($p < 0,05$).

4. Вміст магнію у крові не мав статистично значущих відмінностей від цього показника у здорових, але рівень магнію у волоссі виявився суттєво нижчим, ніж у здорових — $218,7 \pm 20,9$ мкг/г ($p < 0,05$). При алкогольному ХП показник магнію у волоссі був менший ($p < 0,05$), ніж при біліарному ХП на тлі ХБ.

5. Вміст магнію у волоссі хворих із коморбідною патологією залежав від ступеня панкреатичної недостатності (кореляція між показником магнію у волоссі та фекальною еластазою-1 — $\eta = +0,67$, $p < 0,05$). При дефіциті магнію був більше виражений феномен «ухилення» ферментів у кров (кореляція між показником магнію у волоссі та активністю Р-ізоамілази сечі — $r = -0,45$, $p < 0,05$). При зниженні показника магнію у волоссі зростала вираженість абдомінального болю (кореляція магній — ССТ болю — $r = -0,52$, $p < 0,05$), диспепсії (кореляція магній — ССТ диспепсії — $r = -0,40$, $p < 0,05$), астенії (кореляція магній — ССТ астенії — $r = -0,81$, $p < 0,05$).

6. У хворих на ХП на тлі ХБ спостерігалось зростання частоти виявлення СНБР відносно здорових: мікробна флора (при зондуванні худой кишки) в її вмісті виявлялася частіше (66,7%), ніж у здорових людей ($p < 0,001$).

7. При ХП на тлі ХБ були значно знижені всі показники якості життя ($p < 0,05$), які характеризують фізичне та психічне здоров'я, причому при алкогольному ХП домінували (більш суттєво, ніж при біліарному ХП) знижені показники болю та загального здоров'я ($p < 0,05$).

8. Встановлено, що застосування комплексної терапії ХП із включенням препарату магнію дозволяє знизити ризик відсутності зменшення інтенсивності болю ($p < 0,05$), $BP=0,5$ (95% ВІ 0,3–0,9), у порівнянні із традиційною терапією. При включенні до лікування препарату магнію зменшується вираженість феномену «ухилення» ферментів у кров, підвищуються ($p < 0,05$) дебіти ліпази та трипсину, зменшується частота нижнього обтураційного типу секреції ПЗ ($p < 0,05$). Показники фекальної еластази-1 після комплексного лікування з препаратом магнію є суттєво вищими, ніж після призначення тільки базисних засобів ($p < 0,05$).

При терапії з включенням магнію за даними сонографії зменшується частота розширення вірсунгіанової протоки, зростає ($p < 0,05$) вміст магнію у волоссі,

досягаються кращі показники якості життя, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$). Лікування препаратом магнію та пробіотиком на основі *Bacillus clausii* сприяє зменшенню частоти СНБР – показник $BP = 0,59$ (95% ВІ 0,36–0,96).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ХП в поєднанні з ХБ доцільно визначати вміст магнію у волоссі. При рівні нижче 250 мкг/г слід призначати препарат магнію з вітаміном В6 по 1 ампулі per os 3 рази на день 3 тижні (вміст ампули змішувати з половиною склянки кип'яченої води кімнатної температури).

2. При ХП на тлі ХБ необхідно проводити водневий дихальний тест для діагностики СНБР і, у разі його виявлення, призначати відповідне лікування. Ефективним є використання пробіотика на основі *Bacillus clausii* по одному флакону 3 рази на день між прийомами їжі (через рівні проміжки часу) протягом 3 тижнів.

3. Хворим із поєднанням ХП та ХБ у склад комплексної терапії доцільно включати препарат магнію (дозу вказано вище), зокрема при біліарному ХП, за наявності інтенсивного абдомінального болю, астенії, «ухилення» ферментів у кров, непрямих (неправильні співвідношення дебітів уроамілази та коефіцієнтів індукції ендogenousного панкреозиміну) та прямих (нижній обтураційний тип панкреатичної секреції, зменшення об'єму дуоденального вмісту) ознак утруднення відтоку секрету ПЗ, зниження дебітів ліпази та трипсину при зондовому дослідженні, показників фекальної еластази-1, розширення вірсунгіанової протоки при сонографії.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ярошенко Л. А. Особенности патогенеза и лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом / Л. А. Ярошенко // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 1. – С. 108–112.

2. Ярошенко Л. О. Клінічні особливості, функціональні та структурні зміни підшлункової залози у хворих із сполученням хронічного панкреатиту та хронічного бронхіту / Л. О. Ярошенко // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2015. – № 4. – С. 56–62..

