

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. ГОРЬКОГО

На правах рукопису

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

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник
Губергріц Наталя Борисівна
доктор медичних наук, професор

Лиман — 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ. ОБҐРУНТУВАННЯ ВКЛЮЧЕННЯ ПРЕПАРАТУ МАГНІЮ ДО КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ (Огляд літератури).....	11
1.1. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез та лікування хронічного панкреатиту та його поєднання з хронічним бронхітом.....	11
1.2. Фізіологічна роль та значення магнію в терапії внутрішніх хвороб, в тому числі захворювань ПЗ.....	24
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих.....	43
2.2. Методи обстеження.....	51
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАННЯМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ.....	57
3.1. Результати безпосереднього обстеження хворих.....	57
3.2. Функціональний стан підшлункової залози в обстежених хворих із коморбідною патологією.....	62
3.3. Результати інструментального дослідження	69
3.4. Якість життя хворих із коморбідною патологією	75
РОЗДІЛ 4. ЧАСТОТА ТА ВИРАЖЕНІСТЬ СИНДРОМУ НАДЛИШКОВОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО РОСТУ В ТОНКІЙ КИШЦІ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАННЯМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ.....	80
РОЗДІЛ 5. ВМІСТ МАГНІЮ У КРОВІ, ВОЛОСІ ТА ЙОГО КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ З КЛІНІЧНИМИ ТА ЛАБОРАТОРНО-	

ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ДАНИМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ.....	84
РОЗДІЛ 6. ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ У ХВОРИХ ІЗ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ.....	89
6.1. Вплив лікування на клінічні прояви ХП в поєднанні з ХБ	89
6.2. Вплив лікування на функціональний стан підшлункової залози	91
6.3. Вплив лікування на результати сонографії і дані ультразвукової гістографії ПЗ	99
6.4. Вплив лікування на показники магнію в крові та волоссі.....	100
6.5. Ефективність корекції порушень з боку кишкової флори в двох групах хворих із коморбідною патологією в залежності від лікування	100
6.6. Динаміка проявів ХБ під впливом двох варіантів лікування.....	101
6.7. Динаміка якості життя хворих на поєднану патологію під впливом лікування.....	102
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	107
ВИСНОВКИ	120
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	123
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	124
ДОДАТКИ	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВІ	— вірогідний інтервал
ВР	— відносний ризик
ЖКХ	— жовчнокам'яна хвороба
ІХС	— ішемічна хвороба серця
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
Ig	— імуноглобулін
K1	— коефіцієнт індукції панкреозиміну через 30 хвилин після прийому стандартного сніданку
K2	— коефіцієнт індукції панкреозиміну через 60 хвилин після прийому стандартного сніданку
K _{gst}	— гістографічний коефіцієнт
L	— рівень сірого, котрий зустрічається найчастіше при ультразвуковому дослідженні в заданій ділянці
N	— показник однорідності тканини
P-ізоамілаза	— панкреатична ізоамілаза

ВСТУП

Захворювання органів травлення в теперішній час в Україні є другою за частотою причиною звернень усіх вікових груп населення за медичною допомогою [81, 111, 115]. 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 [10, 188, 193, 219]. Приріст показника розповсюженості цієї патології за останні 5 років в Україні виявився найбільшим серед гастроентерологічних захворювань (12,8%) [115]. Причому, епідеміологічні показники хронічного панкреатиту (ХП) в Україні істотно вищі, ніж у країнах Західної Європи, США та Японії [171, 200, 208, 321].

Збільшилася частота випадків первинно хронічного перебігу захворювання, а також безперервно рецидивуючого ХП, коморбідної патології, медикаментозної резистентності [25, 34, 91, 130, 279]. Частим є поєднання ХП не тільки із захворюваннями органів травлення, але і з патологією інших органів та систем, у тому числі із хронічним бронхітом (ХБ) [33, 57, 122, 127, 133, 268].

Медико-соціальне значення ХП пов'язане з високою його поширеністю та загрозою життю, можливістю розвитку ускладнень [224, 295, 319] а при тривалому його перебігу – з розвитком функціональної недостатності ПЗ та виникненням трофологічної недостатності та цукрового діабету [31, 96, 160, 218]. Захворювання розвивається переважно у пацієнтів працездатного віку і часто призводить до тимчасової та стійкої втрати працездатності [313]. ХП все частіше діагностують у дітей та підлітків [101, 158, 205, 242, 269, 324].

Діагностика та лікування ХП, незважаючи на розвиток сучасних медичних технологій, залишаються складними [20, 53, 109, 110 150]. Нерідким

є розвиток тяжких ускладнень [167, 248, 284, 337], а також інтенсивного больового синдрому [44, 251], які призводять до зниження якості життя хворих [36, 105, 142, 276], до інвалідизації [106, 186] та високої летальності [186]. Частота первинної інвалідизації при ХП займає в Україні друге місце після цирозу печінки [52, 123]. Актуальність проблеми визначається також тим, що ХП є передраковим захворюванням [154, 157, 170, 173, 241, 266, 280, 282, 336]. У низці випадків виникає необхідність у високозатратних діагностичних та лікувальних методах [326, 211, 273, 194], в оперативних втручаннях [96, 117, 267].

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 [300]. Мало вивченим аспектом патогенезу ХП є порушення метаболізму магнію та його значення у прогресуванні цього захворювання і зміні панкреатичної секреції [102, 233, 279]. 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 [202], про здатність магнію сульфату запобігати розвитку панкреатиту після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії [297].

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. [26, 58, 125, 128, 132, 234, 237]. 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 [121]. Особливу увагу при ХБ приділяють дефіциту магнію [38, 72]. 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, поєднаної із іншими внутрішніми та ендокринними хворобами» (№ державної реєстрації 0109U008718). Здобувачка є співвиконавцем даної теми.

Цілі та задачі дослідження.

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.

Відповідно до цієї мети були поставлені наступні завдання:

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 пробіотики 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. Цюріх, Швейцарія; м. Толедо, Іспанія), зустрічі Міжнародної Асоціації панкреатологів та Корейської 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. Цюріх, 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.

РОЗДІЛ 1

ЕТИОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ. ОБҐРУНТУВАННЯ ВКЛЮЧЕННЯ ПРЕПАРАТУ МАГНІЮ ДО КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ (Огляд літератури)

1.1. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез та лікування хронічного панкреатиту та його поєднання з хронічним бронхітом

ХП — поліетіологічне запальне захворювання ПЗ, що характеризується незворотними осередковими сегментарними або дифузними пошкодженнями паренхіми органу, які клінічно проявляються абдомінальним болем та/або прогресуючою дисфункцією ПЗ. Вищеописані зміни паренхіми органу призводять до розвитку фіброзу ПЗ, супроводжуються порушеннями у протоковій системі з утворенням псевдокіст, кальцифікатів та каменів [82, 83, 180, 195, 298].

Впровадження до клінічної практики нових методів дослідження — ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії, ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії — дозволило істотно поліпшити діагностику ускладнень захворювання [190, 301, 334].

Біохімічні дослідження, зокрема, визначення активності панкреатичних ферментів у біологічних рідинах, дають неспецифічні результати, які потребують проведення диференціальної діагностики [206]. Функціональні тести в панкреатології, за винятком фекального еластазного тесту та дихальних тестів, втрачають своє діагностичне значення [252, 283].

Своєчасне виділення форм захворювання, які підлягають оперативному лікуванню, підвищує в решті випадків роль терапевта та актуальність розробки більш диференційованих методів консервативного лікування [182, 230, 265, 288, 290, 310].

Численні причини розвитку захворювання істотно перешкоджають розробці оптимальних діагностичних та лікувальних підходів у кожному конкретному випадку [288].

Згідно з етіологічною класифікацією TIGAR-O виділяють наступні шість форм ХП [209]: токсико-алергічний, ідіопатичний, спадковий, аутоімунний, рецидивуючий, обструктивний.

Класифікація M-ANNHEIM розділяє ХП за множинними (М) етіологічними факторами та факторами ризику [7, 94, 312]. Основними причинами ХП вважають зловживання алкоголем (А), куріння (нікотин — N), нутритивні фактори (вживання рясної жирної їжі, дефіцит білку в харчуванні — N), генетичну схильність (спадкові фактори — Н), порушення відтоку панкреатичного секрету (еферентні фактори — Е), аутоімунні порушення (імунологічні фактори — І), різні рідкі та метаболічні фактори (гіперкальціємія та гіперпаратиреоз, панкреатит, індукований ліками, хронічна ниркова недостатність, токсичний панкреатит — М) [7, 312]. В останні роки особливу увагу приділяють аутоімунному панкреатиту [235, 272], алергічним [207], лікарським [245], вірусним [217] ураженням ПЗ. В умовах соціальних проблем, військових дій діагностують стресовий панкреатит [60].

Клінічний перебіг та прогресування ХП у багатьох випадках залежать від головного етіологічного фактора, відповідального за розвиток захворювання; ці самі причини часто визначають і вибір оптимальних лікувальних підходів. Дво-триразове зростання захворюваності на ХП, яке спостерігалось в останні десятиліття, у багатьох випадках пов'язане зі збільшенням вживання алкоголю [187, 195, 303].

Деякі автори відзначають, що серед хворих із неалкогольними панкреатитами мають місце менший рівень летальності, а захворювання перебігає в більш легкій формі, тоді як при алкогольному ХП ризик ускладнень істотно вище [208, 246].

Опубліковано дуже суперечливі дані про частоту ХП, пов'язаного із вживанням алкоголю, — від 38% до 94% від всіх випадків захворювання [147].

Відзначається, що ризик розвитку ХП збільшується в логарифмічній прогресії з підвищенням вживаної дози алкоголю: в більшості випадків алкогольний ХП розвивається на тлі вживання принаймні 150 г чистого алкоголю (етанолу) на день протягом 5 років [146, 147].

Хоча ризик розвитку алкогольного ХП і пов'язаний з величиною вживаної добової дози, пороговий розмір як панкреотоксичної, так і абсолютно безпечної дози алкоголю залишається неясною. У літературі обговорюється питання про генетичну схильність, яка визначає індивідуальну чутливість ПЗ до алкоголю [43, 293].

Серед механізмів, які беруть участь у розвитку алкогольного ХП, можна виділити декілька найбільш значущих [134]: пряма токсична дія алкоголю на тканину ПЗ, що призводить до зміни якісного складу панкреатичного соку, в якому міститься надлишкова кількість білку та наявна низька концентрація бікарбонатів; стимуляція екзокринної функції ПЗ відбувається за рахунок утворення холецистокініну-панкреозиміну, який діє на ацинарні клітини ПЗ, синтезуючи ферменти панкреатичного соку; під впливом соляної кислоти шлункового соку утворення холецистокініну-панкреозиміну в дванадцятипалій кишці при алкогольному ХП зростає в 8–10 разів; надлишкова концентрація білків у панкреатичному соку створює умови для їх преципітації у дрібних протоках ПЗ із утворенням білкових пробок із наступним формуванням кальцинатів [147, 160]; етанол викликає спазм сфінктера Одді, запускає послідовний ланцюг подій: сприяє розвитку внутрішньопротокової гіпертензії, порушує синтез фосфоліпідів клітинних мембран, в результаті чого стінки протоків стають проникливими для ферментів, починається аутоліз тканини ПЗ [259]. У патогенезі алкогольного ХП особливе місце займає включення механізму апоптозу, внаслідок чого уповільнюється обмеження осередку аутолізу при панкреатичних атаках [82, 83, 146].

У епідеміологічних дослідженнях було відзначено підвищення ризику розвитку алкогольного ХП у курців, хоча подібного впливу тютюнопаління на ризик формування алкогольних цирозів печінки отримано не було [174, 215,

308, 315].

V. Rebours (2010) відзначає прогресування морфологічних змін у ПЗ паралельно збільшенню вживання цигарок у пацієнтів, які страждають на ХП [304]. У курців знижуються рівні аскорбінової кислоти, каротиноїдів та інших антиоксидантних речовин у сироватці крові, погіршується мікроциркуляція у ПЗ [161]. Це може бути пов'язане не тільки з особливостями обміну речовин у організмі курців, але й із меншим вживанням даними особами екзогенних вітамінів [339]. Одним із важливіших панкреатогенних факторів при курінні може бути токсичний вплив на ПЗ вільних радикалів кисню, оскільки при курінні порушується їх нормальне зв'язування. Куріння може погіршувати перебіг алкогольного ХП, зокрема в післяопераційному періоді, за рахунок підвищення ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень [201, 305]. Важливо, що куріння — значний етіологічний фактор та фактор ризику ХБ [168, 169, 338].

Останні результати досліджень свідчать про можливу роль наркотичної залежності в етіології та патогенезі ХП [164].

Гіперліпідемічний варіант розвитку панкреатитів не можна віднести до рідких. Так, у Китаї як етіологічний фактор ХП гіперліпідемія за частотою стоїть на другому місці після алкоголю. В якості етіологічного фактора панкреатиту особливо важливі високі рівні тригліцеридів (вище 1000 мг/дл), при цьому причина гіперліпідемії не є надто істотною у відношенні розвитку панкреатиту: підвищення рівня тригліцеридів може бути викликано як первинною (сімейною), так і вторинною (внаслідок метаболічних порушень) причиною [189, 328].

Гіперліпідемія часто є не причиною, а фоном для ХП [183]. Лікування таких пацієнтів особливо складне, рекомендують диференційовано призначати статини, урсодезоксихолову кислоту, есенціальні фосфоліпіди та ін. [269]. У літніх хворих гіперліпідемія — підстава для диференціальної діагностики з абдомінальним ішемічним синдромом та ішемічним ХП, який розвився на його

тлі [9, 15, 244]. При ішемічному ХП рекомендують до лікування включати L-аргінін [11, 136, 264].

Велику кількість робіт останніх років присвячено стеатозу ПЗ та його ролі в розвитку стеатопанкреатиту [144, 195, 268].

Вивчається роль генетичної схильності в розвитку ХП. Найбільше значення, за даними літератури, мають мутації генів катионічного трипсиногену, інгібітора Казаля, кістозного фіброзу та ін. [236, 257, 302, 306, 322].

Серед причин утруднення відтоку панкреатичного секрету мають значення аномалії ПЗ, які супроводжуються аномаліями протокової системи, наприклад, *pancreas annulare*, *pancreas divisum* [151, 208]. Особливим варіантом ХП є так званий «борізdkовий» панкреатит, коли запальні зміни та фіброз локалізуються переважно в місці виходу жовчного та панкреатичного проток у дванадцятипалу кишку із залученням її стінки [229].

Порушення відтоку секрету ПЗ частіше розвивається при біліарному панкреатиті [10, 12, 255, 302]. Дослідження показують, що у 35–56% випадків патологія біліарного тракту є причиною розвитку біліарнозалежного панкреатиту [263]. В його механізмі розвитку розглядають проникнення жовчі до головної та дрібних панкреатичних проток із активацією в них ферментів ПЗ, пошкодженням її паренхіми активованими ензимами та детергентними компонентами жовчі. Саме жовчний рефлюктат є основним генетичним фактором виникнення гострого панкреатиту або загострення ХП, який прийнято позначати як біліарний панкреатит. Відомо, що рефлюкс жовчі до головної панкреатичної протоки виникає при обструкції каменем або пухлиною великого дуоденального сосочка. В Європі жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) виявляється у 30–50% пацієнтів із гострим панкреатитом. Однак і мікролітіаз може стати причиною розвитку панкреатиту. Останніми дослідженнями встановлено, що біліарний складж в 30–80% випадків є причиною так званих ідіопатичних панкреатитів [208, 263]. Постійний пасаж мікролітів, які складають основну частину біліарного складжа, по жовчних шляхах, призводить

до пошкодження слизової оболонки, головним чином в області сфінктера Одді. Функціональні (спазм) та органічні зміни (стенозуючий папіліт) в області великого дуоденального сосочка порушують відтік жовчі із розвитком стійкої гіпертензії у загальній жовчній та головній панкреатичній протоках, сприяючи біліопанкреатичному рефлюксу та формуванню панкреатиту. Встановлено, що тривала наявність каменю призводить до порушення функції ПЗ та супроводжується дефіцитом панкреатичних ферментів та бікарбонатів у панкреатичному секреті [1, 255].

Нестача травних ферментів призводить до порушення перетравлювання та всмоктування їжі та розвитку синдрому мальасиміляції. Причини його розвитку при біліарному панкреатиті носять змішаний характер та зумовлені як зниженням виробки панкреатичних ферментів, так і їх недостатньою активацією, зменшенням емульгації жирів у зв'язку з наявною біліарною недостатністю. Такий тип екскреторної недостатності ПЗ вважають саме змішаним, оскільки в її основі лежать як панкреатична, так і позапанкреатична недостатність внаслідок біліарної дисфункції [232, 263]. Подібний патогенез має панкреатит після холецистектомії [14].

Таким чином, біліарна патологія супроводжується функціональними порушеннями ПЗ, може призводити до формування панкреатиту, що потребує корекції виявлених змін для запобігання прогресування захворювання [1].

Негативною стороною, яка впливає на процеси травлення та підсилює біліарну та ферментативну недостатність, є розвиток СНБР у тонкій кишці, який вважають особливо характерним для ХП. Це відбувається внаслідок кількох причин [1]: наявність неперетравлених харчових інгредієнтів у порожнині кишки, що є поживним середовищем для мікробної флори; дефіцит жовчних кислот, маючих антимікробну дію; зниження пулу вільних жирних кислот, які утворюються при гідролізі ліпідів та також виконують бактерицидну функцію [232].

СНБР підсилює порушення процесів порожнинного травлення, оскільки бактеріальні токсини руйнують панкреатичні ферменти в порожнині кишки, у

пристінковому слизу та підсилюють панкреатичну недостатність. Крім того, токсини знижують активність мембранних ферментів, в результаті чого страждає і мембранне травлення. Мікробна колонізація дванадцятипалої та інших відділів тонкої кишки може супроводжуватися ранньою декон'югацією жовчних кислот і дуоденальною гіпертензією, яка порушує нормальний відтік жовчі та панкреатичного секрету з підвищенням ризику їх інфікування, що підсилює порушений процес емульгування жирів та стеаторею. Порушені процеси травлення супроводжуються діареєю, зумовленою осмотичним та моторним компонентом внаслідок секреторної дії бактеріальних токсинів, а також метеоризмом [156, 317].

У розвитку СНБР в тонкій кишці при біліарному та інших варіантах ХП має значення порушення місцевого імунітету [175]. Місцевий імунітет при ХП вивчений недостатньо. Це пов'язане зі складнощами біопсії органу та протеолізom імуноглобулінів ферментами в одержаному для досліджень панкреатичному секреті. Результати визначення концентрації імуноглобулінів у панкреатичному секреті також неоднозначні, як і при їх визначенні в крові. З одного боку, є вказівки на практично повну відсутність в панкреатичному секреті секреторного IgA. З іншого боку, враховуючи істотне його підвищення при загостренні ХП, пропонують використовувати цей показник як діагностичний критерій [185, 239, 249, 320].

Доведено, що при СНБР в тонкій кишці та при дисбіозі товстої кишки ХП швидше прогресує, існує підвищений ризик різних проявів трофологічної недостатності [8, 16, 66, 270].

В останні роки опубліковані дані про можливу роль СНБР в патогенезі ХБ [95, 107, 254].

В останні роки велика кількість публікацій присвячена аутоімунному панкреатиту, який розглядають в якості одного з проявів IgG4-асоційованої хвороби [27, 69, 172, 226].

Аутоімунний панкреатит — панкреатит, який клінічно характеризується частим розвитком обструктивної жовтяниці,

гістологічно — лімфоплазматичною інфільтрацією та муароформним фіброзом, терапевтично — швидкою та вираженою відповіддю на кортикостероїди [149, 191].

Виділяють 2 типи аутоімунного панкреатиту: лімфоплазмацитарний склерозуючий панкреатит — аутоімунний панкреатит I типу; ідіопатичний протоково-концентричний панкреатит із гранулоцитарними епітеліальними ушкодженнями — аутоімунний панкреатит II типу [41, 332].

Звертає на себе увагу панкреатит, індукований ліками, який не є рідким. Однак, лікарі часто приймають його за панкреатит, пов'язаний з банальними причинами (алкогольний, біліарний) [40, 155].

Описаний ХП, викликаний інфекційними агентами, паразитами [148].

Нарешті, зберігається можливість діагнозу ідіопатичного панкреатиту, коли етіологію захворювання встановити не вдається [181].

У патогенезі ХП, окрім описаних вище механізмів, провідна роль належить процесам фіброгенезу, в результаті чого секретуюча тканина залози заміщується сполучною [143, 197, 289]. Пара- та періпанкреатичний фіброз розвивається при індуративно-фіброзному ХП, який характеризується вираженою проліферацією сполучної тканини. При цьому варіанті значно збільшується голівка ПЗ. Фіброз може розповсюджуватися, викликаючи здавлювання сусідніх органів та залучуючи їх до патологічного процесу [31].

Згідно із сучасними даними в розвитку фіброзних змін при ХП має значення трансформуючий фактор росту $\beta 1$, який викликає фіброз у печінці, нирках та легеневій тканині [232]. При дослідженні вмісту цього фактора в ПЗ у хворих на ХП було встановлено його присутність у фіброзованій паренхімі залози та протоках. Показано, що фіброзуючий процес триває в період ремісії ХП, на що вказує високий рівень фібронектину через 3 місяці та більше після загострення захворювання [232]. Встановлено, що зірчасті клітини ПЗ подібно до зірчастих клітин печінки, беруть участь в панкреатичному фіброгенезі. Ці клітини активуються різними профібріногенними посередниками, включаючи прозапальні цитокіни [243]. Імунофлюоресцентний аналіз гладком'язового α -

актину показує, що активація панкреатичних зірчастих клітин викликана трансформуючим фактором росту $\beta 1$ та фактором некрозу пухлини α [189].

Одним з основних патогенетичних механізмів поєднання ХП та ХБ вважається гіпоксія внаслідок легеневої недостатності (порушення легеневої вентиляції [90].

Не зовсім вивченим є і в клінічному, і в патогенетичному плані питання про загальні механізми, які сприяють рецидивам, загостренням, ремісіям ХП та ХБ [133]. У літературі висвітлені кілька загальнобіологічних механізмів. До таких можна віднести «стрес-антистрес», «оксиданти-антиоксиданти» [124].

В умовах «норми» або клінічної ремісії система «оксиданти-антиоксиданти» достатньо збалансована або компенсована та працює за типом «зворотного зв'язку». В період загострення одного із захворювань починається процес генерації вільних радикалів, пошкоджується ліпідний шар мембран, відбувається модифікація мембранних білків. В першу чергу страждають сульфгідрильні групи білків як безпосередньо в реакції SH-групи з вільними радикалами, так і ферментативним шляхом за участю глутатіон-пероксидази та гідропероксидації ліпідів. В результаті порушення рівноваги відбуваються «мозаїчні» зміни «текучості» ліпідної фази, утворюються «канали» проникливості та мікророзриви в різних локусах мембран, а також змінюються клінічні властивості ферментів [118, 125, 126, 128, 129].

Інтенсифікація перекисного окислення ліпідів, порушення адаптації глутатіонової ланки захисту підтримують локальний запальний процес, сприяють порушенню мікроциркуляції та метаболічних процесів в організмі, пригніченню тканинного дихання (особливо при супутній гіпоксії, зумовленій хронічним обструктивним захворюванням легенів), що, в свою чергу, визначає наступну латентну деструкцію тканин відповідних органів [210]. Подальший етап — розвиток фіброзу, який ініціюється та підтримується цитокіновим механізмом [213, 222, 240, 258, 287]. Так, у роботах проф. Т.М. Христич [133] показано, що фібротизація ПЗ забезпечується через механізми TNF- α и CD95-залежного апоптозу. Він сприяє хронізації запального процесу не тільки в ПЗ,

але і в інших органах (в тому числі в бронхолегеневій системі), оскільки є загальнобіологічним процесом [116, 262].

Таким чином, не виключено, що подібний варіант можливий при сукупності ХП із ХБ, який супроводжується емфіземою легенів та дихальною недостатністю. Він створює умови для розвитку та підтримки хронічної гіпоксії та підсилює порушення процесів гомеостазу, сприяє персистенції стресових реакцій, змінює регуляцію продукції низки гормонів, багатьох інших захисних механізмів, наприклад, репарації [119, 125].

Важливим фактом розвитку хронізації, рецидивів та загострень як ХП, так і ХБ є порушення рівноваги в системі «протеази-антипротеази». Механізм цього порушення у хворих на ХП в поєднанні з ХБ в період загострення або рецидиву полягає в утворенні трипсину з трипсиногену з наступною участю в запаленні лізосомальних ферментів, які звільнюються з нейтрофілів, а не тільки з пошкоджених ацинарних структур ПЗ. Порушення проникливості підвищує дегрануляційну активність нейтрофілів та збільшує концентрацію лейкоцитарної еластази. Вона, крім еластину, пошкоджує ендотеліальні клітини слизової бронхів, судин, протоків ПЗ. Реструктуризуються тканинні та плазменні білки (в тому числі й фактори згортання, фібрinolізу, комплементу та калікреїнової системи). Таким чином, виникає дисбаланс інгібіторів протеаз у сукупності з локальною ішемією та порушенням мікроциркуляції. В умовах ремісії панкреатичні протеази негайно пов'язуються інгібіторами, тому їх активні форми в крові не визначаються. Порушення рівноваги може призвести не тільки до посилення панкреатичної деструкції, але й до змін резистентності організму, що є важливою ланкою в патогенезі поєднання захворювань органів травлення та дихання [118, 129, 128, 133].

Порушення системи протеоліз-антипротеоліз у таких хворих (особливо у курців, де завжди є набута недостатність α_1 -антитрипсину [133]), впливає на в'язкість бронхіального секрету та його реологічні властивості. При зміні реологічних властивостей бронхіального секрету порушується захисна бар'єрна функція. Якщо секрет стане більш рідким, то буде стікати вниз, а не

дренуватися. Якщо ж він буде густим, то волоски миготливого епітелію застрягнуть в ньому та не зможуть виконувати функцію переміщення. Описане важливо враховувати при аналізі клінічної симптоматики та призначенні лікування [125].

При загостренні ХП загальна запальова реакція сприяє викиду гістаміну з гладких клітин, що в підсумку через каскад біохімічних реакцій призводить до розвитку «реакції локальної гіперемії». Вона проявляється розширенням капілярів та підвищенням їх проникності. Фактори хемотаксису, які при цьому виділяються (нейтрофільний та еозінофільний), викликають вихід відповідних елементів крові з капілярів та інфільтрацію ними зони реакції, а фактор активації тромбоцитів викликає процес гіперкоагуляції та прогресування запалення, провокує викид тромбоцитарних факторів згортання, серотоніну. Ці процеси сприяють формуванню судинних ускладнень ХП, в тому числі тромбозів [316]. Можливо, таким самим чином активується хронічний запальний процес і в органах бронхолегеневої системи (в тому числі при хронічних обструктивних захворюваннях легенів) [118, 125, 128, 129].

При цьому $\alpha 1$ -антитрипсин, $\alpha 2$ -макроглобулін кислотостабільні інгібітори, що мають антипротеолітичний вплив, пригнічують активність трипсину, хімотрипсину, еластази, лейкоцитарних та бактеріальних протеаз [278]. У період ремісії цей механізм є захисним, бо попереджає ферментативні пошкодження здорових тканин (ПЗ та бронхолегеневої системи) [131].

Порушення рівноваги в системі ферменти-антиферменти (надзвичайна агресивність перших та недостатність других) сприяє некротизації структур бронхолегеневої системи та ПЗ. Водночас додатково до запальних процесів у ПЗ порушується еластична тяга легенів, що у наступному (навіть при досягненні клінічної ремісії) впливає на скорочувальну функцію гладких м'язів дихальних шляхів, сприяє розростанню фіброзної тканини в обох органах, а у дрібних бронхах визначає деформацію та облітерацію. Слід враховувати також можливість розвитку змін з боку легенів при вираженому підвищенні активності в крові трипсину, еластази, фосфоліпази А [140].

Підвищенню ефективності лікування хворих на ХП, на думку низки авторів, сприяє розробка методів консервативного лікування захворювання, диференційованих у відповідності з особливостями конкретного клінічного випадку [195]. Для складання індивідуальної програми лікування та оцінки ефективності необхідно враховувати такі обтяжливі фактори, як куріння, зміна психічного стану пацієнтів, вікові особливості та інше [231, 302].

Лікування ХП включає дієту, етіотропну, патогенетичну та симптоматичну терапію [232, 275, 331].

Раніше хворим на ХП призначали стіл № 5п за М. І. Певзнером. У даний час погляди на харчування хворих із цією патологією змінилися [271]. Вважають, що немає необхідності у жорсткому обмеженні жирів, бо при цьому зменшується продукція ліпази [145, 192]. Збільшення вмісту антиоксидантів у їжі може сприяти зменшенню болю [204, 153]. Не рекомендують такі види їжі та її приготування, які не завжди задовільно переносять і здорові люди [299]. Рацион хворих повинен складатися за принципом «здорової тарілки» [13, 100]. Обов'язковою умовою успішного лікування є довічна відмова від алкоголю. Хворим рекомендують відмовитися від куріння [195, 203].

Етіотропне лікування складається з проведення холецистектомії з приводу ЖКХ при біліарному панкреатиті; призначення урсодезоксихолевої кислоти при біліарному сладжі; лікування пептичної виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, якщо ХП розвинувся на тлі цього захворювання; в терапії гіперліпідемії при гіпертригліцеридемічному панкреатиті тощо [232, 331].

Патогенетичне лікування включає створення «функціонального спокою» ПЗ. Цей принцип забезпечується призначенням антисекреторних препаратів (переважно інгібіторів протонної помпи, рідше блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів) [13, 88, 331].

Важливе місце в комплексній терапії ХП займають спазмолітики. Перевагу мають ті засоби, які здатні нормалізувати тонус сфінктера Одді (наприклад, мебеверін) [232]. Ці препарати не тільки зменшують вираженість

больового синдрому, але й поліпшують відтік секрету ПЗ та жовчі [1, 285, 331].

Доцільним є призначення антиоксидантів, особливо при коморбідній патології, при ожирінні, коли при супутніх захворюваннях важливу роль в патогенезі відіграє інтенсифікація перекисного окислення ліпідів [152, 161, 261, 341]. Л. С. Бабінець із співавт. (2011) рекомендує для підсилення антиоксидантного захисту призначати L-карнітин (препарат Кардонат) [8].

Для лікування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ необхідно призначення препаратів панкреатину. «Золотим стандартом» є мінімікросферичні препарати з кислотостійкою оболонкою та високою активністю ферментів [45, 159, 216, 252]. Ці препарати повинні призначатися в достатніх дозах на початку їжі [100, 281, 330].

Лікування панкреатогенного цукрового діабету проводиться залежно від того, на який панкреатит страждає хворий — гострий чи хронічний. Якщо цукровий діабет розвинувся на тлі гострого панкреатиту, пацієнту проводиться інсулінотерапія. При наявності цукрового діабету на тлі ХП вид цукрознижувальної терапії обирається залежно від наявності чи відсутності кальцифікатів, рівня глікемії та С-пептиду. Компенсація цукрового діабету призводить до зниження мікро- і макросудинних та неврологічних ускладнень [31, 184, 214, 298].

Для усунення панкреатичного болю застосовують нестероїдні протизапальні засоби, ненаркотичні та наркотичні анальгетики у відповідності з алгоритмами, розробленими як в Європі в цілому, так і у кожній окремій країні [44, 253, 292]. При резистентному до медикаментозного лікування абдомінальному болю, особливо при залученні до запалення нервових стовбурів, вдаються до блокади сонячного сплетення [165, 177, 212, 286, 318]. При обструкції головної панкреатичної протоки для зниження інтенсивності больового синдрому проводять ендоскопічні втручання для поліпшення відтоку секрету ПЗ [163, 199, 296].

Так, при обструктивному ХП часто виникає необхідність в ендоскопічному лікуванні [166], наприклад, в папілосфінктеротомії,

стентуванні головної панкреатичної протоки, її дилатації, екстрації конкрементів для забезпечення відтоку панкреатичного секрету [141, 246, 309, 325, 340]. При кальцифікуючому ХП показана літотрипсія з наступним витягом фрагментів конкрементів з протоки [196, 277, 307, 323].

Не завжди ендоскопічне лікування забезпечує задовільний результат. У цих випадках вдаються до дренуючих операцій, особливо при здавленні загальної жовчної протоки [176, 326]. При больових, псевдотуморозних формах ХП, при підозрі на рак ПЗ, ускладненнях виконують різні варіанти резекції органу або панкреатектомію [170, 223, 250, 260, 329]. Переваги мають лапароскопічні операції [248, 274]. В останні роки для стимуляції репаративних процесів ПЗ виконують її лазерне тунелювання [96].

При розвитку бактеріальних ускладнень панкреатиту або при високому ризику їх виникнення (наприклад, при холестазі) показані антибіотики з груп карбапенемів, фторхінолонів, цефалоспоринів III–IV поколінь [232, 291]. При ХП необхідність в антибіотиках виникає нечасто. Однак, багато хворих потребують призначення кишкових антисептиків [73], про- та пребіотиків для корекції складу кишкової флори [8, 13, 16].

Після закінчення основного етапу лікування хворі на ХП потребують проведення реабілітації, для чого їм призначають фізіотерапевтичні процедури, динамічну електронейростимуляцію, направляють на санаторно-курортне лікування [17, 51]. Хворі після хірургічних втручань на ПЗ, особливо після її резекцій, потребують довічної замісної терапії як панкреатином, так і інсуліном [42, 294].

1.2. Фізіологічна роль та значення магнію в терапії внутрішніх хвороб, в тому числі захворювань ПЗ

Магній відноситься до найбільш розповсюджених на Землі елементів (займає в цьому відношенні восьме місце). У земній корі його вміст — біля 2% [35].

Разом із ще одинадцятьма хімічними елементами (вуглецем, воднем, киснем, азотом, натрієм, калієм, кальцієм, хлором, фосфором, сіркою, фтором) магній складає 99% елементарного складу тіла людини [35, 76].

Без магнію життя практично неможливе. Серед внутрішньоклітинних катіонів він за вмістом займає друге місце після калію, у позаклітинній рідині — четверте після кальцію, калію, натрію. Вміст магнію в організмі дорослої людини коливається від 21 до 28 г (в середньому 24 г), що відповідає 1000 ммоль, причому практично увесь магній є внутрішньоклітинним катіоном (99%). До 60% магнію знаходиться у кістковій тканині, дентині та емалі зубів, з них 20–30% можуть бути мобілізовані в умовах дефіциту мікроелементу [3, 35, 37, 65, 67, 76, 103]. Біля 20% магнію міститься у м'язовій тканині, ще 19% міститься у мозку, нирках, серці, крові та інших тканинах, біля 1% — у міжклітинному просторі, 0,5% — у еритроцитах, 0,3% — у плазмі [37, 38, 72, 76, 103].

Абсорбція магнію відбувається у всьому кишечнику аж до сигмовидної кишки, але основна його частина всмоктується у дванадцятипалій кишці. Засвоюваність магнію збільшується під впливом вітаміну В6 та групи органічних кислот (оротової, аспарагінової, молочної). Молоко та молочні продукти, які містять казеїн, сприяють збільшенню всмоктування магнію. Ще біля 400 мг магнію всмоктується щодоби в кров із кишечника, надходячи туди у складі травних соків [35, 65, 67, 72, 76].

Патофізіологи звернули увагу, що багато хвороб мають прямий зв'язок із недостатністю надходження та вмісту в організмі певних макро- та мікроелементів. Рівень магнію в організмі людини визнаний однією з найважливіших констант, які контролюють здоров'я людини [3, 37].

Виділяють первинні та вторинні причини магнієвого дефіциту в організмі людини. Первинний (конституціональний) дефіцит магнію проявляється судомним синдромом. Вторинний дефіцит магнію — більш розповсюджена патологія. Причини її в своєму різноманітті поділені на дві

великі групи: фактори, які залежать від умов життя та харчування, і дефіцит, пов'язаний із різними захворюваннями [35, 76, 104].