3. Ярошенко Л. А. Клиническая эффективность патогенетического подхода к лечению хронического панкреатита в сочетании с хроническим бронхитом / Л. А. Ярошенко // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ : Пороги, 2011. – Вип. 45. – С. 536–540.

4. Ярошенко Л. А. Особенности нарушения обмена магния при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ : Журфонд, 2012. – Вип. 46. – С. 222–227..

5. Ярошенко Л. А. Динамика внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом под влиянием лечения препаратом магния / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц // Гастроентерологія. – 2013. – № 3. – С. 102–108. *(Дисертантка призначала лікування та аналізувала його результати).*

6. Ярошенко Л. А. Клинические особенности, течение и дифференциальная диагностика болевого синдрома при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц // В кн. : Хроническая абдоминальная боль в клинической практике / Под ред. Н. Б. Губергриц, А. Э. Дорофеева. – Донецк : Лебедь, 2013. – 94–118 с. *(Дисертантка самостійно описала клінічні особливості абдомінального болю).*

7. Ярошенко Л. О. Ефективність препарату магнію в лікуванні хворих із сполученням хронічного панкреатиту та хронічного бронхіту / Л. О. Ярошенко // Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. Імунології : зб. наук. праць. – Київ ; Луганськ, 2014. – Вип. 4. – С. 307–325.

8. Ярошенко Л. А. Патогенетическое значение содержания магния в крови и волосах при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2013. – № 2. – С. 57–62.

9. Ярошенко Л. А. Влияние коррекции магниевых гипомикроэлементоза на показатели качества жизни у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом / Л. А. Ярошенко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 56–62. <http://www.science-education.ru/130-24003>

10. Ярошенко Л. А. Физиологическая роль и значение магния в терапии внутренних болезней (Часть 1) / Л. А. Ярошенко, О. П. Ревко // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2010. – № 2. – С. 62–66. *(Дисертантка проаналізувала дані літератури щодо вмісту магнію в органах та тканинах).*

11. Ярошенко Л. А. Физиологическая роль и значение магния в терапии внутренних болезней (Часть 2) / Л. А. Ярошенко, О. П. Ревко // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2010. – № 3. – С. 60–65. *(Дисертантка проаналізувала літературні дані щодо впливу магнію на діяльність органів травлення в нормі та при патології).*

12. Ярошенко Л. А. Роль магния в физиологических процессах и лечении внутренних болезней (обзор литературы) / Н. Б. Губергриц, О. П. Ревко, Л. А. Ярошенко // Медицина (Республика Казахстан). – 2011. – № 12. – С. 6–18. *(Дисертантка проаналізувала літературні дані щодо впливу магнію на діяльність органів травлення в нормі та при патології).*

13. Ярошенко Л. А. Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц // Пат. 99621 України, А61К 31/4415(2006.1), А61К 33/06(2006.01) // № u201500488 ; заявл. 22.01.2015 ; опубл. 10.06.2015. – Бюл. № 11. *(Дисертантка розробила спосіб лікування та впровадила його в практику).*

14. Ярошенко Л. А. Эффективность препарата магния при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко // Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації (Матеріали 73-й міжнародної науково-практичної конференції молодих учених). – Донецьк, 2011. — С. 132.

15. Ярошенко Л. А. Клинико-патогенетическая роль нарушения обмена магния при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко // Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації (Матеріали 74-й міжнародної науково-практичної конференції молодих учених). – Донецьк, 2012. – С. 120.

16. Ярошенко Л. А. Динамика внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом под влиянием лечения препаратом магния / Л. А. Ярошенко // Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації (Матеріали 75-й міжнародної научно-практичної конференції молодих учених). – Донецьк, 2013. – С. 125.

17. Ярошенко Л. А. Корреляционные связи показателей магния с клиническими и лабораторно-инструментальными данными при хроническом панкреатите с вторичным сахарным диабетом / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц // Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини (Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю). – Харків, 2013. – С. 37. *(Дисертантка провела кореляційний аналіз).*

18. Ярошенко Л. А. Корреляция между уровнями магния и клиническими и лабораторно-инструментальными данными при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко // Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації (Матеріали 76-й міжнародної научно-практичної конференції молодих учених). – Донецьк, 2014. – С. 95.