Проаналізуємо причини магнієвого дефіциту, пов'язані з умовами життя. Одним з вагомих факторів нашого «цивілізованого» харчування, який відіграє важливу роль в патогенезі магнієвого дефіциту, є вживання алкоголю. Алкоголь стримує резорбцію магнію, підвищує його виведення, призводячи до магнієвої недостатності. Дефіцитові магнію значно сприяють численні дієти, голодування, які стрімко набувають своїх прихильників завдяки зростаючому прагненню населення до схуднення. У цій ситуації необхідна ретельна корекція дієти з урахуванням вмісту магнію у різних продуктах [3, 38, 72, 76, 104, 114].

Магнієвий дефіцит, пов'язаний із патологічними процесами в організмі людини [35, 38, 104]: порушення абсорбції та виведення магнію при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (блювота, тривала діарея, зловживання проносними засобами, запальні ентеропатії, стан після резекції кишечника, синдром порушеного всмоктування); цукровий діабет та його ускладнення (діабетична нефропатія з порушенням реабсорбції та ін.); гіперглікемія будь-якого походження, в т. ч. ятрогенна; нефротичний синдром, нирковий ацидоз, діаліз, діуретична фаза гострої ниркової недостатності; гіперкортицизм; гіперкатехоламінемія; гіперальдостеронізм; гіпертиреоз; гіперпаратиреоз; гіперкальціємія; артеріальна гіпертензія; інфаркт міокарду; застійна серцева недостатність; передозування серцевих глікозидів; діуретична, глюкокортикоїдна, цитостатична терапія; антибактеріальні засоби (аміноглікозиди); протитуберкульозні, імуносупресивні препарати.

Нормальний рівень магнію в сироватці крові — 0,75–1,10 ммоль/л. Помірний дефіцит магнію в сироватці крові — 0,5–0,7 ммоль/л. Виражений дефіцит магнію в сироватці крові — 0,2–0,5 ммоль/л. Небезпечний для життя дефіцит магнію в сироватці крові — менше 0,2 ммоль/л [35, 37, 72].

Клінічне значення визначення сироваткового магнію обмежено. Його слід оцінювати як миттєвий показник переходу іону з кісткової тканини до

клітин та до нирок. Оскільки магній — внутрішньоклітинний іон, його концентрація в сироватці малоінформативна для оцінки його загальної кількості в організмі, а також для діагностики магнієвої недостатності. Таким чином, нормомагніємія не виключає можливого дефіциту магнію. При визначенні показника магнію сироватки крові нижче 0,8 ммоль/л діагноз дефіциту магнію достовірний. Крім того, цей показник свідчить про вичерпані резервні можливості компенсації підтримування необхідного рівню мікроелементу в плазмі крові. При прихованому дефіциті магнію його вміст у крові знаходиться в нормі [35, 72, 76].

Для оцінки магнієвого статусу можна визначати його вміст у основних депо (інтрацелюлярно та у скелеті, волоссі). У спеціалізованих лабораторіях проводиться визначення магнію в еритроцитах. Однак клінічне значення цього показника є невеликим через нерівномірності розподілу іону в різних тканинах.

Незважаючи на відсутність у більшості випадків специфічних ознак дефіциту магнію, сукупність симптомів цього стану дозволяє кваліфікованому лікарю з високою імовірністю запідозрити магнієвий дефіцит у пацієнта [35, 72, 76].

Уважний терапевт може запідозрити істотну магнієву недостатність, виявивши комплекс симптомів: схильність до судом литкових та інших м'язів, «неспокій ніг», поколювання в стопах та долонях, а також відчуття серцебиття, схильність до тахікардії, припливи, нез'ясовані болі в спині та попереку, запаморочення, непереносимість шуму, підвищена дратівливість або депресія, симптоми, характерні для синдрому хронічної втоми та синдрому подразненого кишечника [3, 35, 76, 103].

Клінічні прояви дефіциту магнію в організмі людини поділяють на кілька груп.

Серцево-судинні прояви дефіциту магнію: серцебиття, аритмія та тахікардія, що часто супроводжуються сильним, пронизуючим болем у грудній клітці; підвищення артеріального тиску; розвиток гіперліпідемії, яка

сприяє швидкому розвитку атеросклерозу; ішемічна хвороба серця (ІХС); схильність до тромбозів; нейроциркуляторна дистонія; патологічний перебіг вагітності (токсикоз, гестози) [35, 37, 72, 333].

Неврологічні симптоми магнієвого дефіциту: безсоння, кошмарні сни, нічне потовиділення, тяжке пробудження після сну, плаксивість або напади туги; стан неспокою, тривожне збудження, нервозність, страх, порушення шкірної чутливості (гіперестезія); депресія, швидка втомлюваність, часті головні болі, труднощі з концентрацією уваги; раптові запаморочення, втрата рівноваги; ранкова втома навіть після довгого сну [35, 50, 72].

Вісцеральні прояви: бронхоспазм, ларингоспазм, гіперкінетичні проноси, спастичні закрепи, пілороспазм, нудота, блювота, дискінезії жовчовивідних шляхів та холедохолітаз, дифузні абдомінальні болі, утворення каменів у нирках [35, 62, 72].

Ендокринно-обмінні, метаболічні прояви: порушення синтезу інсуліну, інсулінорезистентність, виснаження функції кори надниркових залоз, підвищений викид кетахоламінів, підвищення функції щитоподібної залози; випадіння волосся, ламкість нігтів, карієс зубів [35, 50].

М'язові симптоми: судоми скелетних м'язів, підвищені скорочення матки (викидні, передчасні пологи) [35, 50, 72].

При рівні магнію у сироватці крові нижче 0,5 ммоль/л спостерігаються гострі важкі порушення переважно в центральній нервовій системі: при рівні нижче 0,2 ммоль/л виникає небезпека для життя внаслідок клонічних судом [37, 38].

Іони магнію можуть утворювати зворотні хелатоподібні сполуки з органічними речовинами, забезпечуючи їх участь у різних хімічних реакціях, активуючи більше трьохсот ферментів, які регулюють різні функції організму. Магній відіграє найважливішу роль в енергетичному, пластичному та електролітному обміні, виступає у якості регулятора клітинного росту, він є необхідним на всіх етапах синтезу білкових молекул [37, 38, 62, 77, 84].

Магній є необхідним елементом для агрегації субодиниць рибосомної рибонуклеїнової кислоти (у випадку надто низької концентрації іону магнію агрегація не відбувається) і, таким чином, істотно впливає на синтез білку [35, 37, 38, 74, 76, 104].

Майже всі ферментні процеси, у яких фосфор використовується в якості джерела енергії, потребують магнію для активації ензимів, наприклад, аденозинтрифосфатази (АТФази). АТФ, яка є джерелом енергії, може існувати тільки в формі магнієвої солі. Такі найважливіші біохімічні реакції, як синтез ДНК, гліколіз, окислювальне фосфорилування, неможливі без участі магнію, оскільки він є компонентом гуанозинтрифосфатази, кофактором Na/K-АТФази, аденілатциклази, фосфофруктокінази. Важко переоцінити роль магнію в анаболічних процесах: він бере участь у синтезі та розпаді нуклеїнових кислот, синтезі білків, жирних кислот та ліпідів, зокрема фосфоліпідів [3, 35, 38, 76, 103].

Завдяки змінам внутрішньоклітинної концентрації магнію підтримується клітинна біоенергетика, наприклад, мітохондріальне дихання. Особливо важливий вплив магнію в процесах мембранного транспорту, який потребує великих енергетичних затрат: завдяки ньому підтримуються потенціали мембран. Зв'язування магнію з різними мембранами сприяє їх стабільності та регулюванню проникності для іонів [32, 67, 76, 103].

Особливе значення іони магнію мають в підтриманні трансмембранного потенціалу. Шляхом активації магнієм Na/K-АТФази визначається робота Na/K насоса, який здійснює накопичення калію всередині клітини і виведення натрію у міжклітинний простір, забезпечуючи поляризацію мембрани та її стабільність. У зазначеному процесі рівень магнію корелює з концентрацією калію всередині клітин. Регулюючим впливом на електролітний баланс у клітині пояснюється здібність магнію впливати на автоматизм, провідність та збудливість серцевого м'язу, збільшувати абсолютну та скорочувати відносну рефрактерність у міокарді та міометрії. Магній бере участь у багатьох ферментних реакціях, активує ці

реакції через пряме зв'язування на субстраті. При цьому знижується негативний заряд субстрату, що дозволяє початися реакції. Ці процеси мають пряму залежність від рівня магнію [35, 68, 72, 76, 103].

Магній є природним та головним антагоністом іонів кальцію, конкуруючи з ним у структурі мембранних каналів, а також на всіх рівнях клітинного метаболізму. Магній, беручи участь в процесах мембранного транспорту шляхом конкуренції в каналах, стримує гіперкальціємію, яка викликає скорочення міофібрил. Взаємодія між чотирма білками скорочувального апарату кардіоміоцита починається після надходження до клітини кальцію, який ініціює утворення актоміозину з актину та міозину. Магній має АТФазну активність в присутності кальцію, забезпечуючи енергією систолу серця. Звільняючись з комплексу з АТФ, магній витісняє кальцій зі зв'язку з тропоніном С, в результаті чого припиняється взаємодія актину та міозину та настає діастола. Магній сприяє гальмуванню скорочувальної активності гладких та поперековосмугастих м'язів за рахунок розслаблення окремих клітин (міоцитів) шляхом блокади взаємодії скорочувальних білків. Кальцій із використанням енергії, яка звільнюється під впливом кальцій/магній-залежної АТФази саркоплазматичного ретикулуму, реабсорбується проти градієнту концентрації у порожнину його каналців, а звідти за градієнтом концентрації — в цистерни. Регуляція циклу систола—діастола здійснюється магнієм за рахунок участі в енергетичному обміні, а також за рахунок прямого антагонізму з кальцієм [35, 68, 76].

Зазначені механізми відіграють важливу роль у вазодилатуючій активності магнію, яка, імовірно, здійснюється через синтез АМФ, що має потужний вазодилатуючий ефект через пригнічуючий вплив на ренін-ангіотензинову систему та симпатичну іннервацію, а також завдяки збільшенню натрійурії внаслідок збільшення ниркового кровообігу [21, 22, 35, 46, 50, 62, 63, 76].

Магній є природним гіполіпідемічним агентом. Доведений прямий зв'язок дефіциту магнію та атерогенної дисліпідемії. З'ясовано, що при

застосуванні препаратів магнію у пацієнтів із гіпомагніемією, досягається зниження рівню ліпопротеїдів низької щільності в крові. Інсулінорезистентність, дис- та гіперліпідемія сприяють прискоренню прогресування атеросклерозу, що особливо негативно проявляється при виникненні зниження виділення ендотелієм вазодилатуючого фактора — оксиду азоту при гіпомагніемії. Це добре пояснює, чому у жителів регіонів з підвищеним рівнем магнію у воді відзначається уповільнення розвитку атеросклерозу зі зменшенням смертності від нього [35, 37, 38, 76].

Враховуючи необхідність магнію для синтезу циклічного АМФ, який має вазодилатуючий ефект, можна припустити, що стан гіпомагніемії може бути однією з ланок в ініціюванні стенокардії. Недостатність магнію у навколишньому середовищі та організмі людини підсилює контрактильні властивості низки нейрогуморальних речовин (катехоламінів, ангіотензину, вазоактивних пептидів та ін.) та іонів, зокрема калію, провокує констрикцію кровоносних судин, сприяє розвитку ІХС та артеріальної гіпертензії. Ці механізми в деякій мірі пояснюють зв'язок між недостатністю вживання магнію та розповсюдженістю ІХС, встановлену при епідеміологічних дослідженнях, виконаних у НДІ кардіології ім. Н. Д. Стражеско (м. Київ) наприкінці 80-х років минулого століття (1991) [47].

При дефіциті магнію виникає ризик внутрішньосудинного тромбоутворення, різко підвищується ризик інсультів та інфарктів. У низці досліджень показано пригнічуючий вплив магнію на викид ендотеліну, зростаючий рівень якого супроводжує тромбоз коронарних артерій, призводить до вираженої локальної вазоконстрикції у зоні ішемічного ризику [32, 35, 38]. Результати інших досліджень демонструють вплив магнію на інгібування протромбіну, тромбіну, фактору Кристмаса, проконвертину, плазмового компоненту тромбопластину [35]. При пошкодженні кардіоміоцитів вміст натрію та кальцію в міокарді підвищується, що супроводжується зниженням калію та магнію [35]. Втрата кардіоміоцитами іону магнію є ранньою реакцією на ішемію, що призводить до пригнічення

запасів АТФ, пригнічення калій/натрієвої помпи та зміни внутрішньоклітинного співвідношення катіонів. Згідно з результатами низки досліджень у хворих, померлих від інфаркту міокарду, вміст магнію у серцевому м'язі був на 50% нижче за норму [103]. У теперішній час відомо, що в результаті недостатності магнію всередині клітини збільшується активність синусового вузлу, скорочується час атріовентрикулярної передачі, знижується абсолютна рефрактерність та подовжується відносна рефрактерність. Аритмії, які при цьому розвиваються, представляють патогенетичне обґрунтування для застосування в лікуванні магнію. Незалежно від рівню магнію в організмі при порушенні серцевого ритму введення препаратів магнію ефективно та практично не викликає побічних ефектів [30, 35, 72].

Враховуючи вищезазначений вплив магнію на міокард та коронарні судини, стає зрозуміло, чому кардіоміоцити чутливі до втрати магнію [35, 47, 72, 76].

Численні епідеміологічні дослідження виявили кореляцію між вмістом магнію у питній воді та артеріальною гіпертензією [37, 38, 47, 72, 76].

При недостатності кровообігу дефіцит магнію виникає як результат нейрогуморальних порушень при застої крові в судинах шлунково-кишкового тракту, який уповільнює абсорбцію магнію. Вона порушується також при терапії глікозидами та діуретиками. Введення препаратів магнію до терапії недостатності кровообігу сприяє підвищенню ефективності лікування та веде до зменшення або зникнення низки побічних ефектів серцевих глікозидів та діуретиків. При зниженні рівня магнію в крові відзначається збільшення смертності від серцевої недостатності вдвічі [35].

Дуже значна роль магнію у нейрохімічних процесах, які забезпечують нормальне функціонування нервової системи. Це зумовлено низкою причин. Як макроелемент магній бере участь у формуванні каталітичних центрів у складі нервових та гліальних тканин. Магній бере участь у забезпеченні антиоксидантного захисту нейронів та гліальних елементів. Іони магнію

безпосередньо беруть участь у процесах стабілізації N-метил-D-аспартат- та гліцинових рецепторів на постсинаптичній мембрані нейронів та захищає їх від пошкодження вільними радикалами, токсичними речовинами та ліками [3, 30, 37, 38]. Магній поліпшує показники пам'яті, зменшує переживання гострого та хронічного стресу, знижує особистісні та поведінкові деформації [32].

Нейрональна пам'ять реалізується через потенціалзалежний тип N-метил-D-аспартат-чутливих рецепторів та регулюється магнієм [37, 38].

Кора головного мозку має виражену реактивність, у зв'язку з цим порушення вищої нервової діяльності проявляються не тільки змінами енергетичного обміну, але й трансмембранного транспорту магнію. Дефіцит магнію веде до зниження пам'яті, уваги, порушення свідомості, судомних випадків, проявляється патологією координації, атаксією, тремором, ністагмом. При гіпомагніемії можливе підвищення сухожильних рефлексів, розвиток парестезії [3, 35, 37, 46, 103]. Препарат Магне В6 виявився ефективним у експерименті для лікування токсичної енцефалопатії [226].

У новонароджених дефіцит магнію проявляється підвищеною збудливістю та судомами, синдромом порушеного м'язового тону, аж до зупинки дихання. Дефіцит магнію зустрічається в 70% дітей із синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю, у більшості хворих із ранніми формами цереброваскулярних захворювань та хворих із ішемічним інсультом [3, 35, 37, 46, 97].

Низький рівень магнію в організмі людини сприяє формуванню наркотичної, алкогольної та тютюнової залежності [37, 114].

Кровоносні судини, які забезпечують тканину мозку, дуже чутливі до магнієвого дисбалансу. При зниженні рівня магнію підвищується тонус мозкових судин, що сприяє ішемічному пошкодженню [30, 37]. Європейське епідеміологічне дослідження з серцево-судинних захворювань виділило гіпомагніемію як фактор ризику інфаркту міокарду та інсульту, а рівень магнію у плазмі крові нижче 0,76 ммоль/л — як фактор ризику смерті від них [37, 38].

Магній — природний протисудомний засіб [35, 37, 97, 103].

Магній впливає на засвоєння та метаболізм глюкози. Мінерал життєво необхідний для хворих із цукровим діабетом, особливо із резистентністю до інсуліну. Вміст магнію у плазмі хворих із цукровим діабетом у порівнянні зі здоровими знижений (переважно при важкій формі захворювання). Ступінь зниження достовірно відрізняється у хворих із важкими та легкими формами діабету. Виділення магнію у хворих при важкому перебігу діабету з сечею збільшено у порівнянні з пацієнтами з легким перебігом [38, 65, 67, 108]. Коливання вмісту магнію в крові самі по собі також збільшують ризик гіпомагніємії, яка ще більше підсилює порушення метаболізму глюкози в організмі [35, 76]. Магній разом із кальцієм стимулює секрецію інсуліну. Фермент, який забезпечує трансмембранну передачу інсулінової активності рецептору, може діяти тільки в присутності магнію [67].

Особливе значення має магнієва недостатність в акушерстві та гінекології. Недостатність магнію при вагітності обумовлена як збільшеною потребою в елементі, який необхідний для повноцінного зростання плоду, так і підсиленням виділенням магнію нирками [28, 67, 72, 103].

Магній призначають як ад'ювантний засіб при передчасній пологовій діяльності [72, 314].

Враховуючи високу частоту гіпомагніємії у жінок із передменструальним синдромом, у яких передменструальні розлади проявляються переважно у вигляді психопатологічних розладів [29, 37]. Застосування гормонотерапії в комплексному лікуванні та профілактиці вегетативних розладів дозволяє впливати на патогенетичні механізми їх розвитку [72, 104], що відіграє певну роль у перебігу захворювань внутрішніх органів.

Нестача магнію в організмі бере участь в розвитку дисплазії сполучної тканини в ембріональному та в постнатальному періодах. Особливо це важливо в патогенезі пролапсу мітрального клапана. У низці досліджень показаний сприятливий вплив препаратів магнію в комбінації з β -

адреноблокаторами на редукцію клінічних ознак пролапсу мітрального клапана [62, 84, 113, 120, 138].

Значну роль відіграє дефіцит магнію в розвитку остеопорозу, який часто зустрічається при ХП і ХБ. Відзначено, що при даному захворюванні при демінералізації кісток формується дефіцит магнію. У дослідженні F. C. M. Driessens (1990) показано, що у кістковій тканині, ураженій остеопорозом, навіть при нормомагніемії існує дефіцит магнію [72, 198]. Магній використовують у лікуванні остеопорозу, причому вдається досягнути часткового гальмування осадження фосфату кальцію у м'яких тканинах, зменшення впливу паратгормону. Завдяки зазначеному впливу магнію на паратгормон підсилюється ефект замісної терапії. Введення магнію при остеопорозі сприяє підвищенню рівня кальцитоніну в крові [5, 38, 64, 67, 72, 104].

Магнію належить важлива роль в регуляції функціональної активності паращитоподібних залоз, забезпеченні нормальних процесів обміну кальцію, фосфору та мінералізації кісткової тканини [5, 38, 103]. Підвищення рівня магнію в крові сприяє зменшенню звільнення паратгормону клітинами паращитоподібних залоз, а також збільшенню реабсорбції кальцію в нирках та виходу його з м'язів у кров'яне русло, що має важливе значення для забезпечення нормальних процесів нервово-м'язової збудливості та, тим самим, імовірно, для усунення кількох симптомів при рахіті, таких як здригання, тремор рук, подригування підборіддя тощо [5, 38].

Враховуючи значний вміст магнію у зубній емалі, пам'ятаючи про вплив магнію на процеси мінералізації, представляється цікавою та необхідною розробка та використання засобів, які сприяють збільшенню резервів іонів магнію в емалі. Це вважають перспективним напрямком ремінералізуючої профілактики карієсу [71].

Представляють безсумнівний інтерес дані про роль магнію в онкології та імунopatології. Дефіцит магнію в їжі нижче 60 мг/кг їжі може сприяти у людей розвитку злоякісних лімфом тімуса та лімфосарком. Відмічається

низький рівень магнію в лімфоцитах при пухлинах сечового міхура [38, 74]. За даними досліджень, виконаних у США, виявлене вживання питної води з низьким вмістом магнію серед хворих на рак шийки матки, на рак гортані та шлунка (тільки серед чоловіків), на рак язика (серед чоловіків та жінок), на рак шкіри (тільки серед жінок) [38].

Дефіцит іонів магнію з переважанням іонів кальцію виявлений при деяких бронхообструктивних захворюваннях. При цьому роль магнію оцінюється як у зв'язку з впливом на скорочення гладкої мускулатури бронхів, так і у зв'язку зі зниженням виділення гістаміну гладкими клітинами та зниженні надходження ацетілхоліну до холінергічних синапсів. У хворих із бронхіальною астмою виявлена зворотна кореляція між ступенем важкості захворювання та плазмовим і еритроцитарним рівнем магнію, а також зі зниженням магнію у видихуваному повітрі. Препарати магнію в лікуванні бронхообструктивних захворювань сприяють стабілізації бронхіальної реактивності [35, 38, 50, 72].

Значною представляється роль магнію в патогенезі сечокам'яної хвороби [35, 72, 76].

Препарати магнію широко застосовуються в якості лікувальних засобів. Так, важливою складовою лікування хронічного алкоголізму є застосування препаратів магнію. Вони показані при гіпомагніємії, яка розвивається при зниженні вживання магнію з їжею, зменшенні його резорбції та підвищеному виведенні з кісток [38, 65, 72, 114]. Гіпофосфоремія, яка часто зустрічається у хворих із хронічним алкоголізмом, теж гальмує резорбцію магнію у ниркових каналцях. Виявлений зв'язок між вираженістю абстинентного синдрому та гіпомагніємією. Через активацію ліполізу вільні жирні кислоти, які звільнилися, поєднуються з магнієм. Крім цього, при вираженому абстинентному синдромі як наслідок гіпервентиляції виникає респіраторний алкалоз, який сприяє переходу магнію до клітини. Гіпомагніємія при абстинентному синдромі спостерігається часто, вона пов'язана з різними механізмами та потребує корекції [37, 72, 114]. Застосування магнію для

лікування алкоголізму зменшує пристрасть до алкоголю та знижує вираженість супутньої бронхолегеневої та неврологічної симптоматики [35, 46, 65, 72].

Дуже перспективним є застосування магнію в лікуванні atopічного дерматиту, який зустрічається при ХП і затримує його діагностування [24].

Важливою є оцінка метаболізму магнію у спортсменів, бо у них в більшості випадків відбувається його зниження внаслідок високих фізичних навантажень, а також через втрати магнію при потовиділенні та переміщенні магнію всередину клітин [35, 72, 76].

Заслуговує на увагу взаємодія магнію з біоелементами в організмі. Дослідження, присвячені взаємодії магнію з токсичними елементами, поодинокі. Берилій, в силу хімічної спорідненості, є сильним антагоністом магнію. При професійних пошкодженнях берилієм (бериліозах) спостерігаються симптоми вираженої гіпомагніємії, завдяки, в першу чергу, дії на ферменти, які залежать від магнію: лужну фосфатазу, Na-K-АТФазу, магній-АТФазу. Вплив фтору на організм людини також викликає гіпомагніємію. Флюороз характеризується пошкодженням печінки та нирок, причиною якого вважають збільшення гіпермагніурії. При отруєнні фтором пропонують застосовувати сполуки кальцію та магнію. Марганець, токсична дія якого проявляється переважно на нервову систему та систему кровообігу, має антагоністичні відносини з магнієм, викликаючи його дефіцит. Магній вважається також антагоністом свинцю. У низці досліджень показано захисну роль магнію при хронічному отруєнні свинцем [37, 38, 65]. Доведено, що магній може бути інгібітором канцерогенного впливу свинцю та нікелю. Необхідно відзначити антагонізм магнію та кадмію, особливо при фосфорилюванні в мітохондріях, де іони кадмію за хімічною спорідненістю конкурують з іонами магнію. Добре вивчений взаємозв'язок метаболізму магнію та цинку в процесах остеосинтезу, коли відбувається їх паралельне зниження. Обидва елементи застосовують при лікуванні алкоголіків та хворих

на епілепсію, рівні магнію та цинку у яких знижені в плазмі. Крім того, відмічається паралельне зниження магнію та цинку при цукровому діабеті [65].

Перспективним представляється застосування препаратів магнію в комплексному раціональному знеболюванні, особливо у літніх пацієнтів. Іони магнію запобігають зв'язуванню глутамінової кислоти з N-метил-D-аспартат-рецепторами, порушуючи механізм розвитку центральної сенситизації, що сприяє зменшенню інтенсивності післяопераційного болю [32].

Істотна роль дефіциту магнію як супутнього, підсилюючого або основного фактору при цілій низці захворювань органів системи травлення. В силу превалювання скорочувальних рухів м'язів при гіпомагніемії створюються умови для виникнення патологічних процесів у черевній порожнині, які проявляються абдомінальними болями. Серед цих захворювань пілороспазм із розвитком клініки функціонального пілоростенозу, гіпокінетична дискінезія жовчного міхура в сукупності зі спазмом сфінктера Одді, який створює разом з іншими факторами передумови для розвитку гострого панкреатиту та ХП, бо при цьому порушується евакуація панкреатичного секрету, підвищується тиск у вірсунгіановій протоці [3, 35, 72, 76]. Магній є природним антагоністом кальцію. Підвищення концентрації кальцію в крові та його введення до дванадцятипалої кишки підсилює секрецію всіх панкреатичних ферментів. При ХП концентрація кальцію в панкреатичному секреті знижується паралельно дебіту ферментів. Магній також виділяється у складі панкреатичного соку паралельно кальцію, що свідчить про його важливу роль в секреторному процесі ПЗ. Стан гіпомагніемії сприяє збільшенню секреторного навантаження ПЗ, є причиною розвитку спастичного шлунково-кишкового болю, фоновим станом у відношенні функціональної диспепсії, синдрому подразненої кишки із закрепами [3, 23, 35, 72, 76]. Дефіцит магнію сприяє розвитку спастичних закрепів через механізм домінування скорочувальної активності м'язів кишечника [35, 72, 76].

Загальновідомим фактом є холецистокінетичний вплив магнію у складі сірчаноокислої магнезії для лікування хронічних холециститів із супутніми гіпокінетичними дискінезіями жовчного міхура [3, 4, 18, 86].

Разом із тим, захворювання органів травлення самі підсилюють стан гіпомагніємії. Так, враховуючи, що магній всмоктується в тонкій кишці, переважно в дванадцятипалій, атрофічні процеси у слизовій оболонці кишечника, безумовно, сприяють зменшенню абсорбції елементу з кишки. Предметом майбутнього наукового пошуку, на наш погляд, повинні бути дослідження метаболізму магнію при целіакії, при якій розвиваються прогресуючі атрофічні процеси у слизовій оболонці тонкої кишки. Сприяє порушенню всмоктування магнію СНБР, при якому створюються умови для розвитку стійкої діареї, що веде до прихованих електролітних порушень [35, 38, 72, 76].

Безумовно, сприяють зменшенню вмісту магнію в організмі численні дієтичні обмеження, необхідні протягом тривалого часу для запобігання рецидивів та загострень ХП та інших гастроентерологічних захворювань. Виражені блювота та потовиділення, які супроводжують гострий панкреатит та загострення ХП, сприяють підвищенню втрат магнію з розвитком його дефіциту в організмі.

Дослідження Еугорас-2 (2005) показало скорочення на 30% строків лікування при включенні магнію до комплексної терапії ідіопатичного ХП. Діарея, що розвивається при вираженій екзокринній недостатності ПЗ, ентеропатії, які виникають при ахлоргідрії та гіпосекреторних станах, також сприяє розвитку гіпомагніємії. Завдяки високій потребі в магнії для участі в енергетичних процесах та в біосинтезі білку дефіцит елементу розвивається при виражених некрозапальних захворюваннях, які потребують мобілізації великих енергетичних резервів та значних об'ємів пластичного, репаративного матеріалу (при гострих та хронічних гепатитах, панкреатитах, а також цирозах печінки) [2, 23, 35, 65, 72, 76, 98, 99, 139].

В експериментальному дослідженні продемонстровано, що магній, який є антагоністом кальцію, здатний зменшувати процеси інтраогранної активації протеолітичних ферментів у ПЗ і таким чином запобігати розвитку панкреатиту та впливати на його перебіг [202]. У теперішній час проводиться клінічне дослідження, автори якого планують довести ефективність препарату магнію в профілактиці панкреатиту після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії [297].

Зважаючи на багаточисельні дослідження, при дефіциті магнію до протоколу лікування хворих із ХП та бронхолегеневим симптомами доцільно включати препарати, які містять магній. Вони не тільки чинять патогенетичну дію, але також підвищують ефективність та безпеку застосування антибіотиків аміноглікозидового ряду, антиаритмічних препаратів, інгібіторів ангіотензін-перетворюючого ферменту, статинів, прокінетиків, цукрознижуючих засобів, в тому числі інсуліну. Протипоказаннями до призначення препаратів магнію є патологія вивідної функції нирок, олігоурія [35, 37, 38, 72, 76].

Добре відомо, що біодоступність та засвоєння магнію залежать від його біолігандної композиції. Висока (40%) абсорбція на рівні шлунково-кишкового тракту встановлена у магнію лактату. Для порівняння: абсорбція магнію сульфату в кишечнику — 5%, магнію оксиду — 5%, магнію цитрату — 30%. Вітамін В6 потенціює процес абсорбції магнію лактату в кишечнику. У зв'язку з цим сукупність піридоксину та лактату магнію представляє собою оптимальну фармакологічну композицію (синергізм компонентів). Препарат Магне В6 (фармкомпанія «Санофі Авентіс») був синтезований у Франції у 1972 році. Препарат містить терапевтичні дози магнію: в таблетці — 470 мг у вигляді лактату магнію, в ампулі по 10 мл — 1122 мг у вигляді лактату та підолату магнію [37, 67].

Вітамін В6 (піридоксин) відіграє важливу роль в процесах метаболізму — обміні амінокислот, синтезі нейромедіаторів та багатьох ферментів, має нейро-, кардіо-, гепатотропну, а також гемопоетичну дію [99]. Важливо так само, що піридоксин поліпшує всмоктування магнію зі

шлунково-кишкового тракту, забезпечує перехід цього елемента всередину клітини, перешкоджає виникненню гіпомагніємії. До складу піридоксину входять чотири потенціально донорних атоми, які дозволяють функціонувати піридоксину в якості мостоподібного ліганду з магнієм, марганцем, нікелем, кобальтом, міддю. З крові та міжклітинної рідини піридоксин транспортує магній всередину клітин, при цьому кожна молекула піридоксину може утворювати координаційні зв'язки з трьома атомами магнію в клітині [37]. У свою чергу, магній сприяє активації вітаміну В6 у печінці. Комбінація магнію та вітаміну В6 оптимально доповнює їх фізіологічні ефекти в організмі [3, 37, 67, 92, 104].

В препараті Магне В6 магній не утворює координаційного центру у вітаміні В6, але активно бере участь у біокаталітичних перетвореннях в якості активного центру в піридоксин-залежних ферментах [37]. Таким чином, оцінивши особливості фармакокінетики препарату Магне В6, можна розцінювати його як оптимальний в лікуванні захворювань, пов'язаних зі станом гіпомагніємії [3, 37, 104].

У доступній літературі є свідчення, що препарат Магне В6 ефективний при пролапсі мітрального клапана [138], дефіциті уваги та гіперактивності у дітей [85], депресії у хворих із епілепсією [335], інсультах [311], загрозі переривання вагітності [327]. Для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, ПЗ препарат не застосовувався незважаючи на патогенетичну обґрунтованість.

Резюме.

Захворювання ПЗ мають широку розповсюдженість в усьому світі, в т. ч. в Україні, а частота цієї патології невпинно зростає. Особливе медико-соціальне значення мають панкреатити, зокрема ХП, що пов'язане не тільки з високими епідеміологічними показниками, але і з розвитком тимчасової та стійкої непрацездатності, ускладненнями, зниженням якості життя хворих, підвищенням ризику раку ПЗ.

Діагностика та лікування ХП складні незважаючи на досягнення сучасної панкреатології. В низці випадків консервативне лікування не є ефективним. Це у великій мірі пов'язане з недостатніми знаннями про патогенез захворювання.

Доведено, що магній приймає участь у багатьох біохімічних та фізіологічних процесах. Його дефіцит може викликати різноманітні патологічні стани, в включаючи захворювання шлунково-кишкового тракту. В той же час, дефіцит магнію може бути вторинним внаслідок панкреатичної недостатності, СНБР, діареї та ін. Магній приймає участь в механізмах зовнішньої та внутрішньої секреції ПЗ, в формуванні больового синдрому. Враховуючи роль магнію в фізіології ПЗ, а також в патогенезі панкреатитів та порушень панкреатичної секреції, вивчення його показників при ХП з подальшим диференційованим застосуванням препарату магнію для лікування є доцільним та обґрунтованим.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

Під нашим спостереженням знаходилися 128 хворих на ХП в стадії загострення на тлі необструктивного (простого, катарального) ХБ у стадії загострення легкого ступеня. Обстеження та лікування проводилося у гастроентерологічному відділенні Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання, яке є базовим відділенням кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О. Я. Губергріца Донецького національного медичного університету ім. М. Горького. 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, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит» (Наказ МОЗ України № 638 від 10.09.2014 [79]) 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 [78]).

При цьому діагноз ХБ виставляли при виключенні хронічного обструктивного захворювання легень. Зокрема, для диференційної діагностики ХБ з хронічним обструктивним захворюванням легень ми спиралися на те, що в обстежених хворих задишка виникала тільки при інтенсивному навантаженні у 78 (60,9%) пацієнтів та при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору у 50 (39,1%) (0 та 1 бал за Модифікованою шкалою Медичної Дослідницької Ради), а при обструкції задишка оцінюється у 2 бали та більше, обов'язковим є підтвердження

обструкції за результатами спірометрії [81, 135]. У наших хворих при вивченні функції зовнішнього дихання індекс Тіффно та об'єм форсованого видиху за 1 с не були достовірно зниженими (табл. 3.3), тоді як наявність обструкції для діагностики хронічного обструктивного захворювання легень є обов'язковою навіть при легкому ступеню обструкції [81]. Це підтверджено в останніх рекомендаціях GOLD [227]. Результати тесту оцінки хронічного обструктивного захворювання легень в обстежених нами хворих завжди були нижче 10, що також вказує на відсутність обструкції. Крім того, загострення ХБ в наших хворих не були частими (не частіше двох разів на рік), не всі наші пацієнти були курцями (див. нижче). В той же час, часті загострення та куріння характерні для хронічного обструктивного захворювання легень [81, 238]. Більше того, для цієї патології типовим є показник пачко-років більше 10 [48, 178, 338], а в наших хворих він був значно меншим (див. нижче).

При встановленні діагнозу ХБ ми користувалися «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації при хронічному обструктивному захворюванні легень» та відповідною Настановою [81], зокрема таблицею 3.1 цього Протоколу, в якій прописані критерії диференційної діагностики хронічного обструктивного захворювання легень та необструктивного ХБ.

Враховували Європейські класифікації та стандарти діагностики та лікування [6, 93, 253].

При відборі хворих ми користувалися наступними критеріями включення: чоловіки і жінки у віці 18–70 років; клінічні та інструментальні ознаки ХП та ХБ; відсутність різкого підвищення (не більше 3-х кратного) α -амілази, панкреатичної ізоамілази (Р-ізоамілази), ліпази крові, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, γ -глутамілтранспептидази; пацієнти, здатні дати згоду на включення у дослідження та виконувати процедури дослідження.

Критеріями виключення були: участь в будь-якому клінічному випробуванні в попередні нашому дослідженню 30 днів; одночасна участь в іншому клінічному випробуванні; невідповідність хворого критеріям включення протоколу; алкогольна залежність в теперішній час (етанол більше 80 г/день для чоловіків і більше 40 г/день для жінок); ВІЛ-інфіковані пацієнти; наркоманія; печінкова недостатність; цироз печінки; механічна жовтяниця; вірусний гепатит (позитивні реакції на HBsAg, anti-HBcor, anti-HCV); ознаки енцефалопатії; новоутворення ПЗ та інших органів і систем; гострі інфекційні захворювання; гострий панкреатит; ознаки портальної гіпертензії; психічні захворювання; ознаки порушення гемокоагуляції; постійний гемодіаліз; відома гіперчутливість до будь-якого компоненту досліджуваних препаратів; хронічні захворювання з декомпенсацією органів і систем II–III ступеня; хворі, які, ймовірно, не будуть виконувати вимоги протоколу або не здатні виконати їх, включаючи надання згоди (нездатність дати згоду через розумової відсталості або мовного бар'єру); нездатність підтримки контакту з хворим під час дослідження; надмірне, на думку лікаря, вживання чаю, кави, тютюну; вагітність і лактація; захворювання нирок і сечовивідної системи з хронічною нирковою недостатністю (креатинін вище 0,15 ммоль/л); лейкоцити нижче 2000 в мкл; тромбоцити нижче 70000 в мкл; виражена гіпербілірубінемія та гіперферментемія.

Серед обстежених нами хворих переважали пацієнти з біліарним ХП, тому серед всіх включених до нашого дослідження осіб переважали жінки; їх було 72 (56,2%), тоді як чоловіків було 56 (43,8%). Серед хворих з біліарною етіологією ХП (75 пацієнтів) виявилось 63 жінки та 12 чоловіків, що склало відповідно 84,0% та 16,0% від усіх випадків біліарного ХП. Серед хворих із алкогольною етіологією панкреатиту (53 пацієнта) було 44 (83,0%) чоловіки та 9 (17,0%) жінок (рис. 2.1).

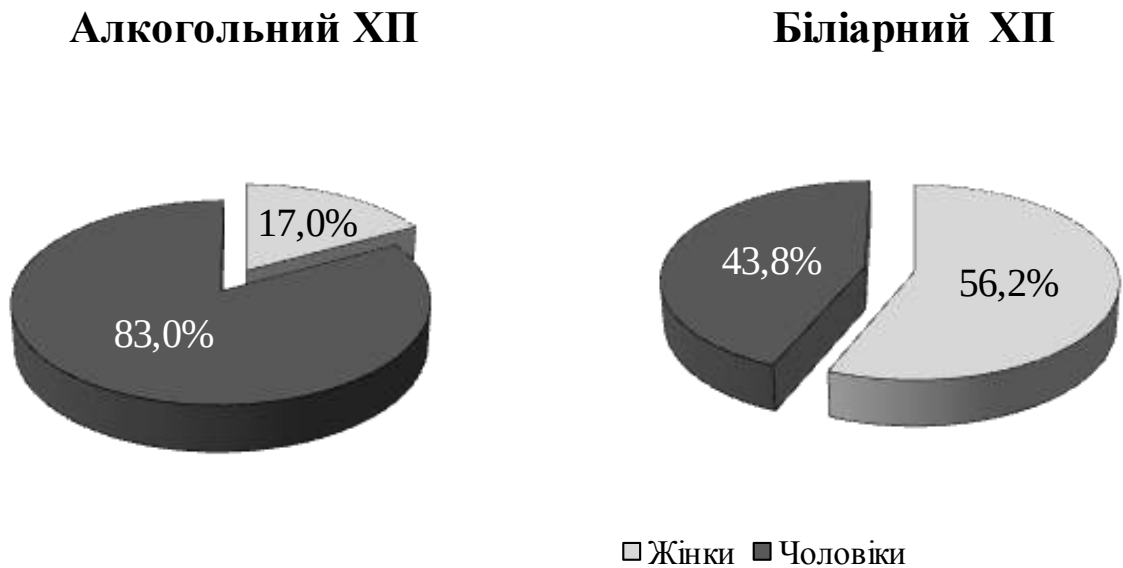


Рис. 2.1. Розподіл обстежених хворих за статтю в залежності від етіології ХП.

Вік обстежених пацієнтів — від 32 до 68 років. Серед наших хворих переважали особи у віці більше 40 років. Це пов'язано з тим що формування жовчних конкрементів, тобто розвиток ЖКХ, зазвичай настає саме у такому віці [54, 55]. У той же час, клінічна маніфестація алкогольного ХП також має місце після 40–50 років та значно рідше раніше (тільки у випадку, якщо зловживання алкоголем починається у підлітковому або юному віці). Крім того, всі наші хворі мали супутній ХБ, який також діагностують частіше в середньому та старшому віці, бо фактори ризику цього захворювання (куріння, шкідливі екологічні умови та ін.) діють повільно, тобто для розвитку ХБ необхідний тривалий час. Серед хворих із біліарним ХП виявилося 11 (14,7%) пацієнтів у віці до 40 років, 31 (41,3 %) хворий у віці 40–60 років, 33 (44,0%) хворих старші 60 років. Отримане співвідношення підтверджує дані інших дослідників про ймовірність ЖКХ залежно віку [54, 55]. Серед хворих, які страждали на алкогольний ХП, виявилося 4 (7,5%) пацієнта у віці до 40 років, 43 (81,2%) хворих у віці 40–60 років та 6 (11,3%) хворих старших 60 років (рис. 2.2).

Звертає на себе увагу той факт, що кількість хворих на біліарний ХП зростала із збільшенням віку, а кількість хворих старших за 60 років із алкогольним ХП була значно меншою, ніж у віці 40–60 років. На наш погляд, це пов'язано з більш тяжким перебігом алкогольного ХП (більш швидким прогресуванням захворювання, більш високим ризиком ускладнень) [179], тобто з тим, що частина хворих більш старшого віку лікувалися у хірургів, а у деяких хворих старшого віку, можливо, захворювання закінчилося летально.

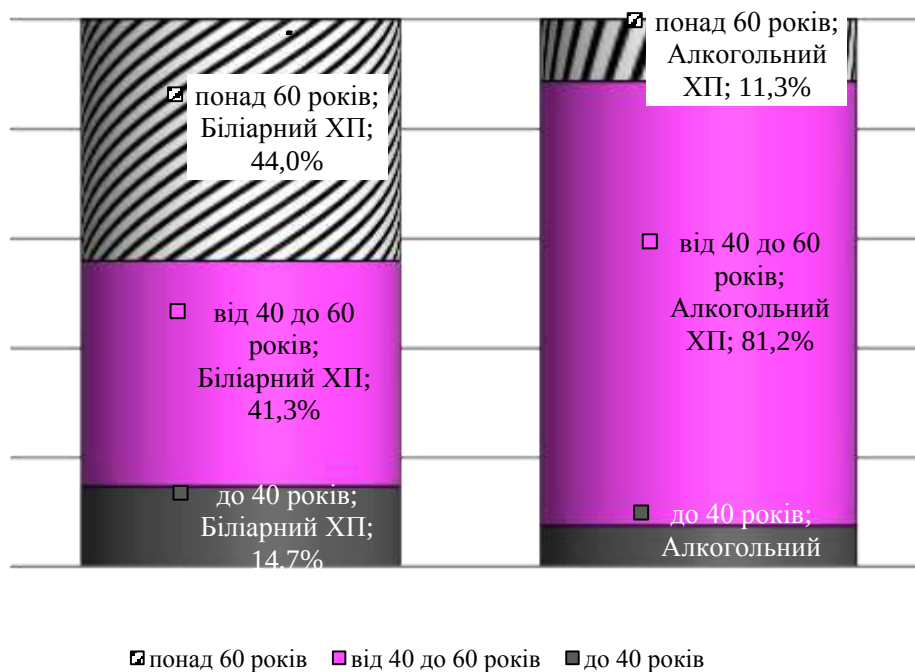


Рис. 2.2. Розподіл обстежених хворих за віком у залежності від етіології ХП.

Примітка: * — відмінність між хворими з біліарним та алкогольним ХП на тлі ХБ статистично значуща ($p < 0,05$ за критерієм χ^2).

Давність ХП складала від 3 до 17 років, а ХБ — від 2 до 8 років. Частота загострень ХБ не перевищувала 2 на рік.

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

Згідно дизайну дослідження, крім розподілу хворих за етіологією ХП на тлі ХБ ми розподіляли пацієнтів в залежності від застосованого лікування на дві групи: основну та групу порівняння. До кожної групи увійшли по 64 пацієнта. Групи були зіставні за статтю, віком, давності ХП та ХБ, за етіологією ХП.

Хворі обох груп отримували дієтотерапію, їм був заборонений прийом алкоголю. Всі хворі отримували креон, доза якого залежала від вираженості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. За наявності цукрового діабету пацієнти отримували цукрознижуючі препарати, призначені ендокринологом. Інсулін отримували 15 хворих, а 10 хворих отримували пероральні цукрознижуючі засоби. 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). Крім того, у випадку лихоманки, лейкоцитозу, прискорення 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 магне В6 по 1 ампулі per os 3 рази на день 3 тижні (вміст ампули змішували з половиною стакану кип'яченої води кімнатної температури). При виявленні СНБР замість ніфуроксазиду призначали ентерожерміну по одному флакону 3 рази на день між прийомами їжі (через рівні проміжки часу) протягом 3 тижнів.

Препарат Ентерожерміна — суспензія спор *Bacillus clausii*, які зазвичай присутні в кишечнику та не виявляють патогенної активності.

Завдяки дії *Bacillus clausii* препарат відновлює кишкову мікрофлору, змінену у результаті лікування лікарськими засобами, які призводять до дисбактеріозу. Крім того, завдяки здатності *Bacillus clausii* синтезувати різні

вітаміни, особливо групи В, препарат сприяє корекції дисвітамінозу, спричиненого застосуванням антибіотиків або хіміотерапевтичних препаратів. Важливо, що *Bacillus clausii* продукують також травні ферменти, що особливо доречно при ХП. Завдяки метаболічній активності *Bacillus clausii* застосування препарату дає можливість досягти неспецифічного антигенного та антитоксичного ефекту. Завдяки високій резистентності до хімічних і фізичних агентів спори *Bacillus clausii* проходять неушкодженими крізь бар'єр шлункового соку в кишечник, де вони перетворюються в метаболічно активні вегетативні клітини. Ентерожерміна має надійну доказову базу [112].

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, ереспал по 80 мг 2 рази на день впродовж 4 тижнів, інгаляції з амброксолом 2 рази на день впродовж 10 днів.

Ереспал (фенспірид) має протизапальну та антибронхоконстрикторну активність, яка зумовлена зменшенням продукції ряду біологічно активних речовин (цитокінів — особливо тумор-некротизуючого фактору, похідних арахідонової кислоти, вільних радикалів), які відіграють важливу роль у розвитку запалення і бронхоспазму [80, 95].

Інгібування фенспіридом метаболізму арахідонової кислоти потенціюється блокадою гістамінових H_1 -рецепторів, тому що гістамін стимулює метаболізм арахідонової кислоти, утворення простагландинів і лейкотрієнів. Фенспірид блокує α -адренорецептори, стимуляція яких супроводжується збільшенням секреції бронхіальних залоз. Таким чином, фенспірид зменшує дію ряду чинників, які сприяють гіперсекреції прозапальних факторів, розвитку та персистуванню запалення і обструкції бронхів. Препарат має також спазмолітичні властивості [80, 95].

Амброксол (бензиламін) стимулює серозні клітини залоз слизової оболонки бронхів. Активуючи клітини миготливого епітелію і знижуючи в'язкість мокротиння, покращує мукоциліарний транспорт. Амброксол активує утворення сурфактанту, безпосередньо впливаючи на альвеолярні

пневмоцити. Дослідження на клітинних культурах і дослідження *in vivo* на тваринах показали, що амброксол стимулює утворення і секрецію сурфактанту. Також при доклінічних дослідженнях було доведено антиоксидантний ефект амброксолу [80, 95].

Враховуючи викладені вище властивості ереспалу та амброксолу ми вважали їх патогенетично обґрунтованими та доцільними при коморбідній патології.

Стаціонарне лікування тривало 19–20 днів.

При аналізі супутніх захворювань ми отримали наступні дані. В першу чергу, нас цікавили захворювання жовчних шляхів, як причина біліарного ХП. ЖКХ діагностовано у 18 (14,1%) хворих (у 10 — 7,8% хворих було проведено холецистектомію не менше, ніж за рік до надходження до клініки), 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 шлунку 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. Всі супутні захворювання клінічно були менш виражені, ніж ХП та ХБ, 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 у 11 (8,6%) хворих він був пов'язаний з алкогольним ХП, у 2 (1,6%) хворих — із біліарним ХП. Літературні дані також свідчать про більш високу частоту панкреатогенного цукрового діабету при

алкогольному ХП [179]. Діагноз був виставлений на основі даних анамнезу захворювання. Діагноз цукрового діабету I типу було встановлено у молодому віці (до 20 років), і з самого початку проводилась інсулінотерапія. II тип цукрового діабету розвинувся у пацієнтів до ХП (за 5 років і більше), лікування проводилось пероральними цукрознижувальними препаратами. Панкреатогенний цукровий діабет був виставлений внаслідок перенесеного гострого панкреатиту чи на тлі ХП, він супроводжувався низьким рівнем С-пептиду, відсутністю антитіл до декарбоксилази глютамінової кислоти, підвищеним рівнем глікемії та глікованого гемоглобіну. Важливо, що діагноз панкреатогенного діабету встановлювали у випадках, коли тривалість ХП перевищувала 10–15 років, і тільки після цього розвинувся діабет. Якщо ж навпаки: спочатку діагностовано діабет, а через тривалий час розвинувся ХП, то це свідчило на користь цукрового діабету I чи II типу.

До контрольної групи увійшли 30 практично здорових осіб, в тому числі 12 (40,0%) чоловіків та 18 (60,0%) жінок, вік яких склав від 30 до 65 років. Тобто, розподіл практично здорових за статтю та віком відповідав цьому розподілу серед хворих.

2.2. Методи обстеження

У всіх хворих були проаналізовані скарги, анамнез, проведено об'єктивне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Вираженість скарг та пальпаторної болісності до та після лікування оцінювали за допомогою показника середнього ступеня тяжкості (ССТ) [70, 87]. При цьому використовували напівкількісну шкалу:

- 0 балів — прояви відсутні;
- 1 бал — прояви мінімальні;
- 2 бали — прояви помірні;
- 3 бали — прояви виражені або дуже виражені.

З урахуванням цієї шкали обчислювали ССТ різних клінічних проявів за формулою:

$$\text{ССТ} = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d}, \quad (2.1)$$

де ССТ — середній ступінь тяжкості проявів;

a — кількість хворих із вираженістю симптомів у 1 бал;

b — кількість хворих із вираженістю симптомів у 2 бали;

c — кількість хворих із вираженістю симптомів у 3 бали;

d — кількість хворих із відсутністю симптомів.

Пацієнтам до та після лікування проводили загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, виконували копроскопію, біохімічне дослідження крові.

Хворих обстежували на вірусні маркери за допомогою імуноферментного аналізу (вивчали маркери вірусів гепатиту В та С). При виявленні позитивних результатів, які свідчать про реплікації вірусів, хворі до дослідження не включалися.

Для оцінки феномену «ухилення» ферментів у кров та стану зовнішньосекреторної функції ПЗ до та після лікування вивчали активність α -амілази крові та сечі, 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 самого сніданку), розраховували коефіцієнти індукції ендogenous панкреозиміну — K1 (через 30 хвилин після прийому стандартного сніданку) та K2 (через 60 хвилин після прийому того самого сніданку). Стандартний сніданок складався зі 100 г білого хліба, 20 г вершкової олії, 100 г сиру, 200 мл чаю із 5 г цукру [19].

Крім того, у хворих до та після лікування вивчали показники фекальної панкреатичної еластази-1 [220, 221].

Для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ і визначення типів панкреатичної секреції виконували пряме зондове дослідження цієї функції. При цьому застосовували еуфілін-кальцієвий тест, використовували спеціальний двоканальний гастродуоденальний зонд [39]. Одержували базальну

і 4 порції стимульованої панкреатичної секреції. Оцінювали об'єм дуоденального вмісту, дебіт-годину α -амілази, Р-ізоамілази, ліпази, трипсину, бікарбонатів. За три дні до зондового обстеження хворим відміняли прийом ферментних препаратів та антисекреторних засобів. Це дослідження проведене після лікування 98 (76,6%) хворим, тому що його виконання на висоті загострення панкреатиту може спровокувати посилення болю і вираженості феномену «ухилення» ферментів у кров.

Всі біохімічні дослідження проводили на аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди). Активність α -амілази, Р-ізоамілази в крові, сечі, дуоденальному вмісті досліджували на тому самому аналізаторі з використанням наборів фірми Lachema (Чехія). Активність ліпази в крові та дуоденальному вмісті визначали на тому самому 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 [23].

Вміст панкреатичної еластази-1 у калі вивчали на імуноферментному аналізаторі Sanofi (Франція) з використанням наборів фірми Schebo (Німеччина) [220, 221]. В контрольній групі показник становив $423,1 \pm 12,4$ мкг/г.

Ендокринну функцію ПЗ до та після лікування оцінювали за допомогою визначення рівня глюкози та імунореактивного інсуліну в сироватці крові. Для останнього дослідження застосовували набори виробництва «ІБОХ» (Білорусь), лічильник гамма-імпульсів «Гамма-800» (Медапаратура, Україна) [56]. При вивченні імунореактивного інсуліну при розрахунку середніх показників не враховували дані хворих, які отримували інсулін (15 пацієнтів), тому що визначення імунореактивного інсуліну не відображає справжньої функції ПЗ з вироблення інсуліну у таких хворих, оскільки реактиви реагують не тільки з власним інсуліном, а й з тим інсуліном, який хворий вводить собі у вигляді ліків [179]. В контрольній групі показник глюкози становив $5,1 \pm 0,15$ ммоль/л, інсуліну — $13,4 \pm 1,7$ мкОд/мл.

Сонографію ПЗ виконували до та після лікування за допомогою апарата ALOKA SSD-630 (Японія). Оцінювали розміри ПЗ та її частин (головки, тіла, хвосту), чіткість контурів, однорідність структури, ехогенність, діаметр вирсунгіанової протоки, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Крім того, проводили ультразвукову гістографію в області голівки ПЗ із оцінкою показника L, показника однорідності (N), гістографічного коефіцієнта K_{gst} [61].

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

Показники ультразвукової гістограми ПЗ у здорових були наступними: $L = 18,2 \pm 0,6$, $N = 16,84 \pm 0,16\%$, $K_{gst} = 131,6 \pm 10,2$.

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 волоссі визначали методом атомно-абсорбційної спектроскопії на аналізаторі THERMO ELECTRON (США) [49].

33 (25,8%) хворим до лікування проведено зондування худой кишки вранці натщесерце (після 12–14 годин утримання від прийому їжі) на відстані 15–20 см за дуоденоюальною зв'язкою за допомогою зонда конструкції Ц. Г. Масевича, запропонованого для аспіраційної біопсії слизової оболонки шлунку [75], але більш довгого (до 150 см). Положення капсули зонду перед аспірацією вмісту кишки контролювалося рентгеноскопічно.

Активність лізоциму в секреторному хімусі тонкої кишки оцінювалася турбодиметричним методом [59].

Для вивчення мікробної флори в секреторному хімусі 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 із перерахуванням кількості мікробних тіл в 1 мл секреторного хімуса.

Для діагностики СНБР у тонкій кишці до та після лікування проводили також водневий дихальний тест (Мікро H_2 -аналізатор; Мікро Медикал

Лімітед, Велика Британія). Пацієнти приймали 10 г лактулози вранці натощак після обробки порожнини рота антисептиком. Водень, який видихується вимірювали перед проведенням тесту і через 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 та 180 хвилин [89].

Рівень IgG, A, M у тонкокишковому вмісті досліджувався автоматизованим методом на біохімічному аналізаторі KONE, Фінляндія [162]. Рівень секреторного IgA вивчався у тонкокишковому вмісті методом радіальної імунодифузії за допомогою антисироваток (Біомед, Росія) [256].

Всім хворим до та після лікування проводили загальний аналіз мокротиння, досліджували функцію зовнішнього дихання. Оцінювали вираженість задишки за модифікованою шкалою Медичної Дослідницької Ради та проводили тест оцінки хронічного обструктивного захворювання легень [78].

11 (8,6%) хворим проводили фібротрахеобронхоскопію з аналізом змивів з бронхів.

До та після основного етапу лікування оцінювали якість життя хворих з використанням опитувальника SF-36 та врахуванням особливостей цієї шкали при ХП [225].

Мікробна флора в єюнальному вмісті виявлялася у здорових людей з частотою $13,3 \pm 6,2\%$. Середні показники кількості мікроорганізмів у секреторному хімусі у здорових — $160,0 \pm 21,0$ 1/мл. Число видів мікроорганізмів у вмісті тонкої кишки у здорових — $0,14 \pm 0,09$. Крім того, у здорових у тонкокишковому вмісті виявляли тільки один вид мікроорганізмів — ентерококи.

Рівень IgG, IgA, IgM у тонкокишковому вмісті склав відповідно $0,19 \pm 0,06$ г/л; $0,07 \pm 0,01$ г/л; $0,018 \pm 0,009$ г/л, а секреторного IgA — $0,68 \pm 0,08$ г/л. Вміст лізоциму в тонкокишковому вмісті в контролі склав $2,60 \pm 0,45$ мкг/мл.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася з використанням пакету MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993–2016) та авторського пакету MedStat (Ю. Є. Лях, В. Г. Гур'янов, 2004–2014).

Для представлення даних обчислювалася: середня величина (M), її помилка (m). Для проведення перевірки статистичних гіпотез при порівнянні двох груп [70, 87] використано критерій Ст'юдента (у випадку нормального закону розподілу) або критерій W-Вілкоксона (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). При порівнянні показників до та після лікування використовувався параметричний критерій Ст'юдента для пов'язаних вибірок або непараметричний критерій T-Вілкоксона [70, 87]. Для порівняння якісних показників використано критерій хі-квадрат [70, 87]. При проведенні порівняння для трьох груп (основної, контролю, та групи здорових) було використано однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA (у випадку нормального закону розподілу) або критерій Крускала-Уолліса (у випадку відмінності закону розподілу від нормального), для апостеріорних множинних порівнянь використано параметричний критерій Ньюмана-Кейлса або непараметричний критерій Данна, відповідно [70, 87]. Критичний рівень значущості $\alpha_{кр.}=0,05$ у всіх випадках.

При вивченні взаємозв'язку між двома ознаками для оцінки його спрямованості та сили визначали коефіцієнти лінійної кореляції (r) Пірсона (у випадку нормального закону розподілу) або показник рангової кореляції (η) Спірмена (у випадку відмінності закону розподілу від нормального) [70, 87].

Для кількісної оцінки клінічного ефекту при порівнянні ефективності запропонованого методу лікування з методом контролю проводився розрахунок показника відносного ризику (ВР), розраховувався його 95% вірогідний інтервал (95% ВІ). Значення показника $ВР > 1$ свідчить про збільшення ризику випадку (не досягнення ефективності), $ВР < 1$ є свідченням зниження цього ризику [70, 87].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАННЯМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

3.1. Результати безпосереднього обстеження хворих

Хворі пред'являли скарги, характерні для ХП у стадії загострення. Основною скаргою у всіх випадках був біль в животі. Слід відзначити, що у хворих із біліарним ХП ССТ абдомінального болю виявився вищим, ніж у пацієнтів із алкогольним ХП. Так, при біліарному ХП біль був інтенсивним у 40 (53,4%) хворих, помірним — у 28 (37,3%) хворих, мінімальним — у 7 (9,3%) хворих. ССТ абдомінального болю при біліарному ХП — 2,44. У хворих із алкогольним ХП інтенсивний абдомінальний біль мав місце у 22 (41,5%) хворих, помірний — у 20 (37,7%) хворих, мінімальний — у 11 (20,8%) хворих. ССТ абдомінального болю при алкогольному ХП — 2,21 (рис. 3.1).

Локалізація абдомінального болю також залежала від етіології ХП. Наприклад, хворі з біліарним ХП частіше за все скаржилися на біль в епігастрії та обох підребер'ях — у 37 (49,4%) хворих, трохи рідше — 28 (37,3%) хворих — на біль в епігастрії та правому підребер'ї, на біль у епігастрії та лівому підребер'ї — 10 (13,3%) хворих. При алкогольному ХП частіше пацієнти висували скарги на біль тільки у лівому підребер'ї — 24 (45,3%) хворих, рідше на біль у епігастрії та лівому підребер'ї — 20 (37,7%) хворих, в епігастрії та обох підребер'ях — 9 (17,0%) хворих (рис. 3.2).

В залежності від етіології ХП розрізнялася й частота іррадіації абдомінального болю. 32 (42,7%) хворих з біліарним ХП вказували на іррадіацію болю за типом повного поясу ($p < 0,05$ в порівнянні з хворими з алкогольним ХП), 21 (28,0%) хворий — за типом правого напівпоясу, 15 (20,0%) хворих — за типом лівого напівпоясу. 16 (21,3%) хворих скаржилися на іррадіацію болю вправо й вгору, 8 (10,7%) хворих — у передсерцеву ділянку, 6 (8,0%) хворих — у ліве плече, під ліву лопатку, у ліву половину шиї. При алкогольному ХП 22 (41,5%) хворих

турбувала іррадіація болю за типом лівого напівпоясу, 14 (26,4%) хворих — за типом повного поясу, 11 (20,8%) хворих — за типом правого напівпоясу, 6 (11,3%) хворих — у передсерцеву ділянку, 3 (5,7%) хворих — у ліве плече, під ліву лопатку, у ліву половину шиї, 3 (5,7%) хворих — вправо й вгору.

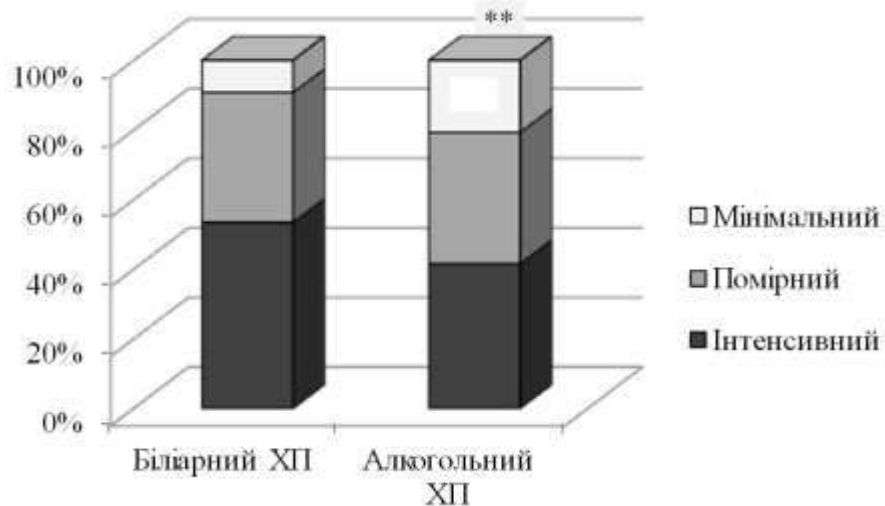


Рис. 3.1. Частота больового синдрому різної вираженості в залежності від етіології ХП.

Примітка: ** — відмінність між частотою при біліарному та алкогільному ХП на тлі ХБ статистично значуща ($p < 0,05$ за критерієм χ^2).



Рис. 3.2. Частота різної локалізації абдомінального болю у обстежених хворих із біліарним та алкогільним ХП в поєднанні з ХБ.

Примітка: ** — відмінність між частотою при біліарном та алкогільном ХП на тлі ХБ статистично значуща ($p < 0,05$ за критерієм χ^2).

Хворі відзначали, що біль підсилювався через 20–30 хвилин після їжі, особливо після прийому жирної, смаженої, гострої їжі. Крім того, 38 (29,7%) хворих відзначали підсилення болю після прийому печеної, 32 (25,0%) хворих — солодкої їжі. У всіх випадках біль підсилювався після прийому навіть невеликих доз алкоголю.

При аналізі частоти диспептичних явищ встановлено, що пацієнти з біліарним ХП частіше за все скаржилися на гіркоту в роті — 42 (56,0%) хворих, нудоту — 38 (50,7%) хворих, відрижку з'їденою їжею — 37 (49,3%) хворих, печію — 23 (30,7%) хворих. Пацієнти з алкогольним ХП частіше скаржилися на нудоту — 23 (43,4%) хворих, рідше на печію — 18 (34,0%) хворих, відрижку з'їденою їжею — 17 (32,1%) хворих, гіркоту в роті — 12 (22,6%) хворих.

У пацієнтів із алкогольним ХП звертали на себе увагу порушення випорожнення, переважно його послаблення — у 37 (69,8%) хворих. Для пацієнтів із біліарним ХП було більш характерним нестійке випорожнення (чергування проносів та закрепів) — у 38 (50,7%) хворих. ССТ диспептичних явищ при біліарному ХП — 1,82, при алкогольному ХП — 1,76 (рис 3.3).

У хворих також мали місце клінічні прояви, пов'язані з зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ: схуднення, симптоми гіповітамінозів, рідше — макроскопічно видима неперетравлена їжа в калі — лієнтерея. ССТ цих проявів був вище ($p < 0,05$) при алкогольному ХП — 1,48, тоді як при біліарному ХП — 1,21 (рис. 3.3).

При алкогольному ХП у 12 (22,6%) хворих був діагностований панкреатогенний цукровий діабет, ССТ клінічних проявів якого склав 1,38. При біліарному ХП панкреатогенний цукровий діабет розвився тільки у 7 (9,3%) хворих, а ССТ — 0,92 (рис. 3.3), відмінність статистично значуща ($p < 0,05$).

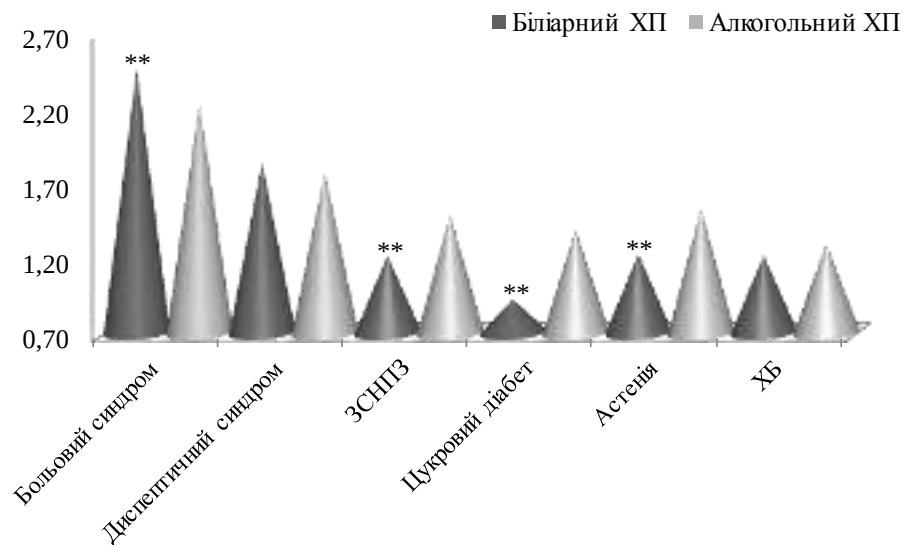


Рис. 3.3. ССТ різних клінічних проявів ХП у обстежених хворих у залежності від його етіології. ЗСНПЗ — зовнішньосекреторна недостатність ПЗ. Примтка: ** — відмінність показників при біліарному та алкогольному ХП на тлі ХБ статистично значуща ($p < 0,05$).

Всі хворі відзначали явища астенії, але у більшій мірі вони були виражені при алкогольному ХП (ССТ — 1,52). При біліарному ХП астенічний синдром був виражений менше (ССТ — 1,22, $p < 0,05$).

Основним проявом ХБ у всіх обстежених нами хворих був кашель. В 25 (19,5%) хворих кашель був сухим, в 103 (80,5%) хворих — зі слизуватим або слизувато-гнійним мокротинням. З огляду на те, що ХБ у наших хворих був необструктивним і перебував у стадії легкого загострення, ознак бронхіальної обструкції, дихальної недостатності не було ні клінічно, ні за результатами дослідження функції зовнішнього дихання. При наявності субфебрилітету (в 18 хворих — 14,1%) він пояснювався не загостренням ХБ, а загостренням ХП, тому що у всіх випадках клініка панкреатиту домінувала над проявами ХБ. ССТ скарг, пов'язаних із ХБ: за наявності алкогольного ХП склав 1,29, а за наявності біліарного ХП — 1,21 (рис. 3.3).

В анамнезі звертало на себе увагу зловживання алкоголем у всіх хворих із алкогольним ХП (в період обстеження або у минулому). Гострий панкреатит в

анамнезі мав місце у 32 (25,0%) хворих.

В анамнестичних даних, які стосувалися ХБ, звертала на себе увагу сезонність загострень (звичайно весняно-осіння), що мало місце в 78 (60,9%) хворих. У всіх пацієнтів загострення ХБ, як правило, були пов'язані з переохолодженням, частіше розвивалися в умовах високої вологості, дощової погоди, але не більше двох разів на рік. 98 (76,6%) хворих палили.

Вираженість задишки за модифікованою шкалою Медичної Дослідницької Ради не перевищувала 1 бал, а результати тесту оцінки хронічного обструктивного захворювання легень в обстежених нами хворих завжди були нижче 10.

При об'єктивному дослідженні стан всіх хворих був відносно задовільним. При огляді в 9 (7,0%) хворих звертала на себе увага помірна блідість шкіри й слизових. Симптом Тужиліна був позитивним в 11 (8,6%) хворих, симптом Гюльзова — в 10 (7,8%) хворих, симптом Георгієвського-Мюссі ліворуч — в 8 (6,3%) хворих, симптом Фокса — в 3 (2,3%) хворих, симптом Кулена — в 1 (0,8%) хворого.

Язик був покритий білуватим, жовтуватим або сіруватим нальотом в 89 (69,5%) хворих, на ньому були відбитки зубів по краях в 82 (64,1%) хворих. Периферичні лімфовузли не були збільшені в жодному випадку.

При перкусії над легенями визначався ясний легеневий звук, границі легенів — у межах норми. При аускультатії у всіх пацієнтів вислуховувалися сухі хрипи — поодинокі або розсіяні в невеликій кількості. При перкусії й аускультатії серця змін, пов'язаних з легеневим серцем, виявлено не було.

При поверхневій пальпації болісність у проекції ПЗ визначалася в 11 (8,6%) хворих, а при глибокій пальпації — у всіх хворих. При алкогольному ХП частіше зустрічалася болісність у проекції всієї ПЗ — в 32 (60,4%) хворих, у зоні Губергріца–Скульського — в 21 (39,6%) хворих. У хворих з біліарним ХП більш характерною була болісність у зоні Шоффара, що виявлялася в 43 (57,3%) хворих. Болісність у проекції всієї ПЗ при біліарному ХП визначалася в 32 (42,7%) хворих.

Збільшення печінки при пальпації не більше, ніж на 2 см нижче реберної дуги мало місце в 64 (50,0%) хворих, причому у всіх випадках пальпаторних ознак цирозу печінки не було, тому що таких хворих ми в дослідження не включали. Відповідно до цього жодного випадку спленомегалії, вільної рідини в черевній порожнині ми не спостерігали.

Крім того, в обстежених хворих мали місце скарги й об'єктивні дані, характерні для супутніх захворювань.

3.2. Функціональний стан підшлункової залози в обстежених хворих із коморбідною патологією

У загальному аналізі крові анемія легкого ступеня виявлена у 9 (7,0%) хворих. У загальному аналізі сечі у 8 (6,3%) хворих із супутньою сечокам'яною хворобою були виявлені характерні для неї зміни (невелика протеїнурія, лейкоцитурія та мікрогематурія). При виконанні загального аналізу мокротиння у всіх випадках були виявлені лейкоцити, але не більше 20–25 в полі зору (при сухому кашлі для отримання аналізу мокротиння проводили інгаляцію фізіологічним розчином).