19. Ярошенко Л. А. Эффективность препарата магния в лечении хронического панкреатита / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц // Тезисы докладов XI съезда Научного общества гастроэнтерологов России. – Москва, 2011. – С. 107–108. *(Дисертантка контролювала та оцінювала результати лікування).*

20. Ярошенко Л. А. Возможности препарата магния в лечении хронического панкреатита / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (Материалы 13-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро – 2011»). – 2011. – № 2–3. – С. М22. *(Дисертантка контролювала результати лікування).*

21. Ярошенко Л. А. Эффективность Магне В6 в лечении хронического панкреатита / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, № 5 (Прилож. 38). – С. 66. *(Дисертантка контролювала та оцінювала результати лікування).*

22. Ярошенко Л. А. Содержание магния в крови, волосах и его корреляционные связи с клиническими и лабораторно-инструментальными данными у больных хроническим панкреатитом / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (Материалы 14-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро–2012»). – 2012. – № 2–3. – С. М22. *(Дисертантка аналізувала показники магнію).*

23. Ярошенко Л. А. Патогенетическая роль магниевых дефицита при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (Материалы 15-го Юбилейного международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро–2013»). – 2013. – № 2. – С. М10. *(Дисертантка досліджувала вміст магнію в крові за наявності панкреатичної недостатності при хронічному панкреатиті).*

24. Ярошенко Л. А. Динамика внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом под влиянием терапии препаратом

магния / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 5 (Прилож. 42). – С. 47. *(Дисертантка контролювала та оцінювала показники панкреатичної секреції в процесі лікування).*

25. Ярошенко Л. А. Диагностические значения уровня магния в крови при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц // Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии (Сборник тезисов 40-й научной сессии). – Москва, 2014. – С. 98. *(Дисертантка проаналізувала значення для діагностики показників магнію).*

26. Ярошенко Л. А. Корреляция между уровнями магния и клиническими и лабораторно-инструментальными данными при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология (Материалы 16-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2014»). – 2014. – № 5. – С. 51. *(Дисертантка провела кореляційний аналіз).*

27. Ярошенко Л. А. Особенности синдрома избыточного бактериального роста и его лечения при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко, Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (Материалы 17-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2015»). – 2015. – № 1–2. – С. М10. *(Дисертантка виконувала дослідження синдрому надлишкового бактеріального росту).*

28. Ярошенко Л. А. Патогенетическое значение показателей магния при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко // Расширяя границы (сб. тезисов 41-й Научной сессии ЦНИИГ). – Москва, 2015. – С. 38.

29. Yaroshenko L. A. Facilities of the magnesium preparation in the treatment of chronic pancreatitis / L. A. Yaroshenko, N. B. Gubergrits // Pancreatology. – 2011. – Vol. 11, No. 2. – P. 188. *(Дисертантка проводила статистичну обробку та аналіз результатів дослідження).*

30. Yaroshenko L. A. Magnesium level in blood and hair and its correlation with clinical, laboratory and instrumental data in patients with chronic pancreatitis (CP) / L. A. Yaroshenko, N. B. Gubergrits // Pancreatology. – 2012. – Vol. 12, No. 6. – P. 503. *(Дисертантка провела кореляційний аналіз).*

31. Yaroshenko L. A. Dynamics of exocrine pancreatic function in patients with chronic pancreatitis (CP) under the influence of magnesium preparations treatment / L. A. Yaroshenko, N. B. Gubergrits // Pancreatology. – 2013. – Vol. 13, No. 3S. – P. S36. *(Дисертантка досліджувала показники панкреатичної секреції в процесі лікування).*

32. Yaroshenko L. A. Magnesium level in blood and hair and its correlation with clinical, laboratory and instrumental data in patients with chronic pancreatitis (CP) / L. A. Yaroshenko // Pancreatology. – 2013. – Vol. 13, No. 4S. – P. S29.

33. Yaroshenko L. A. Pathogenetic significance of magnesium levels in chronic pancreatitis / L. A. Yaroshenko, N. B. Gubergrits // Pancreatology. – 2015. – Vol. 15, No 3S. – P. S69. *(Дисертантка проводила дослідження показників магнію в крові та волоссі).*

АНОТАЦІЯ

Ярошенко Л.О. Клініко-патогенетична роль порушення обміну магнію та його корекція при хронічному панкреатиті у сполученні з хронічним бронхітом. — На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 — внутрішні хвороби. — Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2016.