При копроскопії стеаторея була виявлена у 10 (18,9%) хворих із алкогольним та 5 (6,7%) хворих із біліарним ХП, креаторея відповідно у 8 (15,1%) і 5 (6,7%) хворих, амілорея — у 4 (7,5%) і 3 (4,0%) хворих.

Результати інших беззондових методів оцінки стану зовнішньосекреторної функції ПЗ і ступеня «ухилення» ферментів у кров представлені в таблиці 3.1. Активність α -амілази крові до лікування була підвищена в 16 (30,2%) хворих на алкогольний ХП і в 8 (10,7%) хворих на біліарний ХП. У зв'язку із цим при алкогольному ХП показники α -амілази крові були підвищені ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем, а при біліарному ХП мала місце тільки несуттєва тенденція до збільшення показника. Аналогічна закономірність спостерігалася й відносно показників α -амілази сечі, Р-ізоамілази крові й сечі, ліпази крові (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Результати обстеження функціонального стану ПЗ беззондовими методами

Показники	Усі хворі		Хворі на алкогольний ХП		Хворі на біліарний ХП		Здорові	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
α -амілаза крові, мккат/л	128	1,91±0,54	53	2,13±0,18*	75	1,74±0,22	30	1,16±0,45
α -амілаза сечі, мккат/л	128	6,83±0,61	53	7,19±0,42*	75	6,52±0,54	30	5,08±0,68
P-ізоамілаза крові, мккат/л	128	1,39±0,14*	53	1,64±0,07*	75	1,11±0,19	30	0,71±0,12
P-ізоамілаза сечі, мккат/л	128	5,68±0,34*	53	7,16±0,28*	75	4,21±0,51	30	3,09±0,42
Дебіти уроамілази, мккат/л:								
D1	128	28,54±1,69	53	30,76±1,63*	75	26,36±1,74	30	24,63±1,98
D2		49,54±2,32*		57,84±3,33*		41,18±3,07		33,82±4,96
D3		52,12±2,18*		53,31±1,42*		50,82±1,36*		31,99±3,32
Коефіцієнти індукції панкреозиміну:								
K1	128	1,74±0,11*	53	1,88±0,04*	75	1,56±0,12	30	1,36±0,09
K2		1,83±0,12*		1,73±0,09*		1,93±0,14*		1,31±0,07
Ліпаза крові, Од/л	128	35,0±7,0	53	43,0±4,0*	75	28,0±5,0	30	24,0±8,0
Глюкоза крові, ммоль/л	128	5,50±0,08	53	5,50±0,04	75	5,30±0,07	30	5,10±0,05
Інсулін сироватки крові, мкОд/мл	128	9,5±1,3	53	9,7±1,9	75	9,3±2,2	30	13,4±1,7
Фекальна панкреатична еластаза-1, мкг/г	128	386,2±13,9	53	362,8±12,7*	75	406,2±13,8	30	423,1±12,4

Примітка. * — різниця між показниками хворих та здорових достовірна.

У хворих на алкогольний ХП базальний дебіт уроамілази був вірогідно підвищений, тоді як при біліарному ХП він залишався в межах норми. Після прийому стандартного сніданку при алкогольному ХП були підвищені й D2, і D3 ($p < 0,05$), причому середній показник D2 був вище, ніж показник D3 (рис. 3.4). У цих пацієнтів були збільшені K1 і K2, але співвідношення між ними було правильним: $K1 > K2$ (табл. 3.1). Отже, у хворих на алкогольний ХП непрямі дані не вказували на утруднення відтоку соку ПЗ. У хворих на біліарний ХП істотного підвищення D2 не відзначено, але через 60 хвилин після харчової стимуляції ми виявили збільшення ($p < 0,05$) D3 у порівнянні з контролем (табл. 3.1, рис. 3.4). Відповідно до цього K1 не відрізнявся від норми, а K2 був істотно підвищений. Таким чином, у хворих на біліарний ХП мали місце неправильні співвідношення $D3 > D2$ і $K2 > K1$, що опосередковано свідчить про утруднення відтоку панкреатичного секрету [179].

За результатами дослідження фекальної панкреатичної еластази-1 (рис. 3.5) показники виявилися нормальними в 5 (9,4%) хворих на алкогольний ХП і в 26 (34,7%) хворих на біліарний ХП. При алкогольному ХП панкреатична недостатність розвивалась у 90,4% випадків, у хворих на біліарний ХП — 69,3%, ризик розвитку панкреатичної недостатності вище ($p < 0,05$), $VR=1,3$ (95% ВІ 1,1–1,6). 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%) хворих, важка недостатність — в 5 (6,7%) хворих (рис. 3.5).

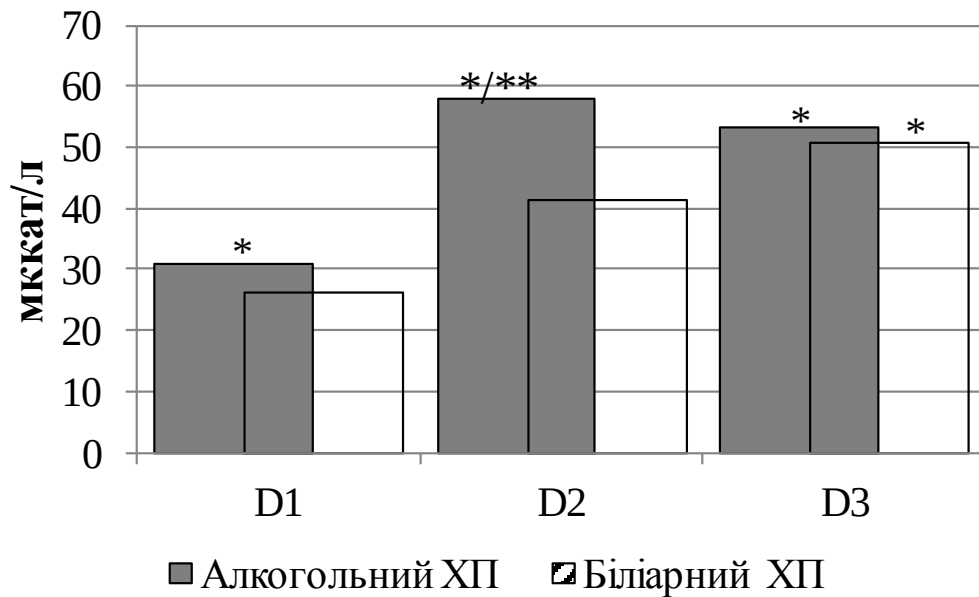


Рис. 3.4. Показники дебітів уроамілази у хворих із коморбідною патологією.

Примітка: 1. * — відмінність між показниками хворих та здорових статистично значуща ($p < 0,05$); 2. ** — відмінність між показниками хворих з алкогольним та біліарним ХП статистично значуща ($p < 0,05$).

Отже зниження зовнішньої секреції ПЗ при алкогольному ХП було більш значним у порівнянні з біліарним варіантом захворювання ($p < 0,05$).

Показники базальної секреції при зондовому дослідженні зовнішньосекреторної функції ПЗ істотних відмінностей від показників контрольної групи не мали. Суттєву інформацію ми отримали при аналізі результатів стимульованої панкреатичної секреції (табл. 3.2). У хворих на біліарний ХП мало місце суттєве зниження ($p < 0,05$) об'єму дуоденального вмісту й дебіт-години трипсину після введення стимуляторів, тоді як дебіт-година бікарбонатів, α -амілази й ліпази мала лише тенденцію ($p > 0,05$) до зменшення. У хворих на алкогольний ХП об'єм дуоденального вмісту й дебіт-година бікарбонатів після введення стимуляторів панкреатичної секреції зміни не виявлено ($p > 0,05$), а дебіт-година ліпази і трипсину виявилася істотно зменшеною (табл. 3.2). Ці дані засвідчують більш виражену панкреатичну ферментну недостатність у хворих на алкогольний ХП за результатами

фекального еластазного тесту.

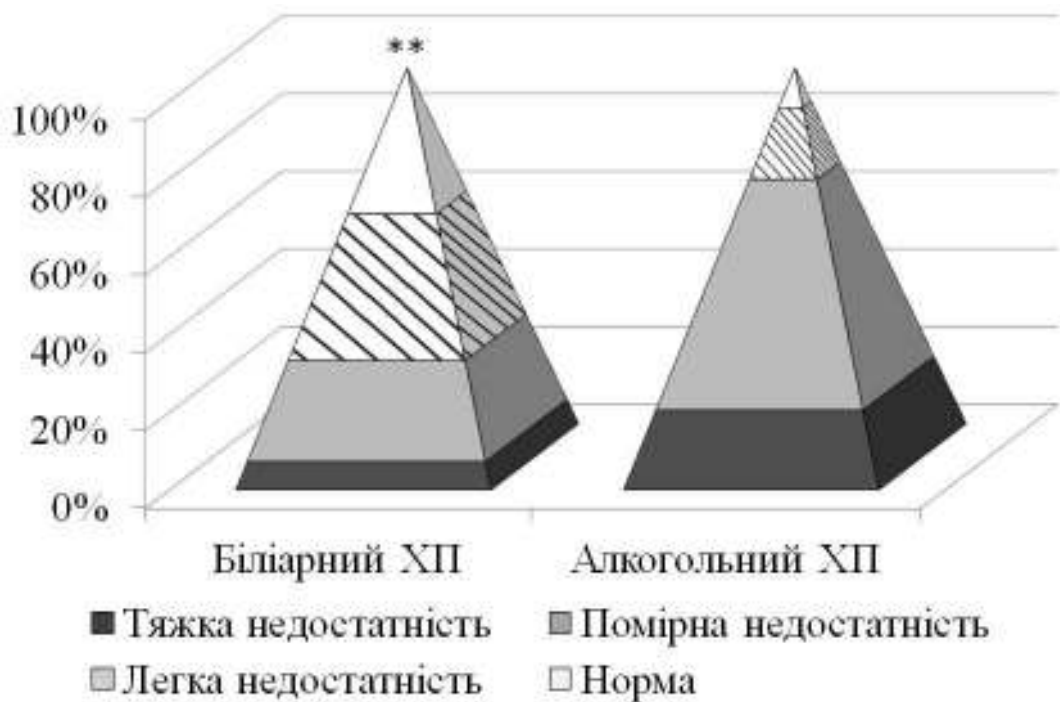


Рис. 3.5. Частота нормальних результатів і різного ступеня панкреатичної недостатності за даними фекального еластазного тесту у хворих з алкогільним і біліарним ХП на тлі ХБ.

Примітка: ** — відмінність між показниками хворих з алкогільним та біліарним ХП статистично значуща ($p < 0,05$).

При аналізі типів зовнішньої секреції ПЗ отримані наступні дані (рис. 3.6).

У пацієнтів з біліарним ХП самим частим був нижній обтураційний тип секреції ПЗ — він виявлений в 36 (48,0%) хворих. Така висока частота цього типу секреції відповідає неправильним співвідношенням $D3 > D2$ і $K2 > K1$ і віддзеркалює утруднення відтоку панкреатичного секрету переважно на рівні вірсунгіанової протоки, імовірно за рахунок папілостенозу, який є характерним для біліарної патології [179]. Декілька рідше виявлявся верхній обтураційний

Таблиця 3.2

Результати прямого (зондового) дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ у обстежених хворих

Показники	Хворі на алкогольний ХП		Хворі на біліарний ХП		Здорові	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Базальна секреція						
Об'єм, мл/15 хв.	53	15,8±1,4	75	16,1±1,7	30	18,4±1,3
Дебіт ліпази, Од/л/15 хв.	53	10344±1083	75	10407±1022	30	12106±1104
Дебіт трипсину, Од/л/15 хв.	53	6151±352	75	6092±341	30	6390±240
Дебіт α-амілази, мккат/л/15 хв.	53	722±41	75	714±46	30	816±41
Дебіт Р-ізоамілази, мккат/л/15 хв.	53	767±28	75	776±34	30	837±32
Дебіт бікарбонатів, мг-екв./15 хв.	53	0,49±0,08	75	0,48±0,07	30	0,63±0,05
Стимульована секреція						
Об'єм, мл/15 хв.	53	142,8±12,7	75	104,6±12,1*	30	176,6±14,3
Дебіт ліпази, Од/л/15 хв.	53	10458±4382*	75	118396±3152	30	128323±4760
Дебіт трипсину, Од/л/15 хв.	53	98351±1547*	75	97102±1601*	30	115020±1640
Дебіт α-амілази, мккат/л/15 хв.	53	9813±724	75	9782±796	30	11424±806
Дебіт Р-ізоамілази, мккат/л/15 хв.	53	8974±781	75	8903±803	30	11132±784
Дебіт бікарбонатів, мг-екв./15 хв.	53	7,90±0,70	75	8,10±0,40	30	8,30±0,70

Примітка. * — різниця між показниками хворих та здорових достовірна.

тип секреції ПЗ — він мав місце в 25 (33,3%) хворих на біліарний ХП. Гіпосекреторний тип панкреатичної секреції мав місце тільки в 5 (6,7%) хворих на біліарний ХП. В 4 (5,3%) хворих був зареєстрований гіперсекреторний тип зовнішньої секреції ПЗ, а в 5 (6,7%) хворих — нормальний тип (рис. 3.6). Таким чином, важке зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ при біліарному ХП не є типовим.



Рис. 3.6. Частота різних типів зовнішньої панкреатичної секреції у хворих на алкогільний і біліарний ХП в поєднанні з ХБ за результатами зондового дослідження.

Примітка: ** — відмінність між показниками хворих з алкогільним та біліарним ХП статистично значуща ($p < 0,05$).

При алкогільному ХП значно частіше, ніж при біліарному ХП, визначався гіпосекреторний тип панкреатичної секреції — в 16 (30,2%) хворих. Тобто, майже в п'ятій частини хворих з алкогільним ураженням ПЗ розвилася виражене зниження зовнішньої секреції, при цьому встановлено зменшення не тільки дебіт-години трипсину та ліпази, але й вираженого зниження показників фекальної еластази-1. Нормальний тип секреції ПЗ при алкогільному ХП виявлений тільки в 3 (5,7%) хворих, гіперсекреторний тип — в 2 (3,8%) хворого. Частота виявлення верхнього обтураційного типу зовнішньої секреції ПЗ — в 16 (30,2%) хворих, нижнього — також в 16 (30,2%) хворих (рис. 3.6).

Щодо ендокринної функції ПЗ, то у хворих середні показники глюкози й

імунореактивного інсуліну крові не відрізнялися ($p>0,05$) від показників практично здорових і склали відповідно $5,50\pm0,18$ ммоль/л, $9,5\pm1,3$ мкОд/мл. Це засвідчило про необхідність спостереження ендокринологом для своєчасного виявлення порушення толерантності до глюкози та цукрового діабету.

3.3. Результати інструментального дослідження

В діагностиці та оцінці тяжкості ХП ми надавали особливого значення результатам сонографії ПЗ. Збільшення розмірів усієї ПЗ або її частини частіше виявлялося при біліарному ХП — у 32 (42,7%) хворих, тоді як при алкогольному ХП ця ознака виявлялася у 18 (34,0%) хворих. Неоднорідність структури ПЗ мала місце приблизно з рівною частотою при обох формах ХП — у 49 (92,5%) хворих на алкогольний ХП і у 69 (92,0%) хворих на біліарний ХП. Зниження ехогенності тканини ПЗ виявлялося у 26 (34,7%) хворих на біліарний ХП та у 13 (24,5%) хворих на алкогольний ХП. Підвищення ехогенності тканини ПЗ спостерігалось у 27 (50,9%) хворих на алкогольний ХП і у 24 (32,0%) хворих на біліарний ХП. Нечіткість контурів ПЗ виявлялася і у 27 (50,9%) хворих на алкогольний ХП та у 35 (46,7%) хворих на біліарний ХП. Розширення вірсунгіанової протоки виявлено у 28 (37,3%) хворих на біліарний ХП і у 9 (17,0%) хворих на алкогольний ХП. Кальцифікати ПЗ мали місце у 26 (49,1%) хворих на алкогольний ХП і лише у 6 (8,0%) хворих на біліарний ХП. Псевдокісти ПЗ також частіше реєстрували при алкогольному ХП — у 11 (20,8%) хворих, тоді як при біліарному ХП — у 8 (10,7%) хворих. Тобто, при біліарному ХП частіше, ніж при алкогольному ХП, має місце збільшення усієї ПЗ або її частини, а також зниження ехогенності паренхіми органу та розширення вірсунгіанової протоки (рис. 3.7а, б). При алкогольному ХП частіше, ніж при біліарному ХП, виявляється підвищення ехогенності тканини ПЗ, наявність псевдокіст та кальцифікатів в її тканині.

Ці дані співвідносяться з типами панкреатичної секреції, які отримані при зондовому дослідженні хворих на ХП різної етіології на тлі ХБ. Так, у хворих

на біліарний ХП розширення вірсунгіанової протоки в третині випадків відповідає високій частоті нижнього обтураційного типу секретії, а більш часте підвищення ехогенності панкреатичної тканини при алкогольному ХП співвідноситься з високою частотою гіпосекреторного типу секретії при цьому етіологічному варіанті захворювання.

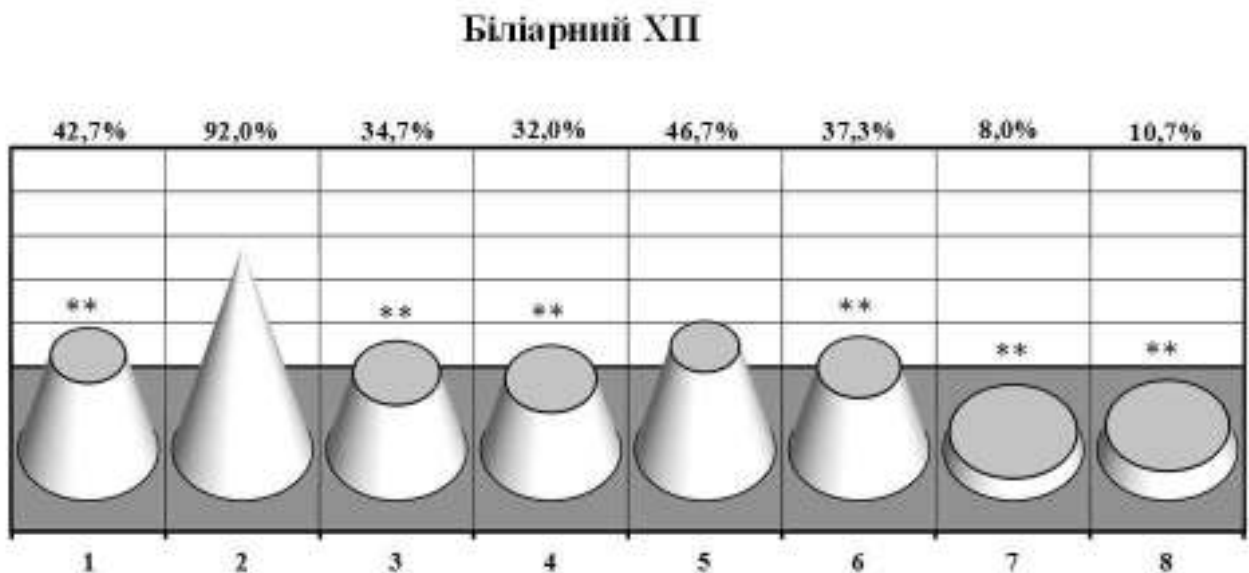


Рис. 3.7а. Частота сонографічних симптомів біліарного ХП в обстежених хворих.

Примітка: ** — різниця між показниками хворих з алкогольним та біліарним ХП статистично значуща ($p < 0,05$).

- 1 — збільшення всієї ПЗ або її частини
- 2 — неоднорідність структури ПЗ
- 3 — зниження ехогенності ПЗ
- 4 — підвищення ехогенності ПЗ
- 5 — нечіткість контурів ПЗ
- 6 — розширення вірсунгіанової протоки
- 7 — кальцинати й кальцифікати в тканині ПЗ
- 8 — псевдокісти ПЗ

Більш виражене підвищення ехогенності ПЗ у хворих на алкогольний ХП кількісно виражалось в збільшенні показника L ультразвукової гістограми. Так, у цих хворих L склав $195,8 \pm 1,6$, а у хворих на біліарний ХП — $186,3 \pm 1,3$. Показники L обох груп вище, ніж у здорових ($p < 0,05$), але L при алкогольному

ХП суттєво перевищує цей показник при біліарному ХП ($p < 0,05$). N був статистично значущо ($p < 0,05$) знижений при обох варіантах ХП — при алкогольному ХП до $7,45 \pm 0,21\%$, при біліарному ХП до $8,14 \pm 0,17\%$. Обидва показники були нижче, ніж у здорових ($p < 0,05$), але між собою суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$). K_{gst} був виражено знижений у хворих обох груп в порівнянні з нормою ($p < 0,05$) — у хворих на алкогольний ХП до $68,1 \pm 8,7$, у хворих на біліарний ХП до $96,3 \pm 9,5$. K_{gst} у хворих на алкогольний ХП був статистично значуще нижче, ніж у хворих на біліарний ХП ($p < 0,05$), що ще раз підтверджує більшу тяжкість алкогольного ХП. У всіх хворих на біліарний ХП мали місце сонографічні ознаки відповідної біліарної патології.

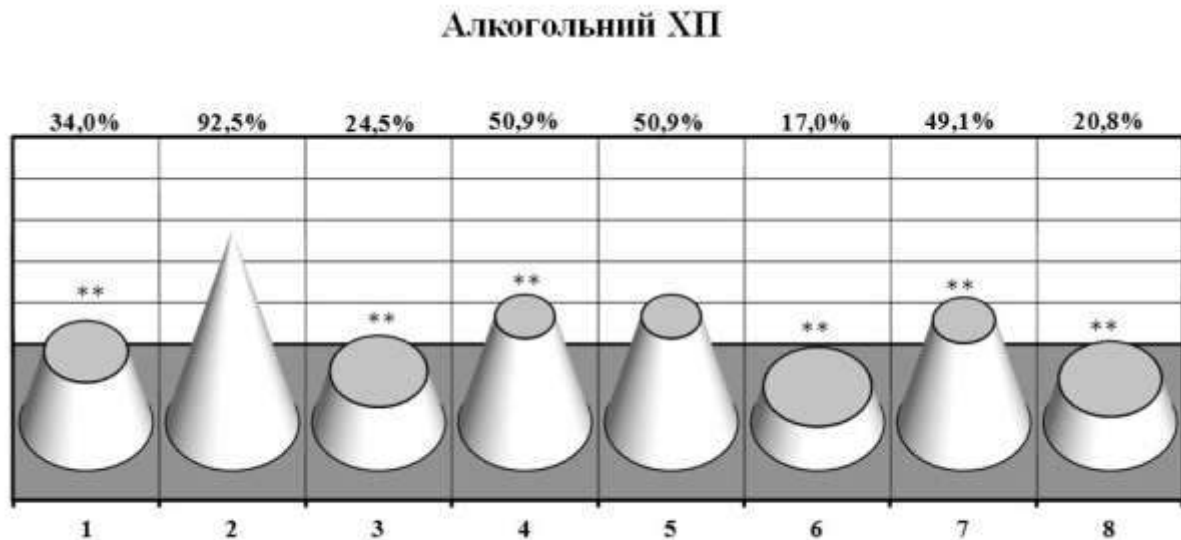


Рис. 3.76. Частота сонографічних симптомів алкогольного ХП в обстежених хворих. ** — різниця між показниками хворих з алкогольним та біліарним ХП статистично значуща ($p < 0,05$).

- 1 — збільшення всієї ПЗ або її частини
- 2 — неоднорідність структури ПЗ
- 3 — зниження ехогенності ПЗ
- 4 — підвищення ехогенності ПЗ
- 5 — нечіткість контурів ПЗ
- 6 — розширення вірсунгіанової протоки
- 7 — кальцинати й кальцифікати в тканині ПЗ
- 8 — псевдокісти ПЗ

Приклади сонограм ПЗ обстежених хворих представлено на рис. 3.8а, б, в.



Рис. 3.8а. Сонограма ПЗ хворої К. з біліарним ХП на тлі ХБ. Груба неоднорідна структура паренхіми залози, чергування гіпер- та гіпоехогенних ділянок.



Рис. 3.8б. Сонограма ПЗ хворого С. з алкогольним ХП на тлі ХБ. ПЗ збільшена, структура неоднорідна, кальцифікати різного розміру в паренхімі.

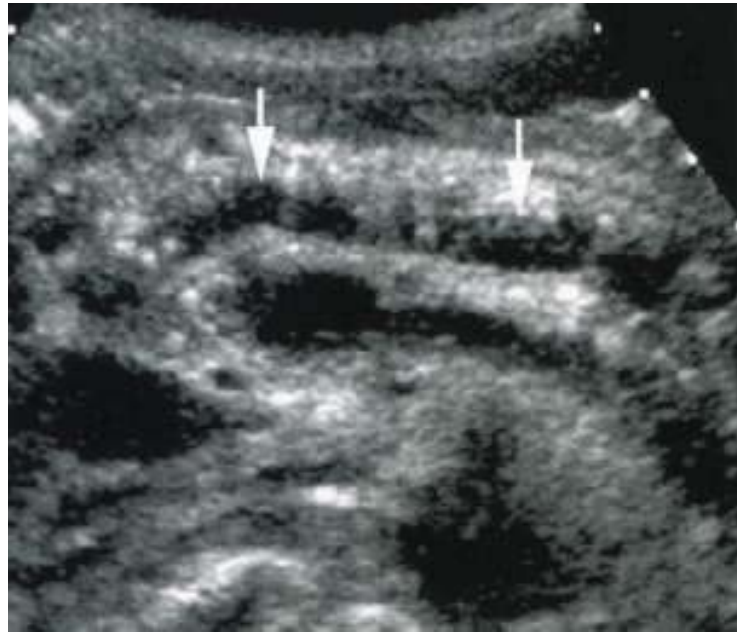


Рис. 3.8в. Сонограма ПЗ хворого В. Структура залози неоднорідна за рахунок дрібних кальцифікатів. Головна протока розширена, контури її нерівномірні (показано стрілками).

36 (28,1%) хворим на ХП на тлі ХБ була проведена комп'ютерна томографія органів черевної порожнини та заочеревинного простору для диференціальної діагностики з пухлиною ПЗ або для вирішення питання про необхідність оперативного лікування. Найбільш характерні для ХП томограми представлені на рис. 3.9а, б.

Всім хворим оцінювали показники функції зовнішнього дихання (табл. 3.3). Ознак обструкції (зниження об'єму форсованого видиху за 1 с, індексу Тиффно) у обстежених хворих не було.

11 (8,6%) хворим проводили фібротрахеобронхоскопію. При цьому у 9 (81,8%) хворих виявлено ендобронхіт I ступеня та у 2 (18,2 %) — ендобронхіт II ступеня. При дослідженні змивів з бронхів виявляли лейкоцити до $\frac{1}{2}$ поля зору. Причому, сегментоядерні нейтрофіли складали не більш, ніж 35–40% лейкоцитів. У 6 (54,5%) хворих у змивах виявлялися клітини циліндричного



а)



б)

Рис. 3.9а, б. Комп'ютерна томограма черевної порожнини та за очеревинного простору хворого М. з алкогольним ХП га тлі ХБ. Визначаються кальцинати в головній панкреатичній протоці на рівні кіла ПЗ та крючкоподібного відростка (позначено стрілками). Протока розширена. Кальцифікати в паренхімі в ділянці крючкоподібного відростка.

Таблиця 3.3

Основні показники вивчення функції зовнішнього дихання у обстежених хворих та в контрольній групі

Показники	Хворі (n=128)	Здорові (n=30)	p
VC (життєва ємність легень), л	4,59±0,73	4,84±0,97	p>0,05
FVC (форсована життєва ємність легень), л	4,37±0,68	4,68±0,76	p>0,05
FEV ₁ (об'єм форсованого видиху за 1 с), л	3,77±0,84	4,02±0,91	p>0,05
FEV ₁ /FVC, %	82,30±3,12	86,72±3,29	p>0,05

Примітка. При проведенні порівняння використано критерій Стьюдента (нормальний закон розподілу значень показників), критерій W-Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального).

епітелію з гіперплазією, у 4 (36,4%) — ділянки безструктурних мас, у 6 (54,5%) — клітини плоского епітелію, у 10 (90,9%) — слиз, у 8 (72,7%) — альвеолярні макрофаги. При дослідженні функції зовнішнього дихання легеневої недостатності у обстежених хворих не виявлено.

3.4. Якість життя хворих із коморбідною патологією

Для оцінки якості життя обстежених хворих ми використовували опитувач SF-36. Результати вивчення якості життя представлені на рис. 3.10.

У пацієнтів із коморбідною патологією при надходженні в клініку виявилися вірогідно зниженими всі показники, які відносяться до характеристики фізичного здоров'я. Найбільш зменшеним був показник болю. У хворих на біліарний ХП він склав 66,3±1,2 бали (у здорових — 72,3±2,5 бали; p<0,05). У хворих на алкогольний ХП показник болю становив 32,7±1,4, що суттєво нижче ніж у здорових та у хворих на біліарний ХП (p<0,05). Значно зниженим був також показник загального здоров'я. У пацієнтів з алкогольним ХП цей показник виявився зменшеним до 37,2±1,6 балів, з біліарним ХП — 63,7±1,4, а в контрольній групі — 71,4±1,5 балів (між двома групами хворих та

між хворими і здоровими відмінність статистично значуща, $p < 0,05$). Показник фізичного функціонування у хворих був знижений до $31,4 \pm 2,7$ балів, а показник рольового фізичного функціонування до $36,8 \pm 1,3$ балів, тоді як у здорових ці показники склали відповідно $78,3 \pm 1,7$ балів та $71,4 \pm 1,8$ балів (в обох випадках $p < 0,05$).

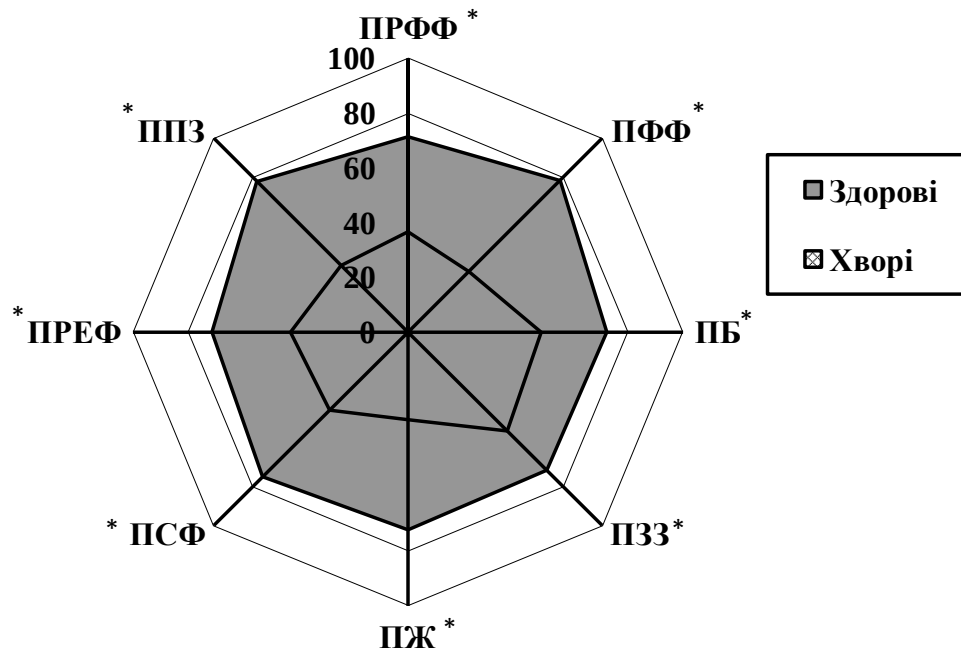


Рис. 3.10. Показники якості життя в обстежених хворих і практично здорових за результатами опитувача SF-36.

Примітка: * — відмінність між показниками хворих та здорових статистично значуща ($p < 0,05$).

- ПРФФ — показник рольового фізичного функціонування;
- ПФФ — показник фізичного функціонування;
- ПБ — показник болю;
- ПЗЗ — показник загального здоров'я;
- ПЖ — показник життєздатності;
- ПСФ — показник соціального функціонування;
- ПРЕФ — показник рольового емоційного функціонування;
- ППЗ — показник психологічного здоров'я.

З показників, що характеризують психічне здоров'я, найбільш зниженим був показник життєздатності. У хворих із поєднаними захворюваннями цей показник становив усього $31,9 \pm 1,7$ бали, а в контрольній групі — $72,3 \pm 2,2$ бали ($p < 0,05$). Дійсно, у наших хворих мали місце прояви астенизації, канцерофобії,

емоційної лабільності, іпохондрії, депресії, які, ймовірно, і вплинули на показник життєздатності й на інші показники психічного здоров'я за шкалою SF-36. Однак вивчення психосоматичних порушень не було нашим завданням. Висловлене вище припущення підтверджується також зниженням показника психологічного здоров'я, який в обстежених хворих склав $34,6 \pm 1,8$ бали (у контрольній групі — $77,8 \pm 2,3$ бали; $p < 0,05$). Зниженими були також показники соціального функціонування та рольового емоційного функціонування, які в пацієнтів були зменшені до $40,2 \pm 1,1$ бали й до $42,7 \pm 1,3$ бали (у контрольній групі відповідно $74,8 \pm 1,6$ бали та $71,3 \pm 0,9$ бали; $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ХП на тлі ХБ були знижені ($p < 0,05$) показники якості життя, які характеризують і фізичне, і психічне здоров'я. Причому, у хворих на біліарний ХП показник болю виявився суттєво нижчим ($p < 0,05$) ніж при алкогольному ХП і, навпаки, при алкогольному ХП більш значно ($p < 0,05$) був зниженим показник загального здоров'я.

Резюме.

Отримані результати продемонстрували, що для біліарного ХП на тлі ХБ більш характерним був інтенсивний абдомінальний біль, який спостерігали в 53,4 %, а при алкогольному ХП — в 41,5% випадків ($p < 0,05$).

При біліарному ХП на тлі ХБ біль частіше локалізується в епігастрії та обох підребер'ях (49,4%), а при алкогольному ХП — в лівому підребер'ї (45,3%). Іррадіація болю при біліарному ХП частіше за типом повного поясу (42,7%), а при алкогольному ХП — за типом лівого напівпоясу (41,5%).

Щодо диспепсичних явищ, то пацієнти з біліарним ХП частіше вказують на гіркоту в роті (56,0%), а пацієнти з алкогольним ХП — на нудоту (43,4%). При алкогольному ХП на тлі ХБ суттєво значніше виражені клінічні прояви зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ, астенія.

Клінічні прояви ХБ не мають відмінностей від класичного перебігу.

При алкогольному ХП на тлі ХБ розвивається феномен «ухилення» ферментів у кров за рахунок підвищення активності Р-ізоамілази крові та сечі. Для цього ж варіанту ХП на тлі ХБ характерним є підвищення всіх

дебітів уроамілази та коефіцієнтів індукції ендогенного панкреозиміну, але без ознак утруднення відтоку панкреатичного секрету. При біліарному ХП підвищені D3 і K2, причому спостерігаються неправильні співвідношення між D2 та D3, K1 та K2, що є непрямими ознаками утруднення відтоку секрету ПЗ.

При алкогольному ХП за результатами фекального еластазного тесту панкреатична недостатність спостерігається частіше ($BP=1,3$; 95% ВІ 1,1–1,6), ніж при біліарному ХП ($p<0,05$). Крім того, при прямому зондовому дослідженні після введення стимуляторів панкреатичної секреції при алкогольному ХП виявлено суттєве зменшення дебіт-годин ліпази та трипсину ($p<0,05$), а при біліарному ХП — зменшення об'єм секрету ПЗ ($p<0,05$).

У пацієнтів з біліарним ХП самим частим 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, має 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, виявляється підвищення ехогенності тканини ПЗ, наявність псевдокіст та кальцифікатів в її тканині ($p<0,05$). При алкогольному ХП більш суттєво підвищується показник L та знижується гістографічний коефіцієнт ультразвукової гістограми ПЗ ($p<0,05$).

При ХП на тлі ХБ 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 знижені показники болю та загального здоров'я ($p<0,05$).

Основні матеріали, які включені до даного розділу дисертації, опубліковані в наступних роботах:

1. Губергриц Н.Б. Клинические особенности, течение и дифференциальная диагностика болевого синдрома при хроническом панкреатите / Н.Б. Губергриц, Л.А. Ярошенко / В кн. : Хроническая абдоминальная боль в клинической практике / Н. Б. Губергриц, А. Э. Дорофеев, О. А. Голубова / Под ред. Н. Б. Губергриц, А. Э. Дорофеева. — Донецк: Лебедь, 2013. — С. 94 – 118.

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.

РОЗДІЛ 4

ЧАСТОТА ТА ВИРАЖЕНІСТЬ СИНДРОМУ НАДЛИШКОВОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО РОСТУ В ТОНКІЙ КИШЦІ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАННЯМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

У хворих на ХП мікробна флора в єюнальному вмісті виявлялася ($p < 0,001$) частіше (66,7%), ніж у здорових людей (13,3%) (рис. 4.1). Середні показники кількості мікроорганізмів у секреторному хімусі з тонкої кишки у обстежених хворих також були збільшені ($p < 0,001$) до $162,6 \times 10^3 \pm 32,1 \times 10^3$ /мл (у здорових цей показник склав $160,0 \pm 21,0$ /мл). Число видів мікроорганізмів у вмісті тонкої кишки відрізнялося ($p < 0,05$) від контрольної групи. Так, при ХП кількість видів бактерій досягало $1,03 \pm 0,17$, а у здорових — $0,14 \pm 0,09$. Крім того важливо, що у здорових в тонкокишковому вмісті виявляли тільки один вид мікроорганізмів — ентерококи, а у хворих на ХП один вид мікроорганізмів виявляли тільки у 45,5% випадків. Із частотою 9,1% визначалися 2 види, а з частотою 12,1% — 3 види мікроорганізмів (рис. 4.2).

Ми проаналізували частоту виявлення різних видів бактерій в тонкій кишці при ХП: в $39,4 \pm 8,5\%$ — кишкові палички, в $21,2 \pm 7,1\%$ — стафілококи, в т. ч. в $6,1 \pm 4,1\%$ — гемолізуючі стафілококи, в $15,2 \pm 6,2\%$ випадків виявлялися ентерококи, в $3,0 \pm 2,9\%$ — *B. faecalis alcaligenes*, в $3,0 \pm 2,9\%$ — паракишкові палички. У $18,2 \pm 6,7\%$ випадків у хворих із коморбідними захворюваннями у тонкокишковому вмісті були виявлені дріжджові та дріжджоподібні грибки.

Дослідження лізоциму в секреторному хімусі тонкої кишки при ХП на тлі ХБ не виявило його зниження ($p > 0,05$) — $1,60 \pm 0,36$ мкг/мл у порівнянні зі здоровими, у яких цей показник склав $2,60 \pm 0,45$ мкг/мл.

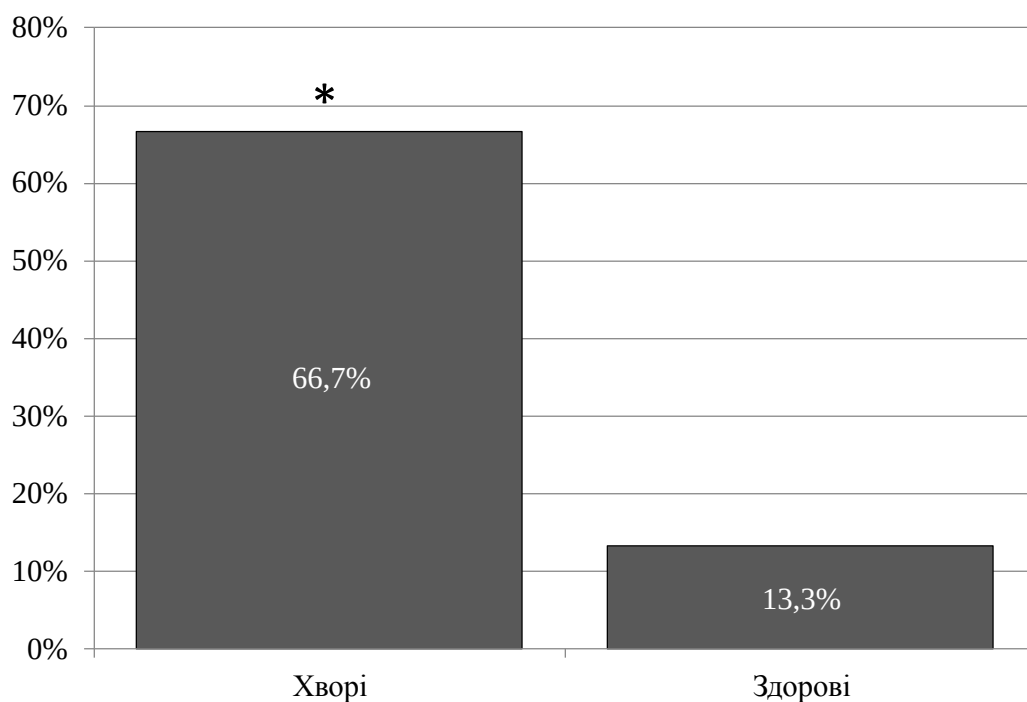


Рис. 4.1. Частота виявлення мікробної флори в тонкокишковому вмісті у хворих із сукупною патологією та здорових. * — різниця між частотою у хворих та здорових статистично значуща ($p < 0,001$).

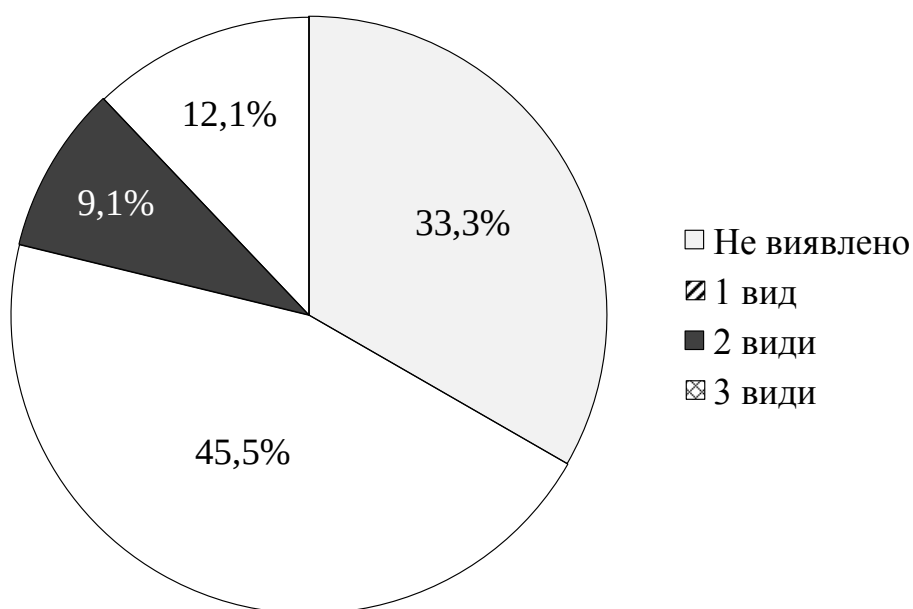


Рис. 4.2. Частота виявлення різної кількості видів мікроорганізмів у тонкокишковому вмісті у хворих із ХП в сукупності з ХБ.

У хворих на ХП з поєднанням з ХБ був підвищений рівень IgG ($0,42 \pm 0,04$ г/л), IgA ($0,25 \pm 0,04$ г/л) у тонкокишковому вмісті у порівнянні зі здоровими, у яких ці показники склали відповідно $0,19 \pm 0,06$ г/л ($p < 0,05$) та $0,07 \pm 0,01$ г/л ($p < 0,05$). Статистично значущої відмінності у вмісті секреторного IgA у тонкокишковому вмісті у хворих на ХП та здорових не виявлено (відповідно $0,86 \pm 0,09$ г/л та $0,68 \pm 0,08$ г/л; $p > 0,05$).

Хворі, у яких був діагностований СНБР за допомогою водневого дихального тесту, розподілилися за групами наступним чином: 60 (80,0%) пацієнтів із біліарним ХП та 49 (92,5%) пацієнтів із алкогольним ХП (рис. 4.3). При алкогольному ХП встановлено більший відсоток хворих із СНБР, що можна пояснити наявністю у частини хворих алкогольного ентериту і більш вираженої зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.

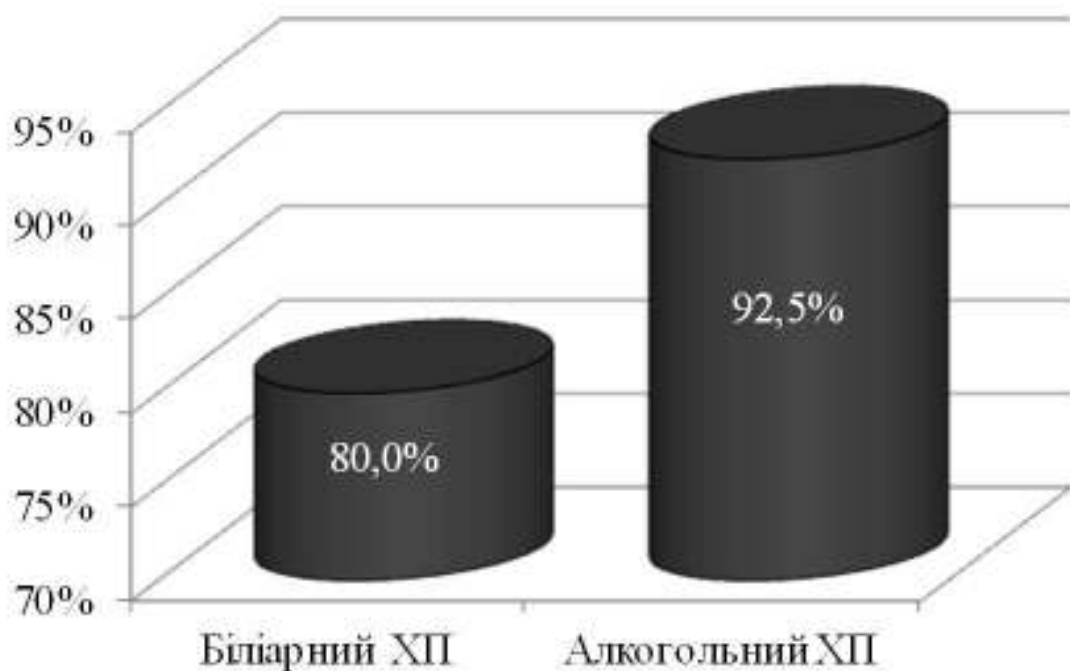


Рис. 4.3. Частота виявлення СНБР за результатами водневого дихального тесту у хворих на ХП різної етіології на тлі ХБ.

Дійсно, був виявлений негативний кореляційний зв'язок між ступенем дефіциту магнію у волоссі та кількістю мікробних тіл у 1 мл сюнального вмісту ($r = -0,62$; $p < 0,05$) (розділ 5). Отже, можна припустити, що панкреатична недостатність, одним з проявів якої є дефіцит магнію, сприяє розвитку або

асоціюється з СНБР при ХП.

Резюме.

У хворих на ХП на тлі ХБ мікробна флора при зондуванні худой кишки в її вмісті виявлялася 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 статистично значуще збільшені до $162,6 \times 10^3 \pm 32,1 \times 10^3$ /мл ($p < 0,001$). Число видів мікроорганізмів у вмісті тонкої кишки значно перевищувало цей показник в контрольній групі ($p < 0,05$), причому найчастіше виявляли кишкові палички (39,4%).

Вміст лізоциму та секреторного IgA в хімусі тонкої кишки при ХП на тлі ХБ не був змінений в порівнянні з показниками практично здорових. Концентрація IgG та IgA в тонкокишковому вмісті у цієї групи хворих із поєднаною патологією значно підвищувалась ($p < 0,05$).

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

Основні матеріали, які включені до даного розділу дисертації, опубліковані в наступних роботах:

1. Ярошенко Л. А. Патогенез и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с сочетанием хронического панкреатита и хронического бронхита / Л. А. Ярошенко // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2014. — № 2. — С. 39–42.
2. 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.

РОЗДІЛ 5

ВМІСТ МАГНІЮ У КРОВІ, ВОЛОССІ ТА ЙОГО КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ З КЛІНІЧНИМИ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ДАНИМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

При аналізі вмісту магнію у крові виявилося, що показники обстежених хворих не мають статистично значущої відмінності від відповідних показників здорових. У хворих рівень магнію в крові склав $0,85 \pm 0,14$ ммоль/л, а у здорових — $0,82 \pm 0,11$ ммоль/л ($p > 0,05$). Більше інформації ми отримали при вивченні вмісту магнію у волоссі. У хворих цей показник був істотно знижений та складав $218,7 \pm 20,9$ мкг/г, тоді як у здорових — $293,5 \pm 29,6$ мкг/г ($p < 0,05$) (рис. 5.1). 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 ($p < 0,05$).

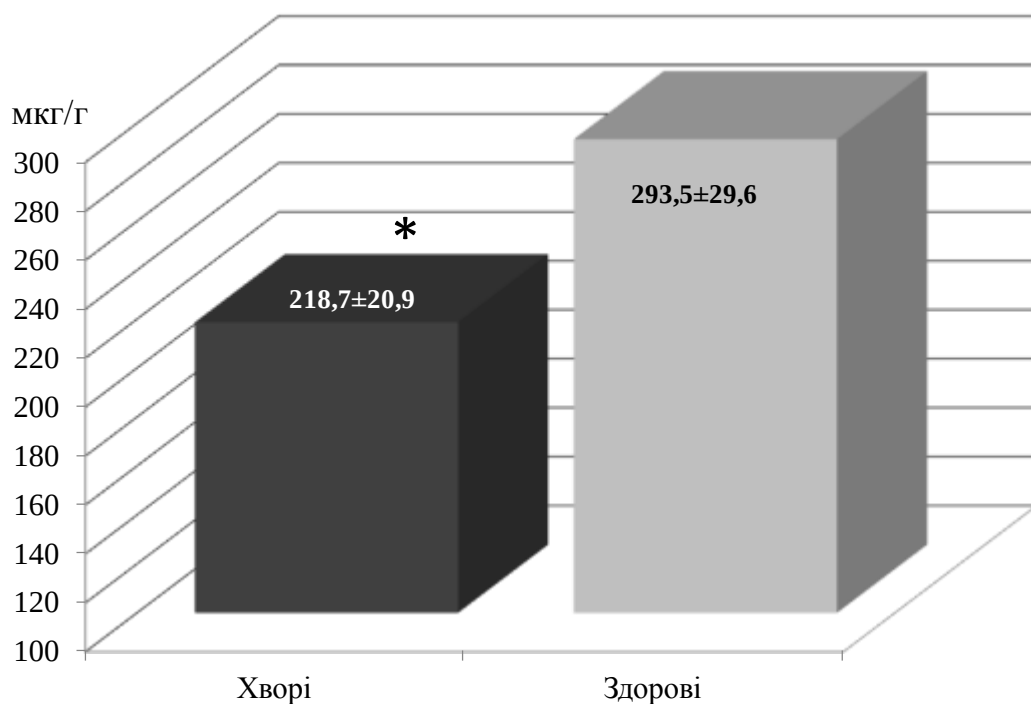


Рис. 5.1. Вміст магнію у волоссі хворих на ХП на тлі ХБ та здорових.

Пимітка: * — різниця між хворими та здоровими статистично значуща ($p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу нам вдалося виявити низку взаємозв'язків між вмістом магнію у волоссі та клінічними, лабораторно-

інструментальними даними у обстежених хворих (рис. 5.2). Передусім, виявилося, що показник магнію у волоссі при ХП та тлі ХБ позитивно пов'язаний (показник кореляції статистично значуще відрізняється від 0, $p < 0,05$) із рівнем фекальної еластази-1, тобто при зниженні останнього показника знижувався й вміст магнію у волоссі. Це, на наш погляд, відображає порушення засвоєння магнію при прогресуванні зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Цьому припущенню відповідає негативна кореляція між показником L ультразвукової гістограми в області голівки ПЗ та вмістом магнію у волоссі пацієнтів із ХП на тлі ХБ (рис. 5.2). Імовірно, при більшому ступені фіброзу залози знижувалася її зовнішня секреція та надходження магнію до тканин. При дефіциті магнію був більше виражений феномен «ухилення» ферментів у кров, що виражалось у негативних кореляційних зв'язках між вмістом магнію у волоссі, з одного боку, та активністю ліпази крові, Р-ізоамілази сечі, з іншого боку. Враховуючи негативні залежності ($p < 0,05$) між рівнем магнію у волоссі та D3, K2, можна припустити, що при дефіциті магнію виникає схильність до спазму біліарних сфінктерів, в т. ч. сфінктера Одді. При цьому утруднюється відтік не тільки жовчі, але й панкреатичного секрету, в результаті чого більш вираженим стає «ухилення» ферментів у кров (рис. 5.2). У клініці це виражалось у підсиленні абдомінального болю, диспепсії та підтверджувалося негативними кореляційними зв'язками ($p < 0,05$) між вмістом магнію у волоссі хворих та ССТ больового та диспептичного синдромів. Ще більш вираженою була негативна кореляція ($p < 0,05$) між показником магнію у волоссі та ССТ астенії, що відповідає даним літератури про розвиток астенічного синдрому при дефіциті магнію [3] (рис. 5.2).

Звертають на себе увагу негативні кореляційні зв'язки ($p < 0,05$) між вмістом магнію у волоссі, з одного боку та кількістю мікробних тіл, рівнем IgG у вмісті тонкої кишки, з іншого боку. Це, на наш погляд, свідчить про збільшення вираженості СНБР та стимуляцію місцевого імунітету при зростанні ступеня зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.

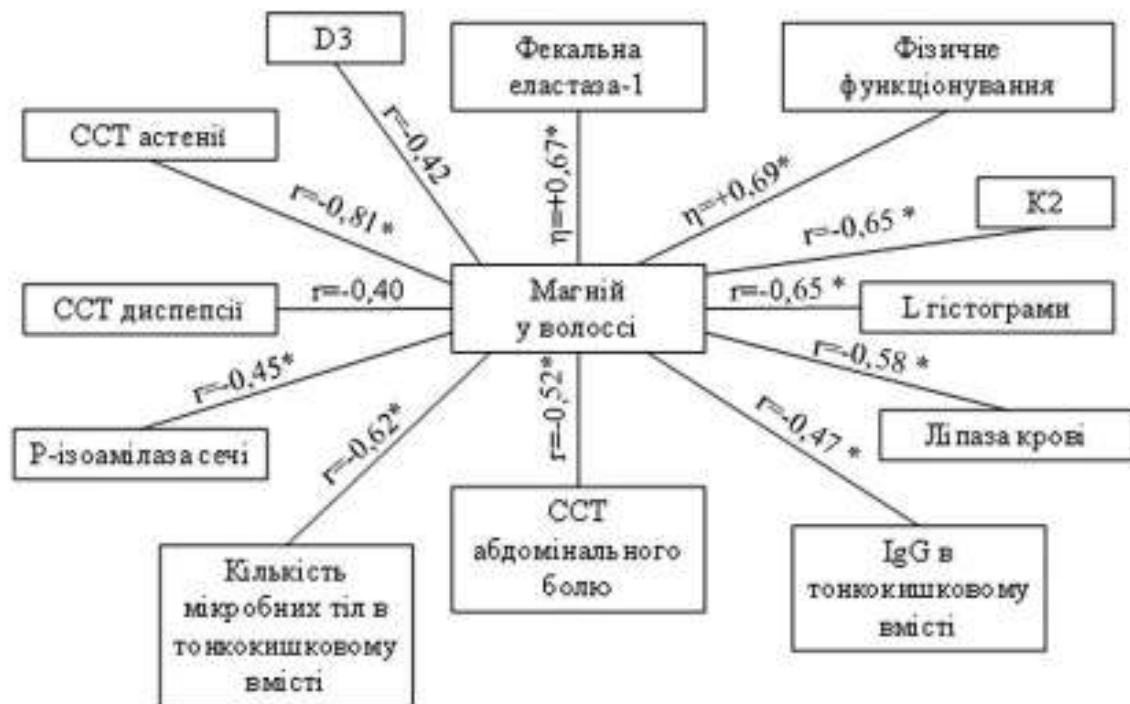


Рис. 5.2. Кореляційні зв'язки між вмістом магнію у волоссі та клінічними, лабораторно-інструментальними даними у обстежених хворих із ХП в поєднанні з ХБ.

Примітка: * — показник кореляції статистично значуще відрізняється від нуля, $p < 0,05$.

Вміст магнію у волоссі позитивно корелював ($p < 0,05$) з показником фізичного функціонування. Тобто, при зниженні показника магнію погіршувалася якість життя, що вказує на важливе значення корекції рівню магнію.

Таким чином, дефіцит магнію, який розвивається при ХП, тягне за собою підсилення клінічних проявів захворювання. У той же час, дефіцит магнію, імовірно, є результатом зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.

Резюме.

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 показник магнію у волоссі менший ($p < 0,05$), ніж при біліарному ХП на тлі ХБ.

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 і 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.

Основні матеріали, які включені до даного розділу дисертації, опубліковані в наступних роботах:

1. Ярошенко Л. А. Особенности нарушения обмена магния при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко // Гастроентерология (Міжвід. 3б.). — Вип. 45. — Дніпропетровськ : Пороги, 2011. — С. 536–540.
2. Ярошенко Л. А. Особенности нарушения обмена магния при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко // Гастроентерология (Міжвід. 3б.). — Вип. 46. — Дніпропетровськ : Журфонд, 2012. — С. 222–227.
3. 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.
4. Ярошенко Л. А. Влияние коррекции магниевого 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>.

РОЗДІЛ 6

ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ У ХВОРИХ ІЗ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

Для оцінки ефективності комплексної терапії ХП з включенням магне В6 хворі були розподілені на дві групи по 64 пацієнтів в кожній. Хворі основної групи отримували базисну терапію ХП в поєднанні з магне В6 та за наявності СНБР ентерожерміною (دوزи та тривалість прийому наведені в розділі 2), а хворі групи порівняння — тільки базисну терапію.

6.1. Вплив лікування на клінічні прояви ХП в поєднанні з ХБ

В процесі лікування біль зменшився або зник у 48 (75,0%) хворих основної групи і у 33 (51,6%) хворих групи порівняння ($p < 0,05$). Інтенсивність болю залишилася колишньою у 15 (23,4%) хворих основної групи і у 26 (40,6%) хворих групи порівняння. У 5 (7,8%) хворих групи порівняння та у 1 (1,6%) хворого основної групи біль посилювався на тлі порушення дієти перед випискою зі стаціонару. ССТ болю в основній групі знизився на 0,65, а в групі порівняння — на 0,37 ($p < 0,05$). Ці дані, з одного боку, свідчать про більшу ефективність основного варіанту лікування (з включенням в нього магне В6) і, з іншого боку, про більшу стійкість ефекту в основній групі хворих, тому що ці хворі також порушували дієту наприкінці лікування, але посилення болю у них не виникло (рис. 6.1). Таким чином застосування комплексної терапії ХП з включенням магне В6 дозволяє у два рази знизити ризик того, що в процесі лікування інтенсивність болю не зменшиться ($p < 0,05$), $VP=0,5$ (95% ВІ 0,3–0,9).

Диспептичні явища також краще поступали терапії з включенням магне В6. Так, диспептичні явища зникли або зменшилися у 52 (81,3%) хворих основної групи і у 38 (59,4%) хворих групи порівняння ($p < 0,05$). Диспептичні явища зберігали колишню вираженість у 12 (18,7%) хворих основної групи і у

23 (35,9%) хворих групи порівняння. У 3 (4,7%) хворих групи порівняння диспептичний синдром посилювався також при порушенні дієти (рис. 6.1). Таким чином застосування комплексної терапії ХП з включенням магне В6 дозволяє знизити ризик того, що лікування не зменшить диспептичні явища ($p < 0,05$), ВР=0,5 (95% ВІ 0,3–0,8). ССТ диспепсії в основній групі знизився на 0,77, а в групі порівняння — на 0,50 ($p < 0,05$).

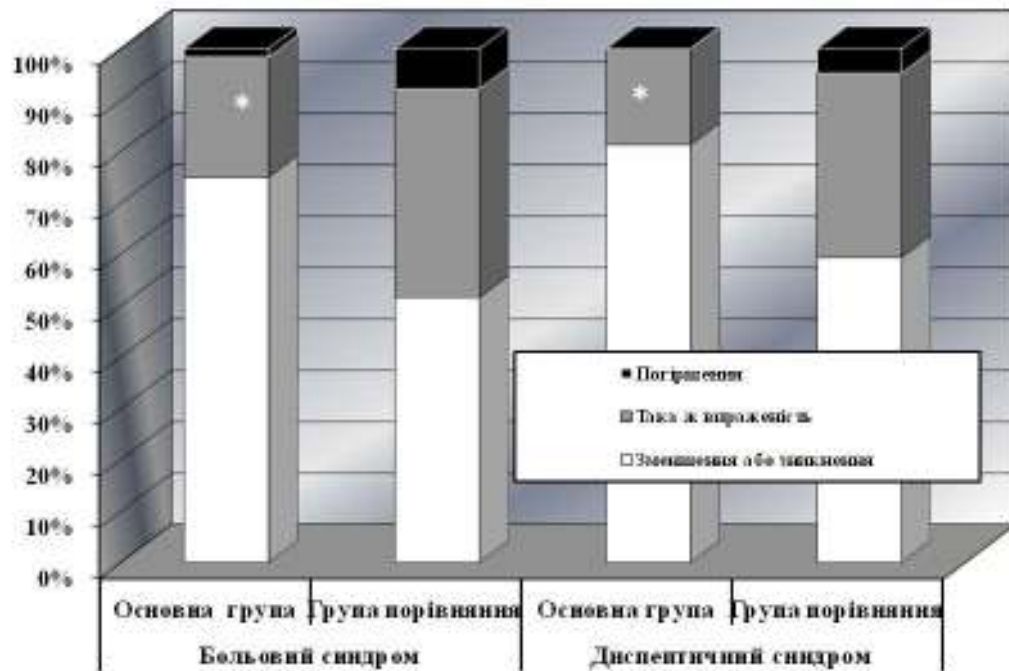


Рис. 6.1. Вплив двох варіантів лікування на клінічні прояви ХП в поєднанні з ХБ.

Примітка: * — різниця між групами статистично значуща ($p < 0,05$).

Переваги лікування з включенням магне В6 були менш виражені у відношенні клінічних проявів зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Ці прояви зменшилися або зникли у 32 (94,1%) з 34 хворих основної групи, які мали ці прояви до лікування. Аналогічний показник серед хворих групи порівняння склав 94,3% (33 з 35 хворих). При цьому слід враховувати, що хворі обох груп отримували ферментні препарати.

Виражені переваги основного варіанту терапії були виявлені у відношенні впливу на астеничний синдром. До закінчення лікування в основній

групі ССТ астенії склав 0,48, тоді як у групі порівняння — 1,06 ($p < 0,05$).

Результати лікування хворих обох груп не різнилися у відношенні явищ ендокринної недостатності ПЗ.

6.2. Вплив лікування на функціональний стан підшлункової залози

Результати впливу терапії на показники беззондових методів дослідження функції ПЗ представлені в табл. 6.1. Активність α -амілази, ліпази крові, а також α -амілази сечі в процесі лікування статистично значущо не змінювалася. Можливо, це пов'язано з інертністю та недостатньою інформативністю цих показників, а також з тим, що вони статистично значуще не відрізнялися від нормальних і до лікування (табл. 3.1). Значно більш інформативними були дані дослідження Р-ізоамілази крові і сечі. Так, рівні Р-ізоамілази крові і сечі в процесі лікування хворих основної групи статистично значущо знижались і середні показники наприкінці лікування входили в рамки норми. У хворих групи порівняння зниження показників Р-ізоамілази крові і сечі також було статистично значущими ($p < 0,05$), 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 магне В6, після лікування були нижче ($p < 0,05$), ніж у хворих групи порівняння (рис. 6.2). Це вказує на те, що при доповненні терапії магне В6 «ухилення» ферментів у кров пригнічується більш ефективно, ніж у хворих групи порівняння.

Вплив лікування на дебіти уроамілази був наступний: базальний дебіт не зазнавав суттєвих змін в процесі обох варіантів лікування. Це узгоджується з тим, що і до лікування не виявлено підвищення D_1 . Включення в терапію магне В6 сприяло зниженню ($p < 0,05$) D_2 і D_3 з відновленням правильного співвідношення $D_2 > D_3$. Базисна терапія приводила до зменшення ($p < 0,05$) лише D_2 , а патологічне співвідношення $D_3 > D_2$ зберігалось (табл. 6.1). У відповідності

Таблиця 6.1

Вплив лікування на результати беззондових методів дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ

Показники	Основна група (n=64)		Група порівняння (n=64)		Здорові (n=30)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
α -амілаза крові, мккат/л	1,94 $\pm$ 0,47	1,36 $\pm$ 0,24	1,92 $\pm$ 0,43	1,39 $\pm$ 0,31	1,16 $\pm$ 0,45
α -амілаза сечі, мккат/л	6,85 $\pm$ 0,52	6,14 $\pm$ 0,58	6,82 $\pm$ 0,44	6,31 $\pm$ 0,47	5,08 $\pm$ 0,68
P-ізоамілаза крові, мккат/л	1,38 $\pm$ 0,16	0,81 $\pm$ 0,14*	1,39 $\pm$ 0,13	0,92 $\pm$ 0,14*	0,71 $\pm$ 0,12
P-ізоамілаза сечі, мккат/л	5,71 $\pm$ 0,31	3,17 $\pm$ 0,26**	5,67 $\pm$ 0,38	4,76 $\pm$ 0,24*	3,09 $\pm$ 0,42
Дебіти уроамілази, мккат/л:					
D1					
D2	28,52 $\pm$ 1,43	26,14 $\pm$ 1,54	28,55 $\pm$ 1,63	26,48 $\pm$ 1,51	24,63 $\pm$ 1,98
D3	49,57 $\pm$ 2,17	36,54 $\pm$ 2,39*	49,51 $\pm$ 2,36	38,43 $\pm$ 2,47*	33,82 $\pm$ 4,96
	52,16 $\pm$ 2,25	33,47 $\pm$ 1,61**	52,07 $\pm$ 2,13	48,94 $\pm$ 1,45	31,99 $\pm$ 5,32
Коефіцієнти індукції панкреозиміну:					
K1	1,74 $\pm$ 0,12	1,40 $\pm$ 0,08*	1,73 $\pm$ 0,11	1,45 $\pm$ 0,06*	1,36 $\pm$ 0,09
K2	1,83 $\pm$ 0,11	1,28 $\pm$ 0,06**	1,82 $\pm$ 0,14	1,84 $\pm$ 0,09	1,31 $\pm$ 0,07
Глюкоза крові, ммоль/л	5,40 $\pm$ 0,06	5,10 $\pm$ 0,08	5,60 $\pm$ 0,05	5,20 $\pm$ 0,06	5,10 $\pm$ 0,05
Інсулін сироватки крові, мкОд/мл	9,5 $\pm$ 1,4	13,8 $\pm$ 1,3*	9,3 $\pm$ 1,8	12,3 $\pm$ 1,6	13,4 $\pm$ 1,7
Фекальна панкреатична еластаза-1, мкг/г	384,7 $\pm$ 13,7	416,4 $\pm$ 10,3	387,6 $\pm$ 12,8	407,2 $\pm$ 11,7	423,1 $\pm$ 12,4

Примітки: * — різниця між групами до та після лікування достовірна;

** — різниця між основною групою та групою порівняння після лікування достовірна.

з цим, лікування хворих основної групи сприяло зниженню ($p<0,05$) K_1 і K_2 . При лікуванні хворих групи порівняння статистично значуще знижувався тільки K_1 . Таким чином, в основній групі відновлювалося нормальне співвідношення $K_1>K_2$, а у хворих групи порівняння зберігалось патологічне співвідношення $K_2>K_1$. Тобто, включення в комплексну терапію магне В6 поліпшувало відтік панкреатичного секрету, в той час як в групі порівняння такого ефекту виявлено не було. Слід відмітити, що обидва варіанти терапії статистично значуще зменшували «ухилення» ферментів у кров, хоча основний варіант лікування був в цьому відношенні більш ефективним (табл. 6.1).

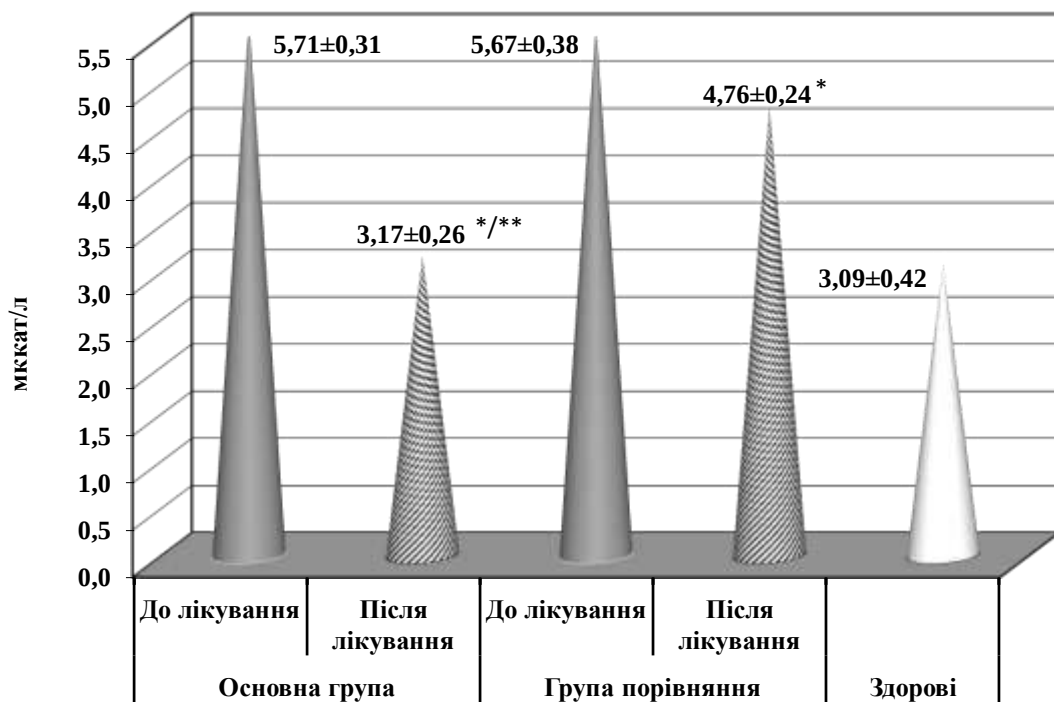


Рис. 6.2. Динаміка активності Р-ізоамілази сечі у хворих з ХП на тлі ХБ двох груп в залежності від лікування та здорових.

Примітка: 1. * — різниця між показниками до та після лікування статистично значуща ($p<0,05$); 2. ** — різниця між основною групою та групою порівняння після лікування статистично значуща ($p<0,05$).

Отримані дані відповідають і результатам зондового дослідження. Зіставлення цих даних в двох групах хворих проводилося по кінцевому

результату лікування, тому що зондування ми проводили тільки один раз перед випискою (табл. 6.2).