У дисертації узагальнено дані комплексного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження 128 хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним бронхітом. Проаналізовано особливості клінічної картини, функціональних і структурних порушень підшлункової залози, частоту і характеристики синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, показники магнію в крові та волоссі, якість життя хворих. Кореляційний аналіз дозволив оцінити роль порушення обміну магнію у патогенезі поєднаних захворювань. Обґрунтовано доцільність включення препарату магнію в комплексну терапію цієї патології.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний бронхіт, патогенез, клініка, лікування, магній.

АННОТАЦИЯ

Ярошенко Л.А. Клинико-патогенетическая роль нарушения обмена магния и его коррекция при хроническом панкреатите в сочетании с хроническим бронхитом. — На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02. — внутренние болезни. — Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2016.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности лечения хронического панкреатита (ХП) в сочетании с хроническим бронхитом (ХБ) на основе включения препарата магния в комплексную терапию сочетанных заболеваний. Обследованы 128 больных, которые были разделены на 2 группы. Пациенты основной группы (64 больных) получали традиционную терапию в сочетании с препаратом магния. Пациенты группы сравнения (64 больных) получали только общепринятую терапию. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц соответствующего пола и возраста.

При включении в лечение препарата магния уменьшался феномен «уклонения» ферментов в кровь в соответствии с показателями активности панкреатической изоамилазы крови и мочи ($p < 0,05$), корректировались дебиты уроамилазы и коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина, устранялись косвенные и прямые признаки затруднения оттока панкреатического секрета, статистически значимо повышались дебиты липазы и трипсина, увеличивался объем дуоденального содержимого при зондировании, уменьшалась частота нижнего обтурационного типа секреции ПЖ ($p < 0,05$).

Содержание магния в крови не имело статистически значимых отличий от этого показателя у здоровых, а уровень магния в волосах оказался существенно ниже, чем у здоровых — $218,7 \pm 20,9$ мкг/г ($p < 0,05$). При алкогольном ХП показатель магния в волосах был меньше ($p < 0,05$), чем при билиарном ХП на фоне ХБ.

При ХП на фоне ХБ были значительно снижены все показатели качества жизни ($p < 0,05$), которые характеризуют физическое и психическое здоровье, причем при алкогольном ХП более существенно, чем при билиарном ХП были снижены показатели боли и общего здоровья ($p < 0,05$).

При терапии с включением магния по данным сонографии уменьшалась частота расширения вирсунгианова протока, статистически значимо возросло содержание магния в волосах, уменьшалась частота синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, достигались более высокие показатели качества жизни, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Ключевые слова: хронический панкреатит, хронический бронхит, магний, клиника, патогенез, лечение.

ANNOTATION

Yaroshenko L.A. Clinical and pathogenetic role of magnesium metabolic disorder and its correction in chronic pancreatitis combined with chronic bronchitis. — Manuscript.

Candidate's medical thesis on specialty 14.01.02 — internal diseases. — Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health Care of Ukraine, Lviv, 2016.

The thesis summarizes complex clinical, laboratory and instrumental examination of 128 patients with chronic pancreatitis combined with chronic bronchitis. The features of clinical course, functional and structural disorders of the pancreas, the frequency and characteristics of the small intestinal bacterial overgrowth syndrome, indices of magnesium in the blood and hair, the quality of life of patients. Correlation analysis allowed us to estimate the role of magnesium metabolic disorder in the pathogenesis of comorbidities. Expediency of inclusion of magnesium in the complex therapy of this disease is substantiated.

Key words: chronic pancreatitis, chronic bronchitis, magnesium, clinic, pathogenesis, treatment.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВІ	— вірогідний інтервал
ВР	— відношення ризиків
ПЗ	— підшлункова залоза
СНБР	— синдром надлишкового бактеріального росту
ССТ	— середній ступінь тяжкості
ХБ	— хронічний бронхіт
ХП	— хронічний панкреатит
D1	— базальний дебіт уроамілази
D2	— дебіт уроамілази через 30 хвилин після прийому стандартного сніданку

D3	— дебіт уроамілази через 60 хвилин після прийому стандартного сніданку
K1	— коефіцієнт індукції панкреозиміну через 30 хвилин після прийому стандартного сніданку
K2	— коефіцієнт індукції панкреозиміну через 60 хвилин після прийому стандартного сніданку
Ig	— імуноглобулін
K _{gst}	— гістографічний коефіцієнт
L	— рівень сірого, який зустрічається найчастіше при ультрасонографії в заданій ділянці
N	— показник однорідності тканини
P-ізоамілаза	— панкреатична ізоамілаза