Порівняння показників базальної панкреатичної секреції після лікування хворих основної групи і групи порівняння вираженої різниці не виявило, тому що показники базальної секреції недостатньо інформативні і не відрізняються від даних здорових (табл. 3.2). Основну інформацію ми отримали при аналізі результатів стимульованої секреції. Так, у хворих, які отримували магне В6, об'єм дуоденального вмісту після введення стимуляторів був статистично значуще вищим, ніж у хворих, які отримували тільки базисну терапію. Дебіт-година бікарбонатів у хворих основної групи була декілька вищою, ніж у хворих групи порівняння, однак статистично значущої відмінності в цьому відношенні ми не виявили. Мала місце тільки тенденція до збільшення дебіт-години бікарбонатів у хворих, які отримували магне В6, в порівнянні з хворими на базисній терапії. Аналогічна ситуація торкалася і дебіт-години α -амілази, Р-ізоамілази, тобто, деяке перевищення цих показників у хворих, які отримували магне В6, над даними хворих, які не отримували ці препарати, не було статистично значущим. Дебіти ліпази і трипсину, на відмінність від дебітів α -амілази, Р-ізоамілази та бікарбонатів, у хворих основної групи були суттєво вищими, ніж у хворих групи порівняння (табл. 6.2, рис. 6.3). Таким чином, з даних, які представлені в табл. 6.2, видно, що магне В6 сприяв не тільки поліпшенню відтоку панкреатичного секрету, але й збільшенню дебіт-години ліпази і трипсину.

Це положення підтверджується аналізом типів зовнішньої секреції ПЗ при зіставленні показників пацієнтів основної групи та групи порівняння (рис. 6.4). Так, у хворих основної групи нормальний тип панкреатичної секреції виявлявся у 8 (12,5%) пацієнтів, тоді як серед хворих групи порівняння цей варіант секреції не зустрічався. Нижній обтураційний тип панкреатичної секреції серед хворих основної групи визначався у 16 (25,0%) пацієнтів. В групі порівняння цей тип секреції мав місце у 29 (45,3%) хворих. Верхній обтураційний варіант секреції ПЗ мав місце у 16 (25,0%) хворих основної групи і у 14 (21,9%) хворих

Таблиця 6.2

Результати прямого (зондового) дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ в залежності від варіанту терапії

Показники	Основна група n=30	Група порівняння n=30	Здорові n=30
Базальна секреція			
Об'єм, мл/15 хв.	15,9±1,4	15,6±1,8	18,4±1,3
Дебіт ліпази, Од/л/15 хв.	10394±1013	10387±1076	12106±1104
Дебіт трипсину, Од/л/15 хв.	6127±347	6104±351	6390±240
Дебіт α-амілази, мккат/л/15 хв.	728±37	719±42	816±41
Дебіт Р-ізоамілази, мккат/л/15 хв.	771±24	769±32	837±32
Дебіт бікарбонатів, мг-екв./15 хв.	0,49±0,07	0,48±0,09	0,63±0,05
Стимульована секреція			
Об'єм, мл/15 хв.	141,6±10,4*	107,3±11,8	176,6±14,3
Дебіт ліпази, Од/л/15 хв.	119101±3087*	108744±3192	128323±4760
Дебіт трипсину, Од/л/15 хв.	113251±1462*	82294±1507	115020±1640
Дебіт α-амілази, мккат/л/15 хв.	10157±761	9443±803	11424±806
Дебіт Р-ізоамілази, мккат/л/15 хв.	9237±704	8728±742	11132±784
Дебіт бікарбонатів, мг-екв./15 хв.	8,30±0,30	7,70±0,60	8,30±0,70

Примітка. * — різниця між показниками двох груп хворих достовірна.

групи порівняння. Гіпосекреторний варіант панкреатичної секреції зустрічався у 13 (20,3%) хворих основної групи і у 15 (23,4%) хворих групи порівняння. Гіперсекреторний варіант секреції ПЗ виявлявся у 11 (17,2%) хворих основної групи, а серед хворих групи порівняння — у 6 (9,4%) пацієнтів. Тобто, при доповненні терапії ХП магне В6 нормалізація панкреатичної секреції спостерігалася частіше, ніж у хворих групи порівняння (серед пацієнтів останньої групи нормальний тип панкреатичної секреції взагалі не зустрічався). Важливо, що суттєво рідше після лікування з включенням магне В6 виявлявся нижній обтураційний тип панкреатичної секреції (рис. 6.4). Це, певно, пов'язано зі зниженням тону сфінктера Одді під впливом магнію. Суттєвого впливу основного варіанта лікування на інші типи секреції не виявлено — ці типи зустрічалися приблизно з однаковою частотою в обох групах хворих.

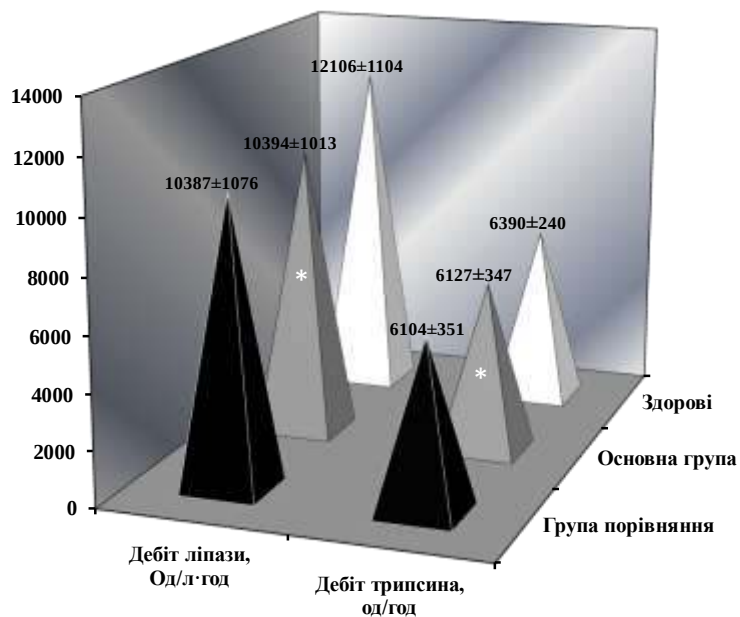


Рис. 6.3. Дебіт-години ліпази та трипсину у хворих на ХП після різних варіантів лікування.

Примітка: * — різниця між групами статистично значуща ($p < 0,05$).

Отримані дані аналізу типів панкреатичної секреції в залежності від варіантів лікування у хворих на ХП на тлі ХБ, які спостерігалися, відповідають результатам, які наведені в табл. 6.2. Так, збільшення об'єму панкреатичної

секреції в основній групі хворих пов'язано зі зменшенням частоти нижнього обтураційного типу панкреатичної секреції у цих пацієнтів. Поліпшення відтоку секрету ПЗ при включенні до терапії магне В6 підтверджується також і даними беззондових методів дослідження, згідно з якими у хворих основної групи відбувалося статистично значуще ($p < 0,05$) зменшення D3 і K2 з відновленням нормальних співвідношень: $D2 > D3$ і $K1 > K2$ (табл. 6.1). Збільшення дебіт-години ліпази і трипсину при використанні основного варіанту терапії відповідає тому, що у цих хворих у 12,5% випадків відбувалася нормалізація секреції ПЗ, декілька частіше зустрічався гіперсекреторний варіант панкреатичної секреції і рідше нижній обтураційний тип секреції ПЗ. Ми враховували, що при зменшенні частоти зустрічності нижньої блокади ПЗ збільшуються середні показники об'єму секрету і дебіту панкреатичних ферментів, що і відбулося у обстежених нами хворих (табл. 6.2).

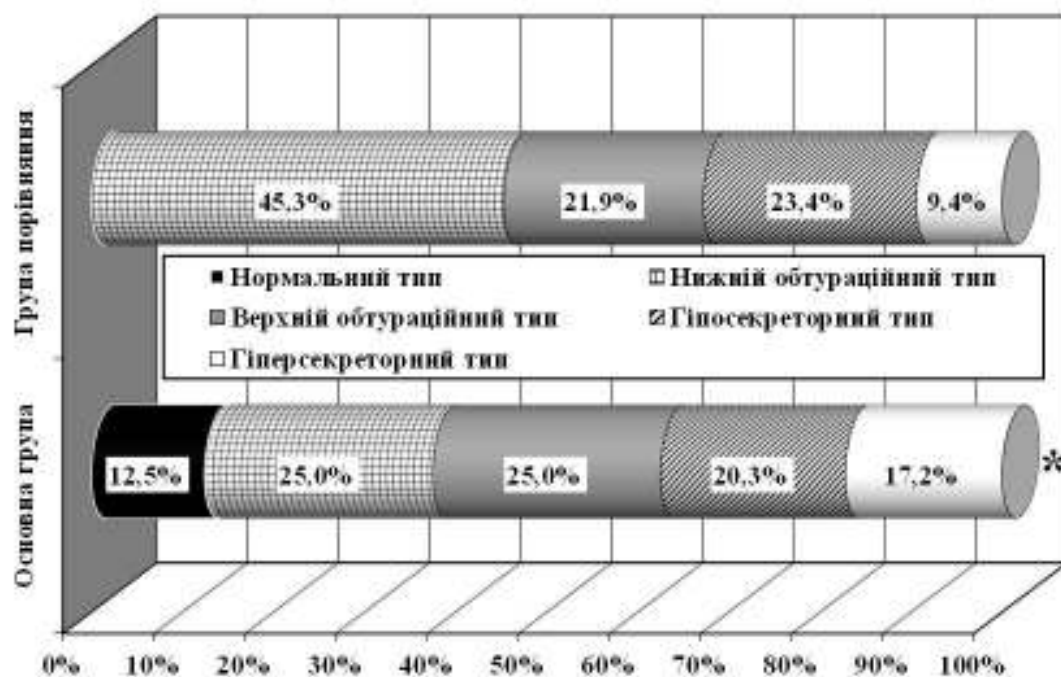


Рис. 6.4. Частота різних типів панкреатичної секреції після лікування у хворих на ХП на тлі ХБ двох лікувальних груп.

Прмтіка: * — різниця між групами статистично значуща ($p < 0,05$).

Збільшення дебіт-години панкреатичних ферментів та достатня замісна

терапія віддзеркалювалися також в зменшенні частоти стеатореї, яка після лікування не виявлялася в жодного хворого. Крім того, під впливом терапії з включенням магне В6 відбувалося зменшення вираженості феномену «ухилення» ферментів у кров, що неминуче повинно супроводжуватися збільшенням їхнього надходження в просвіт дванадцятипалої кишки. Пригнічення «ухилення» було більш вираженим при основному варіанті лікування (табл. 6.1), а значить, цьому відповідає більш виражене збільшення дебіт-години ферментів в дуоденальному вмісті (табл. 6.2).

Слід відмітити, що все ж у четвертій частини хворих, які отримували магне В6, зберігався нижній обтураційний тип панкреатичної секреції. Певно, у цих хворих мав місце стенозуючий папіліт, а не дисфункція сфінктера Одді, і у зв'язку з цим, медикаментозний вплив, який спрямовано на зниження тону цього сфінктера виявився недостатньо ефективним.

Більш високі показники дебіт-години ліпази та трипсину у хворих основної групи відповідала позитивній динаміці результатів фекального еластазного тесту в цій групі. Важливо, що показники фекальної еластази-1 після лікування з включенням магне В6 стали суттєво вищими, ніж після лікування тільки базисними засобами (табл. 6.1).

Вплив лікування на ендокринну функцію ПЗ був виражений в рівній мірі. В обох групах хворих показники глюкози крові статистично значуще не змінювалися в процесі лікування (середні показники у всіх хворих до терапії були нормальними). Все ж деякі переваги основного варіанту лікування були виявлені у відношенні динаміки показників імунореактивного інсуліну сироватки крові. Зокрема, рівень інсуліну крові при доповненні терапії магне В6 збільшився до $13,8 \pm 1,3$ мкод/мл, в той час як у хворих групи порівняння показник зріс тільки до $12,3 \pm 1,6$ мкод/мл ($p < 0,05$). До лікування суттєвої різниці між показниками в двох групах не було. Ми пов'язуємо це не з прямим впливом магне В6 на β -клітини островків Лангерганса, а з вторинним поліпшенням ендокринної функції ПЗ внаслідок зменшення вираженості запалення органу і зі зменшенням гіперферментемії.

6.3. Вплив лікування на результати сонографії і дані ультразвукової гістографії ПЗ

З динаміки суб'єктивних сонографічних ознак ХП важливо відмітити, що при терапії з включенням магне В6 зменшувалася частота розширення вірсунгіанової протоки. Так, якщо до лікування цей симптом виявлявся у 37 (28,9%) хворих, то після лікування з включенням магне В6 — у 8 (12,5%) хворих ($p < 0,05$), а в групі порівняння у 15 (23,4%) хворих. Ці дані ще раз підтверджують здібність магне В6 поліпшувати відтік панкреатичного секрету у частини хворих на ХП (при відсутності органічної перешкоди відтоку секрету ПЗ).

Динаміка показників ультразвукової гістограми ПЗ під впливом терапії була наступною: для показника L суттєвої різниці для двох варіантів терапії не виявлено (у хворих основної групи збільшення до $193,4 \pm 0,8$, у хворих групи порівняння — до $193,9 \pm 0,9$; $p > 0,05$). Наявну тенденцію ми пояснюємо зменшенням набряку ПЗ в процесі терапії. Внаслідок цього показник L, який залежить, в основному, від ступеня фіброзування тканини ПЗ, декілька збільшувався, тому що процеси фіброзу панкреатичної тканини залишалися вираженими в тій же мірі, як і до лікування, а компонент, який знижує загальну ехогенність тканини ПЗ (набряк), наприкінці терапії зменшувався. В процесі терапії обох груп хворих виявлялося статистично значуще підвищення однорідності тканини ПЗ, що пов'язано також зі зменшенням набряку органу. Однак статистично значущої відмінності в цьому відношенні в двох групах хворих виявлено не було. Аналогічна ситуація мала місце у відношенні K_{gst} . Так, N в основній групі збільшився з $7,74 \pm 1,27\%$ до $12,6 \pm 1,24\%$ ($p < 0,05$), а в групі порівняння — з $7,76 \pm 0,19\%$ до $11,3 \pm 1,28\%$ ($p < 0,05$). K_{gst} зріс відповідно з $81,5 \pm 7,6$ до $114,8 \pm 8,3$ ($p < 0,05$) і з $82,1 \pm 7,4$ до $107,6 \pm 7,9$ ($p < 0,05$). Показники N та K_{gst} двох груп пацієнтів після лікування не мають статистично значущої різниці між собою ($p > 0,05$).

6.4. Вплив лікування на показники магнію в крові та волоссі

Під впливом лікування у основній групі не виявлено статистично значущої зміни рівня магнію в крові до $0,93 \pm 0,12$ ммоль/л ($p > 0,05$). У групі порівняння динаміка цього показника також не була статистично значущою — він склав $0,87 \pm 0,10$ ммоль/л.

Вміст магнію у волоссі у хворих основної групи збільшився статистично значущо — 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 ($p > 0,05$) (рис. 6.5).

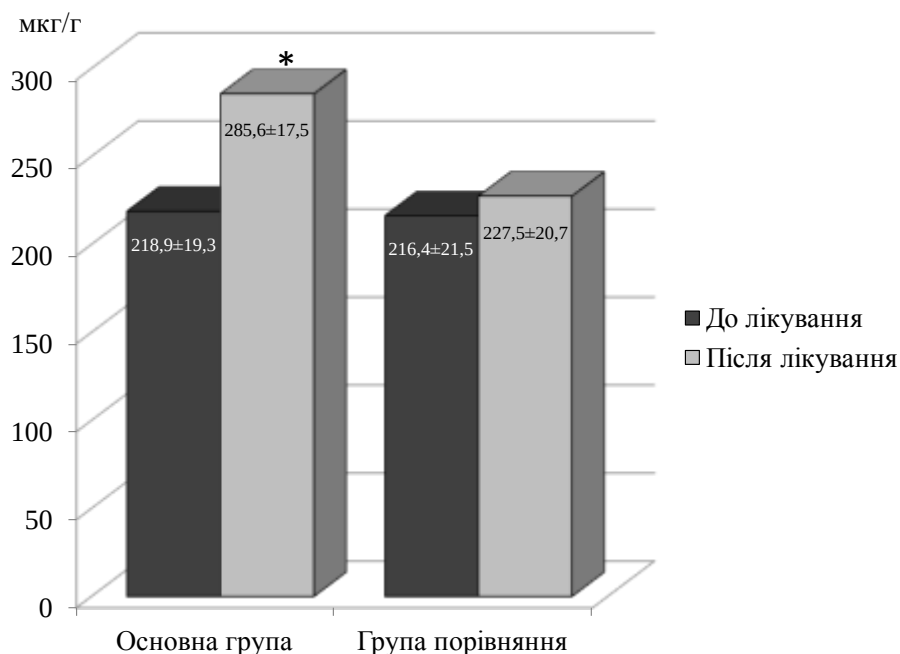


Рис. 6.5. Динаміка показників магнію у волоссі під впливом двох варіантів лікування.

Примітка: * — різниця між показниками до та після лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

6.5. Ефективність корекції порушень з боку кишкової флори в двох групах хворих із коморбідною патологією в залежності від лікування

Хворі, у яких був діагностований СНБР за допомогою водневого

дихального тесту, розподілилися за групами наступним чином: 54 пацієнти увійшли до основної групи, а решта 55 пацієнтів — до групи порівняння. Таким чином, у основній групі СНБР був діагностований у 84,4% випадків, а в групі порівняння — у 85,9% випадків. Після основного варіанту лікування СНБР мав місце тільки у 17 (26,6%) хворих основної групи ($p<0,05$) та у 29 (45,3%) хворих групи порівняння ($p<0,05$) (рис. 6.6). Така виражена різниця в результатах лікування (після терапії різниця між групами статистично значуща; $p<0,05$) пов'язана з тим, що хворі основної групи отримували ентерожерміну, а хворі групи порівняння — ніфуроксазид.

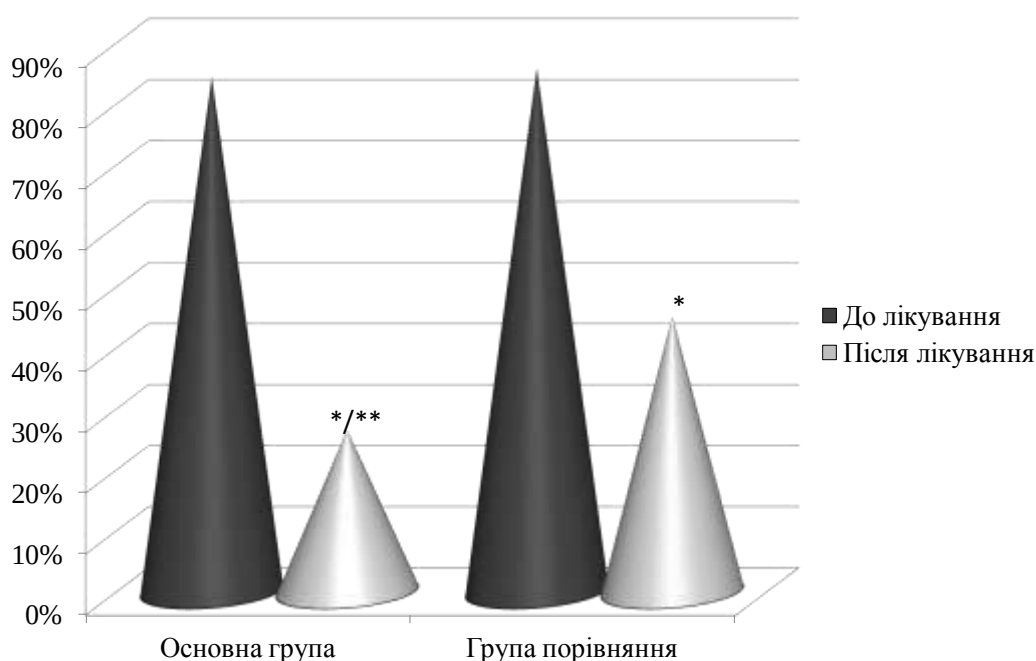


Рис. 6.6. Частота СНБР до та після лікування у хворих двох груп.

Примітка: 1.* — різниця між показниками до та після лікування статистично значуща ($p<0,05$); 2. ** — різниця між основною групою та групою порівняння після лікування статистично значуща ($p<0,05$).

6.6. Динаміка проявів ХБ під впливом двох варіантів лікування

Під впливом лікування зменшилися клінічні прояви ХБ. Так, в основній групі кашель зник в 52 (81,3%) хворих, значно зменшився в 12 (18,7%) хворих. При аускультатії хрипи зникли в 46 (71,9%) хворих, їхня кількість зменшилася

в 18 (28,1%) хворих основної групи. Кількість лейкоцитів у мокротинні зменшилася у всіх хворих основної групи й перед випискою із клініки становила не більш, ніж 8–10 у полі зору.

У групі порівняння кашель зник в 46 (71,9%) хворих, значно зменшився в 18 (28,1%) хворих. Хрипи зникли в 42 (65,6%) хворих, їхня кількість зменшилася в 22 (34,4%) хворих. Кількість лейкоцитів у мокротинні зменшилася у всіх хворих групи порівняння.

Субфебрилітет зник у всіх хворих, у яких він мав місце до лікування. ССТ проявів ХБ в основній групі перед випискою склав 0,41, а в групі порівняння — 0,48 ($p > 0,05$).

Отже, основний варіант лікування не мав суттєвих переваг перед традиційною терапією відносно зменшення кашлю й хрипів при аускультації.

6.7. Динаміка якості життя хворих на поєднану патологію під впливом лікування

Лікування з використанням магне В6 мало переваги не тільки в клінічному, функціональному, сонографічному відношенні, але й відносно поліпшення якості життя хворих (рис. 6.7).

Так, після лікування у хворих основної групи показник болю склав $68,4 \pm 2,1$ бали, у хворих групи порівняння — $56,8 \pm 2,4$ бали ($p < 0,05$). Показник загального здоров'я склав відповідно $70,6 \pm 1,4$ бали та $57,3 \pm 1,8$ бали ($p < 0,05$). Показник фізичного функціонування після запропонованого нами варіанту лікування підвищився до $64,6 \pm 1,4$ бали, а після традиційної терапії — до $48,7 \pm 1,6$ бали ($p < 0,05$). Показник рольового фізичного функціонування після лікування в основній групі — $63,4 \pm 1,7$ бали, у групі порівняння — $44,8 \pm 1,9$ бали ($p < 0,05$) (рис. 6.7).

Показники психічного здоров'я також більш значно покращилися у хворих основної групи. Показник життєздатності після лікування в основній групі — $60,3 \pm 2,1$ бали, у групі порівняння — $51,7 \pm 1,9$ бали ($p < 0,05$). Показник

психологічного здоров'я після основного варіанта лікування склав $71,6 \pm 2,4$ бали, після традиційної терапії — $53,8 \pm 2,7$ бали ($p < 0,05$). Показники соціального функціонування й рольового емоційного функціонування підвищилися в основній групі до $68,3 \pm 1,9$ бали та до $66,8 \pm 1,3$ бали. У групі порівняння ці показники після лікування склали $51,4 \pm 2,1$ бали та $50,7 \pm 0,7$ бали ($p < 0,05$) (рис. 6.7).

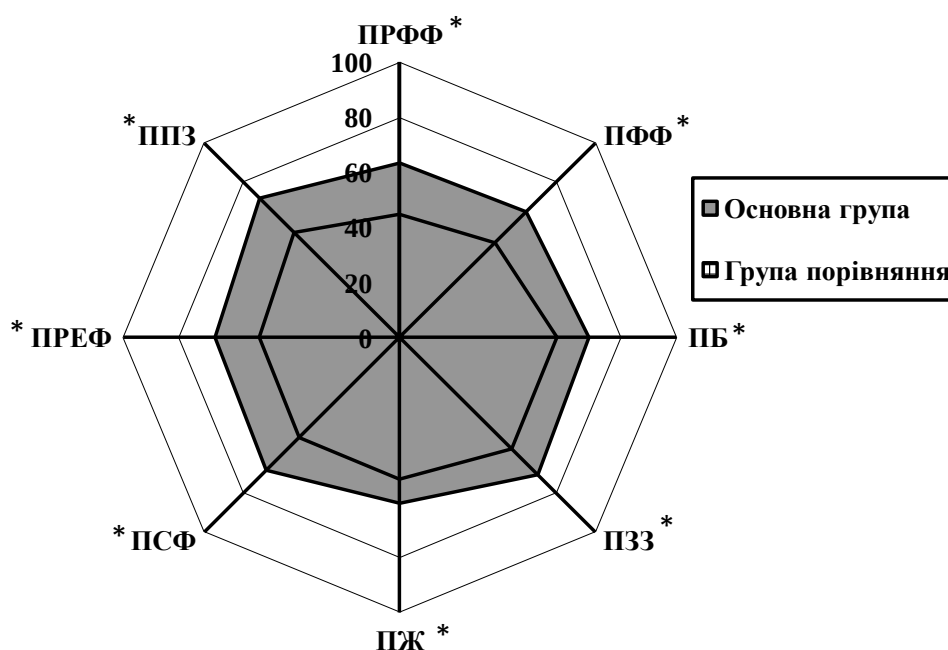


Рис. 6.7. Показники якості життя після лікування у хворих двох груп.

Примітка: * — різниця між основною групою та групою порівняння після лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

- ПРФФ — показник рольового фізичного функціонування;
- ПФФ — показник фізичного функціонування;
- ПБ — показник болю;
- ПЗЗ — показник загального здоров'я;
- ПЖ — показник життєздатності;
- ПСФ — показник соціального функціонування;
- ПРЕФ — показник рольового емоційного функціонування;
- ППЗ — показник психологічного здоров'я.

Таким чином, всі показники якості життя після лікування у хворих основної групи були істотно вище, ніж у хворі групи порівняння.

Резюме.

Під впливом лікування біль зменшився або зник у 75,0% хворих основної групи, таким чином застосування комплексної терапії ХП з включенням магне В6 дозволяє у 2 рази знизити ризик того, що в процесі лікування інтенсивність болю не зменшиться ($p < 0,05$), $VP = 0,5$ (95% BI 0,3–0,9).

Диспептичний синдром значно зменшився або навіть зник під впливом лікування у 81,3% хворих, які отримували додатково до традиційного лікування магне В6, тоді як в групі порівняння такий результат досягався рідше ($p < 0,05$). Застосування комплексної терапії ХП з включенням магне В6 дозволило знизити ризик того, що лікування не зменшить диспептичні явища ($p < 0,05$), $VP = 0,5$ (95% DI 0,3–0,8). ССТ диспепсії в основній групі знизився на 0,77, а в групі порівняння — на 0,50 ($p < 0,05$).

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 знижались ($p < 0,05$), і середні показники наприкінці лікування входили в рамки норми. У хворих групи порівняння зниження показників Р-ізоамілази крові і сечі також було статистично значущим, 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 магне В6, після лікування були статистично значущо нижче, ніж у хворих групи порівняння.

Включення в терапію магне В6 сприяло статистично значущому зниженню $D2$ і $D3$ з відновленням правильного співвідношення $D2 > D3$. Базисна терапія приводила до зменшення ($p < 0,05$) лише $D2$, а патологічне співвідношення $D3 > D2$ зберігалось. У відповідності з цим, лікування хворих основної групи сприяло зниженню ($p < 0,05$) $K1$ і $K2$. При лікуванні хворих групи порівняння знижався ($p < 0,05$) тільки $K1$. Таким чином, в основній групі

відновлювалося нормальне співвідношення $K1 > K2$, а у хворих групи порівняння зберігалось патологічне співвідношення $K2 > K1$.

За результатами прямого зондового дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ виявлено, що об'єм дуоденального вмісту, дебіт-година трипсину та ліпази після лікування були статистично значуще вищі в основній групі, ніж в 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 частіше, а гіперсекреторний тип — рідше. Показники фекальної еластази-1 після лікування з включенням магне В6 стали суттєво вищими, ніж після лікування тільки базисними засобами.

При терапії з включенням магне В6 за даними сонографії та ультразвукової гістографії ПЗ зменшувалася частота розширення вірсунгіанової протоки; під впливом обох варіантів лікування статистично значуще підвищувалася однорідність тканини ПЗ та гістографічний коефіцієнт.

Під впливом лікування динаміка рівня магнію у крові не виявлено ($p < 0,05$). Вміст магнію у волоссі у хворих основної групи збільшився статистично значущо — 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.

Після основного варіанту лікування СНБР за даними водневого дихального тесту зберігався тільки в 26,6% випадків в основній групі і в 45,3% випадків в групі порівняння ($p < 0,05$), тобто при включенні в терапію магне В6 та ентерожерміни СНБР після терапії діагностували в 1,70 рази рідше.

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

Лікування з використанням магне В6 дозволяло досягти кращих ($p < 0,05$) показників якості життя (як фізичного, так і психічного здоров'я), ніж в групі порівняння.

Основні матеріали, які включені до даного розділу дисертації, опубліковані в наступних роботах:

1. Губергриц Н. Б. Динамика внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом под влиянием лечения препаратом магния / Н. Б. Губергриц, Л. А. Ярошенко // Гастроэнтерология. — 2013. — № 3. — С. 102–108.

2. Губергриц Н. Б. Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту / Н. Б. Губергриц, Л. О. Ярошенко // Пат. 99621 України, А61К 31/4415(2006.1), А61К 33/06(2006.01) // № u201500488 ; заявл. 22.01.2015 ; опубл. 10.06.2015. — Бюл. № 11.

3. 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.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останні роки у всьому світі особливе місце в структурі захворювань органів травлення займають хронічні захворювання ПЗ, бо все більш розповсюдженими стають їхні фактори ризику та прогресування [219]. Приріст показника розповсюдженості цієї патології за останні 5 років в Україні виявився найбільшим серед гастроентерологічних захворювань (12,8%) [115]. Причому, епідеміологічні показники ХП в Україні істотно вищі, ніж у країнах Західної Європи, США, Японії [171, 200, 208, 321].

Медико-соціальне значення ХП пов'язане з високою частотою цього захворювання, а також з можливістю розвитку ускладнень, які погрожують життю [224, 295, 319], а при тривалому перебігу — з функціональною недостатністю ПЗ із формуванням трофологічної недостатності та цукрового діабету [31, 96, 160, 218]. Частим є поєднання ХП не тільки із захворюваннями органів травлення, але й з патологією інших органів та систем, у т. ч. із ХБ [33, 57, 122, 127, 133, 268].

Діагностика та лікування ХП, не дивлячись на розвиток сучасних медичних технологій, лишаються складними [20, 53, 150]. Частота первинної інвалідизації при ХП займає в Україні друге місце після цирозу печінки [52, 123]. Актуальність проблеми ХП визначається також тим, що він є передраковим захворюванням [282, 336].

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 [300]. Мало вивченим аспектом патогенезу ХП є порушення метаболізму магнію та їх значення в прогресуванні захворювання та в зміні панкреатичної секреції [102, 233, 279].

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. [125, 128, 132]. У розвитку та прогресуванні патології

як ПЗ, так и бронхолегеневої системи приймає участь синдром надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці (СНБР), зокрема ендотоксин грам-негативної кишкової флори [121]. Особливу увагу при ХБ приділяють дефіциту магнію [38, 72]. Ці питання вивчені недостатньо і потребують дослідження при поєднанні ХП та ХБ.

У зв'язку з вищевикладеним метою нашої роботи стало підвищення ефективності лікування ХП в сукупності з ХБ на основі включення препарату магнію до комплексної терапії поєднаних захворювань. Для досягнення цієї мети ми проаналізували клінічну картину біліарного та алкогольного ХП у сукупності з ХБ, оцінили функціональний стан ПЗ у хворих із коморбідною патологією, встановили структурні зміни ПЗ за даними сонографії, вивчили показники магнію в крові та у волоссі хворих із поєднанням ХП та ХБ, дослідили кореляційні взаємозв'язки між показниками магнію у крові, волоссі та клініко-патогенетичними особливостями перебігу поєднаних захворювань, дослідили частоту та особливості СНБР при ХП на тлі ХБ, проаналізували якість життя хворих із ХП в комбінації з ХБ, розробили диференційоване лікування ХП у сукупності ХБ із включенням препарату магнію та пробіотика на основі *Bacillus clausii*.

Під нашим спостереженням знаходилися 128 хворих на ХП в стадії загострення на тлі необструктивного (простого, катарального) ХБ у стадії загострення легкого ступеня важкості. Серед обстежених нами хворих переважали пацієнти з біліарним ХП, тому серед них переважали жінки; їх було 72 (56,2%), тоді як чоловіків було 56 (43,8%). Дійсно, серед хворих з біліарною етіологією ХП (75 пацієнтів) виявилось 63 жінки та 12 чоловіків, що склало відповідно 84,0% та 16,0% від усіх випадків біліарного ХП. Серед хворих із алкогольною етіологією панкреатиту (53 пацієнта) було 44 (83,0%) чоловіки та 9 (17,0%) жінок. Вік обстежених пацієнтів — від 32 до 68 років. Давність ХП складала від 3 до 17 років, а ХБ — від 2 до 18 років.

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

При аналізі супутніх захворювань ми отримали наступні дані. В першу чергу, нас цікавили захворювання жовчних шляхів, як причина біліарного ХП. ЖКХ була діагностована у 18 (14,1%) хворих (у 10 — 7,8% хворих було проведено холецистектомію не менше, ніж за рік до надходження до клініки), 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, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба — у 35 (27,3%) хворих, хронічний гастродуоденіт — у 83 (64,8%) хворих, пептична виразка шлунку 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. Всі супутні захворювання клінічно були менш виражені, ніж ХП та ХБ, знаходилися в фазі ремісії та/або мали стабільний перебіг. Наші дані відносно супутніх захворювань співпадають з даними літератури [39, 127, 129, 130].

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 у 11 (8,6%) хворих він був пов'язаний з алкогольним ХП, у 2 (1,6%) хворих — із біліарним ХП. Літературні дані також свідчать про більш високу частоту панкреатогенного цукрового діабету при алкогольному ХП [179].

До контрольної групи увійшли 30 практично здорових осіб, в т. ч. 12 (40,0%) чоловіків та 18 (60,0%) жінок, вік яких склав від 30 до 65 років. Тобто, розподіл практично здорових за статтю та віком відповідав цьому розподілу серед хворих.

У всіх хворих були проаналізовані скарги, анамнез, проведено об'єктивне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Враженість скарг та пальпаторної болісності до та після лікування оцінювали за допомогою показника ССТ [70, 87].

Пацієнтам до та після лікування проводили загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, виконували копроскопію, біохімічне дослідження крові.

Хворих обстежували на вірусні маркери за допомогою імуноферментного аналізу (вивчали маркери вірусів гепатиту В та С). При виявленні позитивних результатів, які свідчать про реплікації вірусів, хворі до дослідження не включалися.

Для оцінки феномену «ухилення» ферментів у кров та стану зовнішньосекреторної функції ПЗ до та після лікування вивчали активність α -амілази крові та сечі, Р-ізоамілази крові та сечі, ліпази крові, оцінювали дебіти уроамілази — D1, D2, D3, розраховували коефіцієнти індукції ендogenous панкреозиміну — K1 та K2. Стандартний сніданок складався зі 100 г білого хліба, 20 г вершкової олії, 100 г сиру, 200 мл чаю із 5 г цукру [19].

Крім того, у хворих до та після лікування вивчали показники фекальної панкреатичної еластази-1 [220, 221].

Для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ і визначення типів панкреатичної секреції виконували пряме зондове дослідження цієї функції. При цьому застосовували еуфілін-кальцієвий тест, використовували спеціальний двоканальний гастродуоденальний зонд [39]. Одержували базальну і 4 порції стимульованої панкреатичної секреції. Оцінювали об'єм дуоденального вмісту, дебіт-годину α -амілази, Р-ізоамілази, ліпази, трипсину, бікарбонатів. За три дні до зондового обстеження хворим відміняли прийом ферментних препаратів та антисекреторних засобів. Це дослідження проведене після лікування 98 (76,6%) хворим, тому що його виконання на висоті загострення панкреатиту може спровокувати посилення болю і вираженості феномену «ухилення» ферментів у кров.

Всі біохімічні дослідження проводили на аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди). Активність α -амілази, Р-ізоамілази в крові, сечі, дуоденальному вмісті досліджували на тому самому аналізаторі з використанням наборів фірми Lachema (Чехія). Активність ліпази в крові та дуоденальному вмісті визначали на тому самому 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 [137].

Вміст панкреатичної еластази-1 у калі вивчали на імуноферментному аналізаторі Sanofi (Франція) з використанням наборів фірми Schebo (Німеччина) [220, 221].

Ендокринну функцію ПЗ до та після лікування оцінювали за допомогою визначення рівня глюкози та імунореактивного інсуліну в сироватці крові. Для останнього дослідження застосовували набори виробництва «ІБОХ» (Білорусь), лічильник гамма-імпульсів «Гамма-800» (Медапаратура, Україна) [56].

Сонографію ПЗ виконували до та після лікування за допомогою апарата ALOKA SSD-630 (Японія). Оцінювали розміри ПЗ та її частин (головки, тіла, хвосту), чіткість контурів, однорідність структури, ехогенність, діаметр вирсунгіанової протоки, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Крім того, проводили ультразвукову гістографію в області голівки ПЗ із оцінкою показників L, N, K_{gst} [61].

36 (28,1%) хворим 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 волоссі визначали методом атомно-абсорбційної спектроскопії на аналізаторі THERMO ELECTRON (США) [49].

33 (25,8%) хворим до лікування 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 шлунка [75], але більш довгого (до 150 см). Положення капсули зонду перед аспірацією вмісту кишки контролювалося рентгеноскопічно.

Активність лізоциму в секреторному хімусі тонкої кишки оцінювалася турбодиметричним методом [59].

Для вивчення мікробної флори в секреторному хімусі 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 із перерахуванням кількості мікробних тіл в 1 мл секреторного хімуса.

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 натощак після обробки порожнини рота антисептиком. Водень, який видихується вимірювали перед проведенням тесту і через 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 та 180 хвилин [89].

Рівень IgG, А, М у тонкокишковому вмісті досліджувався автоматизованим методом на біохімічному аналізаторі KONE, Фінляндія [162]. Рівень секреторного IgA вивчався у тонкокишковому вмісті методом радіальної імунодифузії за допомогою антисироваток (Біомед, Росія) [256].

Всім хворим до та після лікування проводили загальний аналіз мокротиння, досліджували функцію зовнішнього дихання.

11 (8,6%) хворому проводили фібротрахеобронхоскопію з аналізом змивів з бронхів.

До та після основного етапу лікування оцінювали якість життя хворих з використанням опитувальника SF-36 та врахуванням особливостей цієї шкали при ХП [225].

Методи статистичної обробки докладно описано в розділі 2.

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

Лікування проводили згідно вітчизняного уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації при ХП [79].

Хворі обох груп отримували дієтотерапію, їм був заборонений прийом алкоголю. Всі хворі отримували креон, доза якого залежала від вираженості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. За наявності цукрового діабету пацієнти отримували цукрознижуючі 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 гострих болях його доповнювали но-шпою або но-шпою форте), анальгетики (переважно баралгін), інфузійна терапія (переважно реополіглюкін). Крім того, у випадку лихоманки, лейкоцитозу, прискорення ШОЕ, хворим призначали антибактеріальні засоби (як правило, комбінацію метрогілу із зінацефом). 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 магне В6 по 1 ампулі *per os* 3 рази на день 3 тижні (вміст ампули змішували з половиною стакану кип'яченої води кімнатної температури). При виявленні СНБР замість ніфуроксазиду призначали ентерожерміну по одному флакону 3 рази на день між прийомами їжі (через рівні проміжки часу) протягом 3 тижнів. Хворі групи порівняння отримували тільки базисну терапію. Стаціонарне лікування тривало 19–20 днів.

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

Для біліарного ХП був характерним більш інтенсивний абдомінальний біль, ніж для алкогольного ХП для тлі ХБ, що відповідає результатам

досліджень проф. Т. М. Христич [130]. При біліарному ХП інтенсивний біль спостерігався в 53,4 %, а при алкогольному ХП — в 41,5% випадків ($p < 0,05$), тобто при біліарному ХП — в 1,3 рази частіше. 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 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%).

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 диспепсичних явищ при біліарному ХП становив 1,82, при алкогольному ХП — 1,76.

При алкогольному ХП на тлі ХБ суттєво значніше були виражені клінічні прояви зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ, астенія. Дійсно, до висновку про високу частоту панкреатогенного сахарного діабету дійшли [181, 211].

Клінічні прояви ХБ не мали відмінностей від класичного перебігу.

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. Проф. Є.Я. Складов також наголошує на інформативності показників активності амілази в біологічних рідинах, але згідно наших результатів ще більш чутливими виявилися результати дослідження Р-ізоамілази крові та сечі, а також дебітів уроамілази та коефіцієнтів індукції ендогенного панкреозиміну [109, 110].

При алкогольному ХП за результатами фекального еластазного тесту

панкреатична недостатність спостерігалася частіше (в 90,6% випадків), ніж при біліарному ХП (в 69,3% випадків, $p < 0,05$), $BP = 1,3$ (95% ВІ 1,1–1,6). 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 ($p < 0,05$). Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ при ХП за допомогою фекального еластазного тесту підтверджена низкою досліджень [142, 182, 190, 206, 218].

У пацієнтів з біліарним ХП самим частим 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 ($p < 0,05$). На такі ж сонографічні ознаки ХП звертає увагу проф. Є. Я. Склярів [109, 110].

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 ($p < 0,05$). Значне зниження якості життя хворих на ХП, але без поєднання з ХБ отримали в своїх дослідженнях і інші автори [36, 222, 273, 278].

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 $162,6 \times 10^3 \pm 32,1 \times 10^3$ /мл ($p < 0,001$). Число видів мікроорганізмів у вмісті тонкої кишки значно перевищувало цей показник в контрольній групі ($p < 0,05$), причому найчастіше виявляли кишкові палички (39,4%). СНБР при ХП виявили К. Kumar et al., але вони застосовували лише водневі дихальні тести, а не пряме зондове дослідження [317].

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 тонкокишковому вмісті у хворих із коморбідною патологією значно підвищена ($p < 0,05$).

При водневому дихальному тесті СНБР було діагностовано в 80,0% випадків біліарного ХП в поєднанні з ХБ та у 92,5% випадків алкогольного ХП на тлі ХБ ($p < 0,05$).

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 крові при ХП використовують для діагностики дефіциту нутритивного статусу при ХП, але показники магнію у волоссі не вивчалися [179].

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 і 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 — $r=-0,81$; $p<0,05$). Отримані нами достатньої сили кореляційні зв'язки вказують на значну роль магнію в патогенезі поєднаних захворювань.

Під впливом лікування біль зменшився або зник у 75,0% хворих основної групи. При порівнянні із групою контролю встановлено, що застосування комплексної терапії ХП з включенням магне В6 дозволило в 2 рази знизити ризик того, що в процесі лікування інтенсивність болю не зменшиться ($p<0,05$), $VR=0,5$ (95% ВІ 0,3–0,9). Важливо, що вплив препарату магнію на больовий синдром при ідіопатичному та спадковому ХП зараз вивчається в дослідженні Еугорас-2, але результати ще не опубліковані, а про це дослідження лише вказується на конгресах та в деяких європейських монографіях [179].

Диспептичний синдром значно зменшився або навіть зник під впливом лікування у 81,3% хворих, які отримували додатково до традиційного лікування магне В6, тоді як в групі порівняння такий результат досягався в 1,4 рази рідше ($p<0,05$). Таким чином застосування комплексної терапії ХП з включенням магне В6 дозволяє знизити ризик того, що лікування не зменшить диспептичні явища ($p<0,05$), $VR=0,5$ (95% ВІ 0,3–0,8). ССТ диспепсії в основній групі знизився на 0,77, а в групі порівняння — на 0,50 ($p<0,05$).

Виражені переваги основного варіанту терапії були виявлені у відношенні впливу на астенічний 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 значущим, 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 магне В6, після лікування були статистично значущо нижчими, ніж у хворих групи порівняння.

Включення в терапію магне В6 сприяло статистично значущому зниженню D2 і D3 з відновленням правильного співвідношення $D2 > D3$. Базисна терапія приводила до зменшення лише D2 ($p < 0,05$), 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 знижався тільки K₁. Таким чином, в основній групі відновлювалося нормальне співвідношення $K1 > K2$, а у хворих групи порівняння зберігалось патологічне співвідношення $K2 > K1$.

За результатами прямого зондового дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ було виявлено, що об'єм дуоденального вмісту, дебіт-година трипсину та ліпази після лікування були статистично значуще вищі в основній групі, ніж в 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 магне В6 стали суттєво вищими, ніж після лікування тільки базисними засобами.

При терапії з включенням магне В6 за даними сонографії та ультразвукової гістографії ПЗ зменшувалася частота розширення вірсунгіанової протоки; під впливом обох варіантів лікування підвищувалася ($p < 0,05$) однорідність тканини ПЗ та гістографічний коефіцієнт.

Під впливом лікування зміна рівня магнію у крові не була статистично значущою. Вміст магнію у волоссі у хворих основної групи збільшився статистично значущо — 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 в групі порівняння ($p < 0,05$), тобто при включенні в терапію магне В6 та ентерожерміни СНБР після терапії діагностували рідше, показник $BP = 0,59$ (95% ВІ 0,36–0,96).

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

Лікування з використанням магне В6 дозволяло досягти кращих ($p < 0,05$) показників якості життя (як фізичного, так і психічного здоров'я), ніж в групі порівняння.

Таким чином, включення препарату магне В6 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 виявлялося 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 худі 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 ($p<0,05$), $VP=0,5$ (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 $VP = 0,59$ (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 магне В6 (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 ендогенного 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агафонова Н. А. Патология билиарного тракта как причина внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и развития билиарного панкреатита / Н. А. Агафонова // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2012. — № 2 — С. 26–30.
2. Анна-Гельдыева А. Г. Влияние хлората магния на активность аминотрансфераз сыворотки крови и тканей печени белых крыс / А. Г. Анна-Гельдыева, Л. Г. Антипова // Здравоохранение Туркменистана. — 1971. — № 3. — С. 3-5.
3. Анохина Г. А. Магниева недостаточность, пути коррекции / Г. А. Анохина // Актуальные вопросы заболеваний органов питания : сб. работ науч.-практ. конф. — Ивано-Франковск, — 2007. — С. 12-16.
4. Антимоний Р. Г. Влияние сорбита и сернокислой магнезии на двигательную функцию желчного пузыря у детей / Р. Г. Антимоний // Вопр. охраны материнства и детства. — 1974. — № 6. — С. 84.
5. Антипкин Ю. Г. Магнийсодержащие препараты в комплексной терапии рахита / Ю. Г. Антипкин // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. — 1987. — № 10. — С. 70-73.
6. Бабінець Л. С. Впровадження міжнародних стандартів оцінювання клініки хронічного панкреатиту у сімейній медицині / Л. С. Бабінець, У. М. Захарчук, С. Р. Підручна // Вестник Клуба панкреатологов. — 2015. — № 3. — С. 4–6.
7. Бабінець Л. С. Впровадження міжнародних стандартів оцінювання клініки хронічного панкреатиту у сімейній медицині / Л. С. Бабінець, У. М. Захарчук, С. Р. Підручна // Сімейна медицина. — 2014. — № 1. — С. 70–72.
8. Бабінець Л. С. Дисбіоз товстої кишки як чинник порушень в антиоксидантному статусі хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень, шляхи оптимізації

- лікування / Л. С. Бабінець, О. С. Квасніцька // Вісник наукових досліджень. — 2011. — № 4. — С. 46–48.
9. Бабінець Л. С. Дисліпідемія у клініці хронічного панкреатиту та програми її контролю / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, О. С. Праць // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф. — Тернопіль, 2010. — С. 10.
10. Бабінець Л. С. Клініко-патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного генезу та ожиріння / Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай // Гастроентерологія. — 2016. — № 1. — С. 86–92.
11. Бабінець Л. С. Можливості L-аргініну та розувастатину в комплексній корекції ліпідного статусу при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, Б. О. Мігенько // Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів : наук.-практ. конф. — Тернопіль, 2012. — С. 27–28.
12. Бабінець Л. С. Оптимізація лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит у поєднанні з ожирінням / Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай // Здоров'я України. — 2016. — № 1. — С. 64–65.
13. Бабінець Л. С. Особливості лікування хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії / Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук // Здоров'я України. — 2014. — № 3. — С. 38–39.
14. Бабінець Л. С. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного генезу після холецистектомії / Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук // Вісник Клубу Панкреатологів. — 2014. — № 3. — С. 4–8.
15. Бабінець Л. С. Порушення ліпідного обміну в патогенезі хронічного панкреатиту, підходи до корекції / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2012. — № 3. — С. 23–25.
16. Бабінець Л. С. Предикторна роль дисбіозу товстої кишки у формуванні недостатності тіаміну та піридоксину при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець, Ю. В. Коваль, Ю. Я. Коцаба // Вісник Клубу Панкреатологів. — 2013. — № 1. — С. 22–23.

- 17.Бабінець Л. С. Реабілітація хворих на хронічний панкреатит за допомогою динамічної електронейростимуляції / Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба // Здоров'я України. — 2014. — № 1. — С. 52.
- 18.Бакланова В. Ф. Влияние холосаса, сернокислой магнезии и сорбита на двигательную функцию желчного пузыря у детей / В. Ф. Бакланова, Р. Г. Антимоний // Педиатрия им. Г. Н. Спиранского. — 1976. — № 3. — С. 50-51.
- 19.Беззондовые методы исследования функционального состояния органов пищеварения : метод. рекомендации / М. Ф. Лендшел, В. В. Желтвай, Л. П. Киртич [и др.] // Ужгород : [Б. и.], 1985.— 16 с.
- 20.Бекетова Г. В. Лабораторна діагностика захворювань підшлункової залози / Г. В. Бекетова, С. С. Вовк // АВС-діагностики. — 2010. — № 9. — С. 50–53.
- 21.Боброва Е. В. Антигипертензивная эффективность тиазидовых диуретиков и состояние метаболизма магния / Е. В. Боброва, В. В. Коломиец // Укр. кардиол. журнал. — 2001. — № 5. — С.59-63.
- 22.Боброва Е. В. Обмен магния и антигипертензивная эффективность бета-адреноблокаторов / Е. В. Боброва // Укр. кардиол. журнал. — 2003. — № 1. — С. 75-79.
- 23.Богер М. М. Методы исследования поджелудочной железы / М. М. Богер. — Новосибирск : Наука, 1982. — 240 с.
- 24.Болотная Л. А. Использование препаратов магния в комплексной терапии атопического дерматита / Л. А. Болотная, Ю. В. Кагун // Междунар. мед. журнал. — Х., 2007. — Т. 13, № 2. — С.119-123.
- 25.Бондаренко О. А. Оптимізація лікування хронічного панкреатиту в сукупності з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у хворих із ожирінням та інсулінорезистентністю / О. А. Бондаренко, Н. Б. Губергриц // Здоров'я України. — 2014. — № 1. — С. 15–19.
- 26.Бородій К. М. Метаболічні показники у хворих із хронічним панкреатитом в поєднанні з хронічним бронхітом / К. М. Бородій // Український медичний альманах. — 2009. — № 4. — С. 22–25.

- 27.Буеверов А. О. Общие представления об IgG4-ассоциированной болезни / А. О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2014. — № 3. — С. 3–12.
- 28.Вдовиченко Ю. П. Возможности коррекции нарушений в системе мать-плацента-плод у женщин групп высокого риска с применением препарата Магневит В6 / Ю. П. Вдовиченко, Г. Г. Романенко // Репродуктив. здоровье женщины. — 2005. — № 3. — С. 67-68.
- 29.Венциковская И. Б. Роль магния в патогенезе предменструальных расстройств / И. Б. Венциковская, А. Я. Сенчук // Врачеб. дело. — 2005. — № 8. — С. 62-65.
- 30.Верткин А. Л. Магний и лечение инсультов / А. Л. Верткин, О. Б. Талибов, И. А. Измайлов // Лечащий врач. — 2003. — № 4. — С. 58-60.
- 31.Винокурова Л. В. Сучасні можливості корекції клінічних проявів та ускладнень хронічного панкреатита / Л. В. Винокурова, О. А. Дубцова // Consilium Medicum. Гастроентерологія. — 2012. — № 2. — С. 58–60.
- 32.Влияние препарата Магне В6 на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психо-эмоциональных нагрузках / О. А. Громова, А. Г. Калачева, Т. Е. Сатарина [и др.] // Трудный пациент. — 2008. — Т. 6, № 12. — С. 54-58.
- 33.Вплив есенціальних фосфоліпідів на деякі показники оксидативного стресу у хворих на сукупну панкреатопульмональну патологію / Т. М. Христич, Я. М. Телекі, В. М. Волощук, Д. О. Гонцарюк // Вісник клубу панкреатологів. — 2012. — № 2. — С. 42–43.
- 34.Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит із ішемічною хворобою серця — роль фібринолітичної системи та ендотеліальної дисфункції в перебігу коморбідності / Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христич, Я. М. Телекі // Вестник Клуба панкреатологов. — 2015. — № 1. — С. 29–33.
- 35.Городецкий В. В. Препараты магния в медицинской практике / В. В. Городецкий, О. Б. Талибов. — М. : Медпрактика-М, 2003. — 43 с.

36. Григорьева И. Н. Физические и психические аспекты качества жизни у больных острым и хроническим панкреатитом / И. Н. Григорьева // Вестник клуба панкреатологов. — 2010. — № 3. — С. 54–56.
37. Громова О. А. Значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы / О. А. Громова, А. Н. Никонов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2002. — Т. 102, № 12. — С. 62–67.
38. Громова О. А. Физиологическая роль и значение магния в терапии / О. А. Громова // Терапевт. архив. — 2004. — № 10. — С. 58–62.
39. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. — Донецк : Лебедь, 2000. — 416 с.
40. Губергриц Н. Б. Лекарственный панкреатит: патогенез, классификация, диагностика, лечение // Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, А. Е. Ключков // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2011. — № 3. — С. 16–20.
41. Губергриц Н. Б. Новости мировой панкреатологии (по материалам объединенной встречи Международной Ассоциации панкреатологов и Японского панкреатологического общества, Фукуока, июль 2010 г.) / Н. Б. Губергриц // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2010. — № 4. — С. 6–13.
42. Губергриц Н. Б. Панкреатическая недостаточность после хирургических вмешательств на органах пищеварения / Н. Б. Губергриц // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2013. — № 1. — С. 15–21.
43. Губергриц Н. Б. Полиморфизм генов метаболизма этанола при хроническом алкогольном панкреатите / Н. Б. Губергриц, М. С. Кишеня, О. А. Голубова // Терапевт. архив. — 2014. — № 2. — С. 49–55.
44. Губергриц Н. Б. Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по купированию абдоминального болевого синдрома при хроническом панкреатите / Н. Б. Губергриц // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2014. — № 3, Прилож. 1. — С. 12–28.
45. Губергриц Н. Б. Кто виноват в том, что ферментные препараты не всегда достаточно эффективны: врач, пациент или поджелудочная железа? / Н. Б.

- Губергриц, Г. М. Лукашевич // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2013. — № 3. — С. 12–19.
46. Гурова Н. Ю. Применение магнитофореза глутаминовой кислоты и сульфата магния в реабилитации детей с церебральным параличом / Н. Ю. Гурова, Л. М. Бабина // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 12. — С. 45–49.
47. Давиденко Н. В. Содержание магния в рационах питания населения и распространенность ишемической болезни сердца среди населения / Н. В. Давиденко, И. Г. Василенко // Гигиена и санитария. — 1991. — № 5. — С. 44–46.
48. Дзюблик О. Я. К вопросу о хроническом бронхите / О. Я. Дзюблик, С. С. Симонов // Здоров'я України. — 2012. — № 24. — С. 26.
49. Диагностика, лечение и профилактика нарушений минерального обмена у женщин : [метод. рекомендации] / В. К. Чайка, Т. Н. Демина, О. Н. Долгошапка [и др.]. — Киев : СПД ФЛ Малик Д. С., 2007. — 36 с.
50. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев [и др.] // Лечащий врач. — 2008. — № 2. — С. 22–28.
51. Драгомирецька Н. В. Рання курортна реабілітація та відновлювальне лікування в гастроентерології / Н. В. Драгомирецька. — Одеса : ОРІДУ НАДУ, 2007. — 176 с.
52. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти первинної інвалідності внаслідок хвороб органів травлення населення працездатного віку в Україні / А. В. Іпатов, О. В. Сергієні, Т. Г. Войтчак [та ін.] // Гастроентерологія : міжвід. зб. — Дніпропетровськ : Журфонд, 2007. — Вип. 39. — С. 10–15.
53. Журенкова Т. В. Возможности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозного хронического панкреатита : Протокол заседания МОМР / Мед. визуализация. — 2010. — № 4. — С. 119–122.

- 54.Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р. А. Иванченкова. — М. : Атмосфера, 2006. — 416 с.
- 55.Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей / А. А. Ильченко. — М. : Анахарсис, 2006. — 448 с.
- 56.Использование информационной системы «УРАН» для управления качеством лабораторных исследований / В. Я. Уманский, С. В. Зяблицев, П. А. Чернобровцев, С. В. Пищулина // Вестн. гигиены и эпидемиологии. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 87–91.
- 57.Ивашкин В. Т. Хронический панкреатит, стеатоз поджелудочной железы и стеатопанкреатит / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, И. А. Соколина. — М. : Литтерра, 2014. — 240 с.
- 58.Іванова Л. М. Стан клітинної ланки імунітету у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом, сполученим з хронічним бронхітом та ожирінням / Л. М. Іванова, К. К. Налопко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2013. — № 2. — С. 66–69.
- 59.Каграманова К. А. Сравнительная характеристика методов определения активности лизоцима / К. А. Каграманова, З. В. Ермольева // Антибиотики. — 1966. — Т. 11, № 10. — С. 917–919.
- 60.К вопросу о стрессовом панкреатите / Н. Б. Губергриц, А. Д. Зубов, П. Г. Фоменко, А. Е. Клочков // Вестник Клуба панкреатологов. — 2015. — № 1. — С. 22–25.
- 61.Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита / Н. Б. Губергриц, Н. Е. Барина, В. В. Беляев [и др.] // Мед. визуализация. — 2002. — № 1. — С. 48–58.
- 62.Коломиец В. В. Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и состояние метаболизма магния / В. В. Коломиец, Е. В. Боброва // Укр. кардиол. журнал. — 2000. — № 5. — С. 56–59.
- 63.Комисаренко И. Г. Гипертонические кризы у пожилых / И. Г. Комисаренко // Врач. — 2005. — № 1. — С. 41–44.

- 64.Коровина Н. А. Применение препаратов магния при сердечнососудистых заболеваниях у детей / Н. А. Коровина, Т. М. Творогова // Лечащий врач. — 2006. — № 3. — С. 10-13.
- 65.Корчевски Я. Магний и тяжелые металлы / Я. Корчевски // Вестник АМН СССР. — 1991. — № 2. — С. 16-18.
- 66.Коцаба О.Я. Комплексна корекція ентеропанкреатичного синдрому при хронічному панкреатиті в практиці сімейного лікаря / О. Я. Коцаба, Л. С. Бабінець, О. В. Денефіль // Сімейна медицина. — 2013. — № 5. — С. 79–84.
- 67.Кошелева Н. Г. Применение препаратов магния в акушерстве и гинекологии / Н. Г. Кошелева // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 2. — С. 62-64.
- 68.Курский М. Д. Транспорт кальция и функция гладких мышц/ М. Д. Курский, Е. Т. Михайленко, А. Н. Федоров. — К. : Наук. думка, 1981. — 172 с.
- 69.Кучерявый Ю. А. Риск злокачественных новообразований при IgG4-ассоциированной болезни / Ю. А. Кучерявый, И. В. Маев // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2014. — № 8 — С. 86–88.
- 70.Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев : Морион, 2000. — 320 с.
- 71.Леонтьев В. К. К вопросу о механизме кальций-магниевое взаимодействия в эмали зубов / В. К. Леонтьев, И. В. Ганзина // Стоматология. — 2002. — Т. 81, № 6. — С. 4-6.
- 72.Лечение оротатом магния. Магнерот : науч. обзор / [Worwag Pharma]. — М. : Медпрактика-М, 2003. — 27 с.
- 73.Лоранская И. Д. Пристеночная микрофлора тонкой кишки у пациентов с хроническим панкреатитом / Лоранская И. Д., М. Н. Болдырева, Э. В. Мулухова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2014. — № 5. — С. 21–26.

- 74.Маленков А. Г. Ионный гомеостаз и автономное поведение опухоли / А. Г. Маленков. — М. : Наука, 1976. — 171 с.
- 75.Масевич Ц. Г. Новый комплексный метод диагностики заболеваний кишечника/ Ц. Г. Масевич, Г. П. Кудряшова, А. М. Уголев // Терапевт. архив. — 1976. — Т. 48, № 3. — С. 96–103.
- 76.Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов / М. А. Школьников, И. С. Чупрова, Л. А. Калинин [и др.]. — М. : Медпрактика-М, 2002. — 27 с.
- 77.Мищук И. М. Значение магния в комплексном лечении больных столбняком / И. М. Мищук // Боль, обезболивание и интенсив. терапия. — 2005. — № 2. — С. 23-34.
- 78.Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html
- 79.Наказ МОЗ України № 638 від 10.09.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140910_0638.html
- 80.Нещерет Е. И. Хронический бронхит: фармакотерапия / Е. И. Нещерет // Провизор. — 2011. — № 22. — С. 38–53.
- 81.Новости Европейской гастронойки / Н. В. Харченко, И. Н. Скрыпник, И. А. Коруля [и др.] // Здоров'я України. — 2016. — № 1. — С. 12–13.
- 82.Новости Европейской панкреатологии (по материалам 47-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов) / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева // Вестник Клуба панкреатологов. — 2015. — № 4. — С. 21–29.
- 83.Новости мировой панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Комитета рака поджелудочной железы Китайской противораковой Ассоциации, Китай, Шанхай, 27–29 августа 2015 г.) / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е.

- Клочков [и др.] // Вестник Клуба панкреатологов. — 2016. — № 1. — С. 5–15.
84. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана / А. И. Мартынов, О. Б. Степура, А. Б. Шехтер [и др.]. // Терпаевт. архив. — 2000. — № 9. — С. 67-70.
85. Ноговицина О. Р. Влияние МАГНЕ-В6 на клинико-биохимические проявления синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей / О. Р. Ноговицина, Е. В. Левитина // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2006. — Т. 69, № 1. — С. 74–77.
86. Омельченко А. Т. Сравнение желчегонного действия растворов сока черной редьки, сернокислой магнезии и воды / А. Т. Омельченко // Вопросы гастроэнтерологии : сб. ст. — К. : Госмедиздат УССР, 1963. — С. 240-249.
87. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. — Донецк : Папакица Е. К., 2006. — 214 с.
88. Охлобыстин А. В. Антисекреторные препараты в лечении больных хроническим панкреатитом / А. В. Охлобыстин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2014. — № 3. — С. 13–20.
89. Парфенов А. И. Энтерология : рук. для врачей / А. И. Парфенов. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ООО «Мед. информ. агентство», 2009. — 880 с.
90. Пасієшвілі Л. М. Діагностичні критерії характеру патологічного процесу в підшлунковій залозі при різних варіантах хронічного панкреатиту, сполученого з хронічним бронхітом / Л. М. Пасієшвілі, М. В. Моргуліс // Врacheб. практика. — 2006. — № 3. — С. 35-38.
91. Пахомова И. Г. Хронический панкреатит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности сочетанного течения и терапии / И. Г. Пахомова // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2014. — №1 — С. 24–26.
92. Пестикова Т. Ю. Перинатальная диагностика и профилактическое лечение препаратом Магне В6 беременных группы риска по развитию гестоза /

- Т. Ю. Пестикова, Е. А. Юрасова // *Акушерство и гинекология*. — 2006. — № 4. — С. 55-58.
93. Просоленко К. А. Курация пациентов с хроническим панкреатитом согласно последним украинским стандартам / К. А. Просоленко // *Вестник Клуба панкреатологов*. — 2016. — № 2. — С. 5–12.
94. Профілактика неінфекційних захворювань / Под ред. О. М. Біловола, Г. Д. Фадєєнко. — Київ : ТОВ Бібліотека «Здоров'я України», 2016. — 352 с.
95. Пульмонология в вопросах и ответах / Под ред. Ю. И. Фещенко. — К., 2010. — 282 с.
96. Пышкин С. А. Поэтапное комплексное лечение больных хроническим панкреатитом / С. А. Пышкин, И. А. Губина, В. Г. Маслов // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2013. — № 1. — С. 34–38.
97. Райцес В. С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов / В. С. Райцес. — М. : Медицина, 1981. — 152 с.
98. Растенене Д. Влияние рН, температуры и продолжительности инкубации на протеолитическую активность трипсина при его активации сульфатом магния / Д. Растенене // *Материалы 17-й объединенной научной конференции / Каунас. мед. ин-т*. — Каунас, 1967. — С. 217-218.
99. Растенене Д. Изучение действия аспаргината и никотината магния в активации профибринолизина трипсином / Д. Растенене // *Материалы 19-й научной конференции преподавателей / Каунас. мед. ин-т*. — Каунас, 1969. — С. 308-309.
100. Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц, С. М. Ткач, О. В. Швець [та ін.] // *Вестник Клуба Панкреатологов*. — 2014. — № 3, Прилож. 1. — С. 4–11.
101. Римарчук Г. В. Диагностика и лечение хронического панкреатита у детей / Г. В. Римарчук, Т. К. Тюрина, Л. А. Васечкина // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. — 2010. — № 8. — С. 92–97.

102. Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции панкреатической секреции / Г. Г. Варванина, Л. В. Винокурова, М. А. Агафонова [и др.] // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2014. — № 8. — С. 83–85.
103. Роль магния и витамина В6 в организме (по материалам газеты «Новости медицины и фармации в Украине») // Дерматология и венерология. — 2007. — № 2. — С. 4-8.
104. Романенко Т. Г. Эффективность применения Магне В6 в коррекции вегетативных расстройств у женщин с климактерическим синдромом / Т. Г. Романенко, Е. Н. Гокчун // Репродуктив. здоровье женщины. — 2008. — № 1. — С. 171-174.
105. Самарин А. Г. Качество жизни у больных хроническим панкреатитом и возможности фармакокоррекции препаратом Тианептин / А. Г. Самарин // Вестник клуба панкреатологов. — 2011. — № 1. — С. 34–36.
106. Самарин А. Г. Хронический панкреатит: качество жизни и возможности фармакокоррекции препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинат / А. Г. Самарин, Л. Т. Пименов // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2010. — № 6. — С. 77–81.
107. Свинцинцкий А. С. Хронический бронхит: современные представления / А. С. Свинцинцкий // Участковый врач. — 2014. — № 4. — С. 7–10.
108. Святелин Г. В. К вопросу об обмене магния у больных сахарным диабетом / Г. В. Святелин // Вопросы эндокринологии и обмена веществ : респ. межвед. сб. — К. : Здоровье, 1979. — Вып. 2. — С. 135-138.
109. Склярів Є. Я. Деякі аспекти діагностики хронічного панкреатиту / Є. Я. Склярів, Н. В. Курляк, І. В. Шалько // Експеримент. та клін. фізіол. та біохім. — 2010. — № 2. — С. 79–83.
110. Склярів Є. Я. Інформативність клініко-лабораторних та ультразвукових показників на амбулаторно-поліклінічному етапі діагностики хронічного панкреатиту / Є. Я. Склярів, Н. В. Курляк, Н. Ф. Половинко // Медична гідрологія та реабілітація. — 2011. — Т. 9, № 1. — С. 8–11.

111. Склярів Є. Я. Хронічний панкреатит / В кн. : Основи гастроентерології / Є. Я. Склярів, Є. Р. Косий. — Львів : Кварт, 2011. — С. 257–267.
112. Скрыпник И. Н. Современные спорообразующие пробиотики в клинической практике / И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 3. — С. 81–88.
113. Смольникова Т. П. Целесообразность применения препарата Магнерот в акушерской практике при дисплазии соединительной ткани / Т. П. Смольникова // Врач. — 2007. — № 8. — С. 47-51.
114. Стасюкинене Р. В. Гипомагниемия у больных хроническим алкоголизмом во время абстинентного синдрома / Р. В. Стасюкинене, В. К. Пилвинис, Д. И. Рейнгардене // Терапевт. архив. — 2004. — № 11. — С. 97-99.
115. Степанов Ю. М. Хвороби органів травлення та гастроентерологічна допомога населенню України: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення / Ю. М. Степанов // Здоров'я України. — 2014. — № 3. — С. 10–11.
116. Сучасні дискусійні питання про механізми прогресування хронічного бронхіту / Т. М. Христич, О. В. Кулик, Л. Д. Тодоріко, Т. І. Волощук // Укр. терапевт. журн. — 2004. — № 3. — С. 18–21.
117. Сучасні погляди на проблему хірургічного лікування хронічного панкреатиту / В. М. Копчак, В. І. Пилипчук, С. В. Андронік, Л. О. Перерва // Клінічна хірургія. — 2014. — № 9. — С. 28–30.
118. Телекі Я. М. Оцінка ефективності застосування кверцетину та амізону в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом / Я. М. Телекі // Укр. мед. альманах. — 2007. — Т. 10, № 1. — С. 141-142.
119. Телекі Я. М. Рівень глюкози, інсуліну, С-пептиду у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом / Я. М. Телекі // Практ. медицина. — 2008. — Т. 14, № 3. — С. 165-169.

120. Терапия препаратами магния при первичном пролапсе митрального клапана / Г. И. Нечаева, И. В. Друк, О. В. Тихонова, С. Л. Морозов // Лечащий врач. — 2007. — № 6. — С. 82-84.
121. Ткач С. М. Кишечная микробиота в норме и при патологии / С. М. Ткач, К. С. Пучков, А. К. Сизенко. — Киев : [Б. и.], 2014. — 149 с.
122. Функціональний стан еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т. М. Христич, Я. М. Телекі, Н. М. Маркевич, Н. В. Гудзовата // Вісник Клубу Панкреатологів. — 2010. — № 2. — С. 28–29.
123. Характеристика первинної інвалідності дорослого населення України та у працездатному віці по класу хвороб органів травлення / О. В. Сергієні, С. С. Паніна, Н. О. Гондуленко, Т. С. Ігумнова // Гастроентерологія : міжвід. зб. — Д. : Пороги, 2009. — Вип. 42. — С. 24–29.
124. Христич Т. М. До питання про лікування оксидативного стресу при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з хронічним панкреатитом / Т. М. Христич, Я. М. Телекі // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4. — С. 80-84.
125. Христич Т. Н. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы / Т. Н. Христич // Укр. терапевт. журн. — 2006. — № 2. — С. 88-91.
126. Христич Т. Н. Клинико-патогенетические особенности сочетания хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких / Т. Н. Христич, Л. Д. Кушнир // Укр. терапевт. журн. — 2006. — № 1. — С. 62-63.
127. Христич Т. М. Коморбідність хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця: про можливі механізми розвитку та прогресування / Т. Н. Христич // Вісник Клубу Панкреатологів. — 2014. — № 4. — С. 4–9.
128. Христич Т. Н. О патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы / Т. Н. Христич // Укр. мед. альманах. — 2006. — Т. 9, № 2. — С. 223-226.

129. Христич Т. М. Патогенетичні аспекти обґрунтування лікування хронічного бронхіту в поєднанні з хронічним панкреатитом / Т. М. Христич, Я. М. Телекі // Сімейна медицина. — 2006. — № 1. — С. 31-33.
130. Христич Т. М. Підшлункова залоза при метаболічному синдромі / Т. Н. Христич, Т. Б. Кендзерская // Експерим. та клін. гастроентерологія. — 2010. — №. 8. — С. 83–91.
131. Христич Т. Н. Поджелудочная железа: что свидетельствует в пользу участия в адаптивных процессах организма / Т. Н. Христич // Укр. мед. альманах. — 2008. — Т. 11, № 2. — С. 194-196.
132. Христич Т. Н. Течение хронического панкреатита при других заболеваниях органов пищеварения / Т. Н. Христич, Д. А. Гонцарюк // Лікарська справа. — 2015. — № 3–4. — С. 87–93.
133. Христич Т. М. Хронічний панкреатит: що в імені твоєму / Т. М. Христич. — Чернівці : Книги-XXI, 2013. — 320 с.
134. Хронічний алкогольний панкреатит: питання діагностики та лікування / С. Д. Косюра, Л. Ю. Ільченко, Г. І. Сторожаков [та ін.] // Consilium Medicum. Гастроентерологія. — 2012. — № 2 — С. 31–35.
135. Хронічний бронхіт і його загострення: погляд на проблему / О. Я. Дзюблик, Н. М. Недлінська, В. А. Ячник [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. — 2015. — № 3. — С. 44–48.
136. Хронічний панкреатит та дисліпідемія, нові підходи до лікування / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, О. С. Квасніцька, О. В. Цибік // Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря : наук.-практ. конф. — Тернопіль, 2014. — С.151.
137. Чазова И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. — М. : Медиа Медика, 2004. — 168 с.
138. Чепурненко С. А. Использование магне В6 в целях повышения компенсаторно-адаптивных возможностей у юношей с первичным

- пролапсом митрального клапана / С. А. Чепурненко // Клиническая медицина. — 2008. — № 7. — С. 61–64.
139. Чернявский О. Н. Лечение реконвалесцентов вирусного гепатита индуктотермоэлектрофарезом магния и аппликациями торфа в ранние сроки / О. Н. Чернявский, Н. Ф. Архипова, А. В. Крылатова // Физические факторы в санаторно-курортном лечении больных с патологией внутренних органов в условиях Сибири : сб. науч. тр. — Томск, 1984. — С. 57-60.
 140. Чуклін С. М. Патогенез експериментального панкреатит-асоційованого пошкодження легень / С. М. Чуклін, Р. Є. Вацеба // AML. Львів. мед. часопис. — 2007. — Т. 13, № 1-2. — С. 117-125.
 141. Шевчук І. М. Ендоскопічні транспапілярні втручання при хронічному панкреатиті / І. М. Шевчук, В. І. Пилипчук, С. М. Гедзик // Клінічна хірургія. — 2014. — № 3. — С. 19–22.
 142. Ширинская Н. В. Психологический статус и оценка качества жизни больных хроническим панкреатитом / Н. В. Ширинская, А. Е. Росляков // Вестник клуба панкреатологов. — 2009. — № 1. — С. 79–82.
 143. Abdominal CT predictors of fibrosis in patients with chronic pancreatitis undergoing surgery / A. Sinha, V. K. Singh, M. Cruise [et al.] // Eur. Radiol. — 2015. — Vol. 25, No 5. — P. 1339–1346.
 144. Acharya C. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis / C. Acharya, S. Navina, V. P. Singh // Pancreatology. — 2014. — Vol. 14, No 5. — P. 403–408.
 145. Afghani E. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis / E. Afghani, A. Sinha, V. K. Singh // Nutr. Clin. Pract. — 2014. — Vol. 29, No 3. — P. 295–311.
 146. Alcoholic disease: liver and beyond / A. Rocco, D. Compare, D. Angrisani [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, No 40. — P. 14652–14659.

147. Alcoholism: a systemic proinflammatory condition / E. González-Reimers, F. Santolaria-Fernández, M. C. Martín-González [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No 40. — P. 14660–14671.
148. Alhaji M. Respiratory failure due to blastomycosis infection in a patient with hypertension, cirrhosis and chronic pancreatitis / M. Alhaji, R. T. Sadikot // *Expert Rev. Respir. Med.* — 2013. — Vol. 7, No 6. — P. 583–585.
149. Allergic diseases, immunoglobulin E, and autoimmune pancreatitis : a retrospective study of 22 patients / L. Zhang, L. Guo, Y. Huang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2014. — Vol. 127, No 23. — P. 4104–4109.
150. American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis : evidence-based report on diagnostic guidelines / D. L. Conwell, L. S. Lee, D. Yadav [et al.] // *Pancreas*. — 2014. — Vol. 43, No 8. — P. 1143–1162.
151. Anatomic variants of the pancreatic duct and their clinical relevance : an MR-guided study in the general population / R. Bülow, P. Simon, R. Thiel [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2014. — Vol. 24, No 12. — P. 3142–3149.
152. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis / U. Ahmed Ali, S. Jens, O. R. Busch [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Vol. 8. — CD008945.
153. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis : systematic review and meta-analysis / G. H. Cai, J. Huang, Y. Zhao [et al.] // *Pain Physician*. — 2013. — Vol. 16, No 6. — P. 521–532.
154. Association between pancreatitis and subsequent risk of pancreatic cancer: a systematic review of epidemiological studies / G. X. Tong, Q. Q. Geng, J. Chai [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2014. — Vol. 15, No 12. — P. 5029–5034.
155. Axitinib-induced acute pancreatitis : a case report / J. Péron, S. Khenifer, V. Potier [et al.] // *Anticancer Drugs*. — 2014. — Vol. 25, No 4. — P. 478–479.
156. Bacteriological profile of pancreatic juice in patients with chronic pancreatitis / S. K. Parida, B. Pottakkat, K. Raja [et al.] // *JOP*. — 2014. — Vol. 15, No 5. — P. 475–477.

157. Bang J. Y. Neoplasia in chronic pancreatitis: how to maximize the yield of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration / J. Y. Bang, S. Varadarajulu // *Clin. Endosc.* — 2014. — Vol. 47, No 5. — P. 420–424.
158. Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: statements on diagnosis and nutritional, medical, and surgical treatment / M. Delhaye, W. Van Steenberghe, E. Csemeli [et al.] // *Acta Gastroenterol. Belg.* — 2014. — Vol. 77, No 1. — P. 47–65.
159. Berry A. J. Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency / A. J. Berry // *Nutr. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 29, No 3. — P. 312–321.
160. Bone mineral metabolism and bone mineral density in alcohol related and idiopathic chronic pancreatitis / A. Prabhakaran, D. K. Bhasin, S. S. Rana [et al.] // *Trop. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 35, No 2. — P. 107–112.
161. Braganza J. M. Pancreatic extracts for painful chronic pancreatitis: micronutrient antioxidant therapy by proxy / J. M. Braganza // *JOP.* — 2014. — Vol. 15, No 6. — P. 541–543.
162. Bruver R. M. The automatic method of qualitative determination of immunoglobulines in biological liquors / R. M. Bruver, M. L. Salkie // *Clin. Biochem.* — 1978. — Vol. 11. — P. 112–118.
163. Buxbaum J. L. Endoscopic ultrasound, the one-stop shop for abdominal pain? / J. L. Buxbaum, M. A. Eloubeidi // *United Eur. Gastroenterol. J.* — 2013. — Vol. 1, No 5. — P. 326–328.
164. Carlin N. Multiple gastrointestinal complications of crack cocaine abuse / N. Carlin, N. Nguyen, J. R. DePasquale // *Case Rep. Med.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 512939.
165. Celiac plexus block in the management of chronic abdominal pain / M. V. Rana, K. D. Candido, O. Raja, N. N. Knezevic // *Curr. Pain Headache Rep.* — 2014. — Vol. 18, No 2. — P. 394.
166. Chang A. Chronic pancreatic pain successfully treated by endoscopic ultrasound-guided pancreaticogastrostomy using fully covered self-expandable

- metallic stent / A. Chang, P. Aswakul, V. Prachayakul // *World J. Clin. Cases.* — 2016. — Vol.16, No 4. — P. 112–117.
167. Chiang K. C. Management of chronic pancreatitis complicated with a bleeding pseudoaneurysm / K. C. Chiang, T. H. Chen, J. T. Hsu // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No 43. — P. 16132–16137.
168. Chronic bronchitis in West Sweden — a matter of smoking and social class / M. Axelsson, L. Ekerljung, J. Eriksson [et al.] // *Eur. Clin. Respir. J.* — 2016. — Vol. 3. — P. 30319.
169. Chronic bronchitis is an independently associated factor for more symptom and high-risk groups / J. Y. Choi, H. K. Yoon, S. J. Park [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2016. — Vol. 11. — P. 1335–1341.
170. Chronic calcific pancreatitis and pancreatic cancer / M. M. Billah, M. M. Chowdhury, B. C. Das [et al.] // *Mymensingh. Med. J.* — 2014. — Vol. 23, No 3. — P. 485–488.
171. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features / T. Muniraj, H. R. Aslanian, J. Farrell, P. A. Jamidar // *Dis. Mon.* — 2014. — Vol. 60, No 12. — P. 530–550.
172. Chronic pancreatitis and primary sclerosing cholangitis--first report of intrahepatic autologous islet transplantation / L. J. Wang, S. Young, R. Misawa [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2014. — Vol. 18, No 4. — P. 845–850.
173. Chronic pancreatitis as a risk factor for the development of pancreatic cancer--diagnostic challenges / T. Pickartz, J. Mayerle, M. Kraft [et al.] // *Med. Klin. (Munich).* — 2010. — Vol 105, No 4. — P. 281–285.
174. Chronic pancreatitis associated with chylous ascites simulating liver cirrhosis / W. Andraus, L. S. Nacif, R. L. Araujo [et al.] // *Case Rep. Surg.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 763561.
175. Chronic pancreatitis is associated with disease-specific regulatory T-cell responses / H. Schmitz-Winnenthal, D. H. Pietsch, S. Schimmack [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138, No 3. — P. 1178–1188.

176. Chronic pancreatitis with benign biliary obstruction: management issues / S. S. Saluja, R. Kalayarsan, P. K. Mishra [et al.] // *World J. Surg.* — 2014. — Vol. 38, No 9. — P. 2455–2459.
177. Chu J. S. Acute iatrogenic pancreatitis complicating CT-guided celiac ganglion neurolysis in chronic pancreatitis / J. S. Chu, E. Vanssonenberg, I. Kalha // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2014. — Vol. 25, No 5. — P. 803–805.
178. The clinical impact of non-obstructive chronic bronchitis in current and former smokers / C. H. Martinez, V. Kim, Y. Chen [et al.] // *Respir. Med.* — 2014. — Vol. 108. — P. 491–499.
179. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / ed. J. E. Dominguez-Munoz. — Oxford [et al.] : A Blackwell Publ. Co., 2005. — 535 p.
180. Clinical profile, etiology, and treatment of chronic pancreatitis in North American women : analysis of a large multicenter cohort / J. Romagnuolo, J. Talluri, E. Kennard [et al.] // *Pancreas.* — 2016. — Vol. 45, No 5. — P. 625–638.
181. Clinical profile of early-onset and late-onset idiopathic chronic pancreatitis in South India / G. Rajesh, A. B. Veena, S. Menon, V. Balakrishnan // *Indian J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 33, No 3. — P. 231–236.
182. Contrast enhanced ultrasound in the pathology of the pancreas — a monocentric experience / M. Ardelean, R. Sirli, I. Sporea [et al.] // *Med. Ultrason.* — 2014. — Vol. 16, No 4. — P. 325–331.
183. Correlation between blood lipid levels and chronic pancreatitis : a retrospective case-control study of 48 cases / Q. Ni, L. Yun, R. Xu, D. Shang // *Medicine (Baltimore).* — 2014. — Vol. 93, No 28. — P. e331.
184. Correlation between pancreatic endocrine and exocrine function and characteristics of pancreatic endocrine function in patients with diabetes mellitus owing to chronic pancreatitis / T. Nakamura, K. Imamura, K. Takebe [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 1996. — Vol. 20, No 3. — P. 169–175.

185. Current options for the diagnosis of chronic pancreatitis / K. C. Sze, R. C. Pirola, M. V. Apte, J. S. Wilson // *Expert Rev. Mol. Diagn.* — 2014. — Vol. 14, No 2. — P. 199–215.
186. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population / C. Nojgaard, F. Bendtsen, U. Becker [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8, No 4. — P. 384–390.
187. De-Las-Heras-Castaño G. The study of chronic pancreatitis epidemiology - the big challenge / G. De-Las-Heras-Castaño // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2014. — Vol. 106, No 4. — P. 237–238.
188. Demographic characteristics of chronic pancreatitis patients in the era of endosonography : experience of a single tertiary referral center in Turkey / G. Şişman, E. Köroğlu, Y. Erzin [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 27, No 3. — P. 284–289.
189. Determination of the pancreatic inflammatory process activity in chronic pancreatitis / B. F. Shevchenko, O. M. Babii, O. M. Tatarchuk, V. Ie. Kudriavtseva // *Klin. Khir.* — 2014. — No 7. — P. 10–13.
190. Diad'kin N. A. Diagnosis of chronic pancreatitis according to magnetic resonance imaging data / N. A. Diad'kin, D. A. Lezhnev // *Vestn. Rentgenol. Radiol.* — 2013. — No 4. — P. 25–32.
191. Diagnosis of autoimmune pancreatitis / H. Matsubayashi, N. Kakushima, K. Takizawa [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No 44. — P. 16559–16569.
192. Diet, nutrient deficiency and chronic pancreatitis / G. Rajesh, B. N. Girish, K. Vaidyanathan, V. Balakrishnan // *Trop. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 34, No 2. — P. 68–73.
193. DiMagno E. P. Chronic pancreatitis: landmark papers, management decisions, and future / E. P. DiMagno, M. J. DiMagno // *Pancreas.* — 2016. — Vol. 45, No 5. — P. 641–650.
194. Direct visualization of pancreatic juice flow using unenhanced MRI with spin labeling can be aid in diagnosing chronic pancreatitis / R. Sugita, A. Furuta, T.

- Yamazaki [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 2014. — Vol. 202, No 5. — P. 1027–1034.
195. Domínguez-Muñoz J. E. Latest advances in chronic pancreatitis / J. E. Domínguez-Muñoz // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 37, Suppl. 3. — P. 93–97.
 196. Dong S. H. First-line treatment for chronic pancreatitis with stones: extracorporeal shock wave lithotripsy? / S. H. Dong // *Korean J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 63, No 4. — P. 199–200.
 197. Drewes A. M. Understanding and treatment of chronic pancreatitis / A. M. Drewes // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7219–7221.
 198. Driessens F. C. M. Biominerals / F. C. M. Driessens, R. M. H. Verbeeck. — Boca Raton : CRC Press, 1990 — 440 p.
 199. Dumonceau J. M. Endoscopic management of complications of chronic pancreatitis / J. M. Dumonceau, C. Macias-Gomez // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7308–7315.
 200. Dutch chronic pancreatitis registry (CARE): design and rationale of a nationwide prospective evaluation and follow-up / U. A. Ali, Y. Issa, H. van Goor [et al.] // *Pancreatol.* — 2015. — Vol. 15, No 1. — P. 46–52.
 201. Edderkaoui M. Smoking and pancreatic disease / M. Edderkaoui, E. Throver // *J. Cancer Ther.* — 2013. — Vol. 4, No 10A. — P. 34–40.
 202. Effect of magnesium supplementation and depletion on the onset and course of acute experimental pancreatitis / V. Schick, J. A. Scheiber, F. C. Mooren [et al.] // *Gut.* — 2014. — Vol. 63, No 9. — P. 1469–1480.
 203. The effect of smoking on endothelin-1 in patients with chronic pancreatitis / M. Sliwińska-Mossoń, S. Milnerowicz, S. Nabzdyk [et al.] // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* — 2015. — Vol. 23, No 4. — P. 288–296.
 204. Effects of oral ingestion of the elemental diet in patients with painful chronic pancreatitis in the real-life setting in Japan / K. Kataoka, J. Sakagami, M. Hirota [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43, No 3. — P. 451–457.

205. Efficiency of pancreatic duct stenting therapy in children with chronic pancreatitis / G. Oracz, J. Pertkiewicz, J. Kierkus [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2014. — Vol. 80, No 6. — P. 1022–1029.
206. Elevated serum amylase in patients with chronic pancreatitis: acute attack or macroamylasemia? / N. Gubergrits, O. Golubova, G. Lukashevich, P. Fomenko // *Pancreatology.* — 2014. — Vol. 14, No 2. — P. 114–116.
207. Eosinophilic pancreatitis : three case reports and literature review / L. Tian, P. Fu, X. Dong [et al.] // *Mol. Clin. Oncol.* — 2016. — Vol. 4, No 4. — P. 559–562.
208. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences / P. Levy, E. Dominguez-Munoz, C. Imrie [et al.] // *United European Gastroenterology Journal.* — 2014. — Vol. 2, No 5. — P. 345–354.
209. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, , D. C. Whitcomb // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120, No 3. — P. 682–707.
210. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification / M. F. Catalano, A. Sahai, M. Levy [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 69, No 7. — P. 1251-1261.
211. EUS elastography to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis / J. E. Dominguez-Muñoz, J. Iglesias-Garcia, M. Castiñeira Alvariño // *Gastrointest. Endosc.* — 2014. — Vol. 81, No 1. — P. 136–142.
212. Evidence of pancreatic neuropathy and neuropathic pain in hereditary chronic pancreatitis / E. Tieftrunk, I. E. Demir, P. Simon [et al.] // *Pancreatology.* — 2013. — Vol. 13, No 6. — P. 629–630.
213. Evolution of idiopathic fibrosing pancreatitis-MRI features / E. M. Armstrong, D. J. Tolan, C. S. Verbeke, M. B. Sheridan // *Br. J. Radiol.* — 2008. — Vol. 81, No 969. — P. 225-227.
214. Ewald N. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis / N. Ewald, P. D. Hardt // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7276–7281.

215. Exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis in chronic alcoholic liver disease: coincidence or shared toxicity? / S. Aoufi Rabih, R. García Agudo, M. L. Legaz Huidobro [et al.] // *Pancreas*. — 2014. — Vol. 43, No 5. — P. 730–734.
216. Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIC) Group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 44. — P. 7930–7946.
217. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus / N. Kamar, O. Marion, F. Abravanel [et al.] // *Liver Int.* — 2016. — Vol. 36, No 4. — P. 467–472.
218. Factors causing damage and destruction of beta-cells of the islets of Langerhans in the pancreas / M. Anděl, V. Němcová, N. Pavlíková [et al.] // *Vnitr. Lek.* — 2014. — Vol. 60, No 9. — P. 684–690.
219. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / A. Alsamarrai, S. L. Das, J. A. Windsor, M. S. Petrov // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 12, No 10. — P. 1635–1644.
220. Faecal elastase 1 measurement in chronic pancreatitis / M. T. Cartmell, A. N. Kingsnorth, D. A. O'Reilly [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2005. — Vol. 43, No 1. — P. 97–98.
221. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis / V. Dumasy, M. Delhay, F. Cotton, J. Deviere // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99, No 7. — P. 1350–1354.
222. Fibrinogen induces cytokine and collagen production in pancreatic stellate cells / A. Masamune, K. Kikuta, T. Watanabe [et al.] // *Gut*. — 2009. — Vol. 58, No 4. — P. 550–559.
223. Focal autoimmune pancreatitis and chronic sclerosing sialadenitis mimicking pancreatic cancer and neck metastasis / L. Sun, Q. Zhou, D. R. Brigstock [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No 46. — P. 17674–17679.

224. Follow-up of patients with pseudotumoral chronic pancreatitis: outcome and surveillance / F. I. Téllez-Ávila, A. Villalobos-Garita, M. Giovannini, C. Chan [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No 26. — P. 8612–8616.
225. Forsmark C. E. Chronic pancreatitis and quality of life/ C. E. Forsmark // *Dig. Liver Dis.* — 2006. — Vol. 38, No 2. — P. 116–118.
226. Frydman J. IgG4-related disease manifesting as an acute gastric-pericardial fistula / J. Frydman, S. Grunner, Y. Kluger // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No 44. — P. 16782–16785.
227. Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease 2015 // http://www.goldcopd.it/materiale/2015/GOLD_Pocket_2015.pdf
228. Gromova O. A. Effects of the drug magne B6 on the trace element homeostasis of rat brain / O. A. Gromova, A. V. Kudrin, S. I. Kataev [et al.] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* — 2003. — Vol. 103, No 5. — P. 72–73.
229. Groove pancreatitis — case report / P. Dyrła, C. Adamiec, J. Gil [et al.] // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2014. — Vol. 37, No 219. — P. 166–169.
230. Grözinger G. The role of volume perfusion CT in the diagnosis of pathologies of the pancreas / G. Grözinger, A. Grözinger, M. Horger // *Rofo.* — 2014. — Vol. 186, No 12. — P. 1082–1093.
231. Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis / Z. Liao, G. Jin, D. Cai [et al.] // *J. Interv. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 3, No 4. — P. 133–136.
232. Gupte A. R. Chronic pancreatitis / A. R. Gupte, C. E. Forsmark // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 30, No 5. — P. 500–505.
233. Hammer H. F. An update on pancreatic pathophysiology (do we have to rewrite pancreatic pathophysiology?) / H. F. Hammer // *Wien. Med. Wochenschr.* — 2014. — Vol. 164, No 3–4. — P. 57–62.
234. Healthcare utilization and costs among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population / A. AbuDagga, S. X. Sun, H. Tan, C. T. Solem // *J. Med. Econ.* — 2013. — Vol. 3, No 16. — P. 421–429.

235. Helmberger T. Autoimmune pancreatitis : an update / T. Helmberger. // Radiology. — 2016. — Vol. 56, No 4. — P. 363–370.
236. Hereditary pancreatitis / P. Dyrła, T. Nowak, J. Gil [et al.] // Pol. Merkur. Lekarski. — 2016. — Vol. 40, No 236. — P. 113–116.
237. Heredity of chronic bronchitis : a registry-based twin study / H. Meteran, V. Backer, K. O. Kyvik [et al.] // Respirio. Med. — 2014. — Vol. 108, No 9. — P. 1321–1326.
238. Holm M. Incidence of chronic bronchitis : a prospective study in a large general population / M. Holm, K. Toren, E. Andersson // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2014. — Vol. 18, No 7. — P. 870–875.
239. Immunoglobulin characterization of human pancreatic fluid / G. W. Brasher, W. P. Dyck, F. F. Hall, A. Spiekermann // Amer. J. Dig. Dis. — 1975. — Vol. 20, No 5. — P. 454–458.
240. Impact of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutation on the occurrence of chronic pancreatitis in Japanese patients / H. Aoyagi, T. Okada, K. Hasatani [et al.] // J. Int. Med. Res. — 2009. — Vol. 37, No 2. — P. 378–384.
241. Incidence of pancreatic carcinoma in patients with chronic pancreatitis / P. Dítě, I. Novotný, M. Precechtělová [et al.] // Hepatogastroenterology. — 2010. — Vol. 57, No 101. — P. 957–960.
242. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients : a nationwide cohort study / M. Joergensen, K. Brusgaard, D. G. Crüger [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2010. — Vol. 55, No 10. — P. 2988–2998.
243. Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas / M. Lesina, S. M. Wörmann, P. Neuhöfer [et al.] // Semin. Immunol. — 2014. — Vol. 26, No 1. — P. 80–87.
244. Janssen J. Effect of aging and diffuse chronic pancreatitis on pancreas elasticity evaluated using semiquantitative EUS elastography / J. Janssen, I. Papavassiliou // Ultraschall. Med. — 2014. — Vol. 35, No 3. — P. 253–258.

245. Lai S. W. Use of methimazole and risk of acute pancreatitis : a case-control study in Taiwan / S. W. Lai, C. L. Lin, K. F. Liao // *Indian J. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 48, No 2. — P.192–195.
246. Lam S. Massive loculated pleural effusion in a patient with pancreatic pseudocyst due to alcohol-related chronic pancreatitis / S. Lam, P. Banim // *BMJ Case Rep.* — 2014. — Vol. 85, No 6. — P. 456–459
247. Lazutkin M. V. Percutaneous puncture and endoscopic interventions in treatment of complicated chronic pancreatitis / M. V. Lazutkin // *Vestn. Khir. Im. I. I. Grekova.* — 2014. — Vol. 173, No 2. — P. 118–121.
248. Left-sided portal hypertension: successful management by laparoscopic splenectomy following splenic artery embolization / D. Patrono, R. Benvenga, F. Moro [et al.] // *Int. J. Surg. Case Rep.* — 2014. — Vol. 5, No 10. — P. 652–655.
249. Le IgA secroire nelle pancreatiti croniche / S. Sanguigni, B. S. Paparo, G. Meledandri, F. Cifalelli // *Epatologia.* — 1983. — Vol. 29, No 5. — P. 221–226.
250. Li B. R. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer / B. R. Li, L. H. Hu, Z. S. Li // *Gastroenterology.* — 2014. — Vol. 147, No 2. — P. 541–542.
251. Li Q. Sensory nerves and pancreatitis / Q. Li, J. Peng // *Gland. Surg.* — 2014. — Vol. 3, No 4. — P. 284–292.
252. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / B. Lindkvist // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7258–7266.
253. Lohr J. M. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency / J. M. Lohr, M. R. Oliver, L. Frulloni // *United Eur. Gastroenterol. J.* — 2013. — Vol. 1, No 2. — P. 79–83.
254. Lower diffusing capacity with chronic bronchitis predicts higher risk of acute exacerbation in chronic obstructive lung disease / H. Y. Lee, J. W. Kim, S. H. Lee [et al.] // *J. Thorac. Dis.* — 2016. — Vol. 8, No 6. — P. 1274–1282.
255. Maev I. V. Modern approaches to diagnostics and treatment of chronic pancreatitis / I. V. Maev, Iu. A. Kucheriawyi // *Klin. Med. (Mosk).* — 2013. — Vol. 91, No 9. — P. 10–16.

256. Mancini G. A single radial-diffusion method for the immunological quantitation of proteins / G. Mancini, A. O. Carbonara, I. F. Heremans / Ed. N. Peeter / *Proc of the biological fluids*. — Amsterdam, N. Y., Z. : Elsevier, 1964. — P. 370–379.
257. Masamune A. Genetics of pancreatitis : the 2014 update / A. Masamune // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2014. — Vol. 232, No 2. — P. 69–77.
258. Masamune A. Signal transduction in pancreatic stellate cells / A. Masamune, T. Shimosegawa // *J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44, No 4. — P. 249–260.
259. Melamed P. Chronic metabolic acidosis destroys pancreas / P. Melamed, F. Melamed // *JOP*. — 2014. — Vol. 15, No 6. — P. 552–560.
260. A meta-analysis of surgery treatment of chronic pancreatitis with an inflammatory mass in the head of pancreas: duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy / K. Jiang, K. Wu, Y. Liao, B. Tu // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. — 2014. — Vol. 52, No 9. — P. 668–674.
261. Metabolic syndrome, insulin resistance, circadian disruption, antioxidants and pancreatic carcinoma : an overview / A. Giudice, A. Crispo, G. Massimiliano [et al.] // *J. Gastrointestin. Liver Dis.* — 2014. — Vol. 23, No 1. — P. 73–77.
262. Mitochondrial dysfunction and apoptosis of acinar cells in chronic pancreatitis / L. Singh, D. K. Bakshi, S. Majumdar [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43, No 6. — P. 473–483.
263. Natural history of acalculous biliary symptoms / A. M. Warwick, F. Bintcliffe, E. Wu, D. Stell // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 2013. — Vol. 95, No 7. — P. 511–514.
264. New approach for treatment of chronic pancreatitis, caused by L-arginine, in rats / V. V. Petrushenko, S. A. Sukhodolia, T. M. Falalieieva, T. V. Berehova // *Klin. Khir.* — 2013. — No 12. — P. 69–72.
265. New developments in diagnosis and non-surgical treatment of chronic pancreatitis / K. Inui, J. Yoshino, H. Miyoshi [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 28, Suppl. 4. — P. 108–112.

266. New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer / S. Munigala, F. Kanwal, H. Xian, B. Agarwal // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 109, No 11. — P. 1824–1830.
267. Niedergethmann M. Chronic pancreatitis : operation indications and procedures / M. Niedergethmann, O. Nephuth, T. Hasenberg // *Chirurg.* — 2014. — Vol. 85, No 12. — P. 1123–1134.
268. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders / S. K. Reddy, M. Zhan, H. R. Alexander, S. S. El-Kamary // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 45. — P. 8301–8311.
269. The nutritional status and factors contributing to malnutrition in children with chronic pancreatitis / E. Kolodziejczyk, K. Wejnarska, M. Dadalski // *Pancreatology.* — 2014. — Vol. 14, No 4. — P. 275–279.
270. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis / B. P. Verhaegh, P. L. Reijven, M. H. Prins [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2013. — Vol. 67, No 12. — P. 1271–1276.
271. Nutrition in chronic pancreatitis / H. H. Rasmussen, O. Irtun, S. S. Olesen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7267–7275.
272. Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting / Y. Bi, P. A. Hart, R. Law [et al.] // *Pancreatology.* — 2016. — Vol. 16, No 3. — P. 391–396.
273. O'Neill E. MR imaging of the pancreas / E. O'Neill, N. Hammond, F. H. Miller // *Radiol. Clin. North. Am.* — 2014. — Vol. 52, No 4. — P. 757–777.
274. Overview of international recommendations on approaches a view of a physician and surgeon / V. I. Egorov, Iu. A. Kucheriavyĭ, R. V. Petrov, A. N. Van'kovich // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* — 2013. — No 4. — P. 58–69.
275. Pain, malnutrition, pseudocysts. Chronic pancreatitis needs comprehensive treatment // *MMW Fortschr. Med.* — 2013. — Vol. 155, No 20. — P. 30.
276. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: implications for design of future outcome trials / S. S. Olesen, J. Juel, A. K. Nielsen [et al.] // *Pancreatology.* — 2014. — Vol. 14, No 6. — P. 497–502.

277. Paliwal S. Genetic and phenotypic heterogeneity in tropical calcific pancreatitis / S. Paliwal, S. Bhaskar, G. R. Chandak // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No 46. — P. 17314–17323.
278. Paluszkiewicz P. Septic course of chronic pancreatitis caused by infected visceral pseudoaneurysm content / P. Paluszkiewicz, W. Kolaczynski // *Vasa.* — 2008. — Vol. 37, No 4. — P. 379–382.
279. The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds. : H. G. Beger [et al.]. — Malden [et al.] : Blackwell Publishing, 2008. — 1006 p.
280. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection / S. Raimondi, A. B. Lowenfels, A. M. Morselli-Labate [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24, No 3. — P. 349–358.
281. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis : a 1-year disease management study on symptom control and quality of life / J. G. D'Haese, G. O. Ceyhan, I. E. Demir [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43, No 6. — P. 834–841.
282. Pancreatic fatty degeneration and fibrosis as predisposing factors for the development of pancreatic ductal adenocarcinoma / Y. Tomita, K. Azuma, Y. Nonaka [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43, No 7. — P. 1032–1041.
283. Pancreatic function assessment / L. Laterza, F. Scaldaferri, G. Bruno [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2013. — Vol. 17, Suppl. 2. — P. 65–71.
284. Pancreatico-pleural and bronchial fistulae and associated pseudocysts: case series / S. Pandey, S. A. Shetty, K. Janarthanan [et al.] // *JOP.* — 2014. — Vol. 15, No 5. — P. 478–484.
285. Pancreatic pain / H. Nechutova, P. Dite, M. Hermanova [et al.] // *Wien Med. Wochenschr.* — 2014. — Vol. 164, No 3–4. — P. 63–72.
286. Pancreatic panniculitis — a cutaneous manifestation of acute pancreatitis / A. Laureano, T. Mestre, L. Ricardo [et al.] // *J. Dermatol. Case Rep.* — 2014. — Vol. 8, No 1. — P. 35–37.

287. Pancreatitis-associated protein inhibits human pancreatic stellate cell MMP-1 and -2, TIMP-1 and -2 secretion and RECK expression / L. Li, M. G. Bachem, S. Zhou [et al.] // *Pancreatology*. — 2009. — Vol. 9, No 1-2. — P. 99-110.
288. Pancreatitis-imaging approach / K. K. Busireddy, M. AlObaidy, M. Ramalho [et al.] // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* — 2014. — Vol. 5, No 3. — P. 252–270.
289. Pathophysiology of chronic pancreatitis / C. Brock, L. M. Nielsen, D. Lelic, A. M. Drewes // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7231–7240.
290. Pezzilli R. Pancreatitis. Secretin increases the diagnostic yield of MRCP / R. Pezzilli // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 11, No 9. — P. 519–520.
291. Pharmacological challenges in chronic pancreatitis / A. E. Olesen, A. Brokjaer, I. W. Fisher, I. M. Larsen // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7302–7307.
292. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis / S. S. Olesen, J. Juel, C. Graversen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7292–7301.
293. Polymorphisms at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in a European replication study / M. H. Derikx, P. Kovacs, M. Scholz [et al.] // *Gut*. — 2015. — Vol. 64, No 9. — P. 1426–1433.
294. Pongprasobchai S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency / S. Pongprasobchai // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 28, Suppl. 4. — P. 99–102.
295. A population-based study of severity in patients with acute or chronic pancreatitis / V. S. Akshintala, S. M. Hutfless, D. Yadav [et al.] // *Pancreas*. — 2013. — Vol. 42, No 8. — P. 1245–1250.

296. Preiß J. C. Pain management in chronic pancreatitis and chronic inflammatory bowel diseases / J. C. Preiß, J. C. Hoffmann // *Schmerz*. — 2014. — Vol. 28, No 3. — P. 294–299.
297. Pre-study protocol MagPEP : a multicentre randomized controlled trial of magnesium sulphate in the prevention of post-ERCP pancreatitis / G. Fluhr, J. Mayerle, E. Weber [et al.] // *BMC Gastroenterol*. — 2013. — Vol. 15, No 13. — P. 11.
298. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control / V. Terzin, T. Várkonyi, A. Szabolcs [et al.] // *Pancreatology*. — 2014. — Vol. 14, No 5. — P. 356–360.
299. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis / S. N. Duggan, N. D. Smyth, M. O'Sullivan [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 29, No 3. — P. 348–354.
300. Pujahari A. K. Chronic pancreatitis : a review / A. K. Pujahari // *Indian J. Surg.* — 2015. — Vol. 77, Suppl. 3. — P. 1348–1358.
301. Quantification of pancreatic exocrine function of chronic pancreatitis with secretin-enhanced MRCP / Y. Bian, L. Wang, C. Chen [et al.] // *World J. Gastroenterol*. — 2013. — Vol. 19, No 41. — P. 7177–7182.
302. Ravi Kanth V. Genetics of acute and chronic pancreatitis : an update / V. Ravi Kanth, D. Nageshwar Reddy // *World J. Gastrointest. Pathophysiol*. — 2014 — Vol. 5, No 4. — P. 427–437.
303. Razvodovsky Y. E. Alcohol consumption and pancreatitis mortality in Russia / Y. E. Razvodovsky // *JOP*. — 2014. — Vol. 15, No 4. — P. 365–370.
304. Rebours V. Smoking and the course of chronic pancreatitis. A dose-dependent relationship / V. Rebours // *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — P. A329.
305. Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients / M. Hirota, T. Shimosegawa, A. Masamune [et al.] // *Pancreatology*. — 2014. — Vol. 14, No 6. — P. 490–496.

306. Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis : lessons from INSPPIRE / S. Kumar, C. Y. Ooi, S. Werlin [et al.] // JAMA — Pediatr. — 2016. — Vol. 170, No 6. — P. 562–569.
307. Risk factors for complications of pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy / B. R. Li, Z. Liao, T. T. Du [et al.] // Endoscopy. — 2014. — Vol. 46, No 12. — P. 1092–1100.
308. Risk factors predisposing alcoholism to pancreatitis and chronic liver disease / V. Arul Selvan, V. Srinivasan, B. Sivasubramaniam [et al.] // Indian J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 34, No 1. — P. 82–83.
309. Role of endoscopic sphincterotomy of the minor papilla in pancreas divisum / M. Zippi, P. Familiari, G. Traversa [et al.] // Clin. Ter. — 2014. — Vol. 165, No 4. — P. e312–316.
310. S3 guideline for chronic pancreatitis — diagnosis, classification and therapy for the radiologist / A. G. Schreyer, M. Jung, J. F. Riemann [et al.] // Rofo. — 2014. — Vol. 186, No 11. — P. 1002–1008.
311. Salt regimens modulation of neuroprotective effects of Magne B6 on the model of global cerebral stroke / O. A. Gromova, T. R. Grishin, A. V. Sadin [et al.] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova. — 2004. — Vol. 104, No 5. — P. 62–64.
312. Schneider A. Нова міжнародна класифікація хронічного панкреатиту (2007) M-ANNHEIM / A. Schneider, J. M. Löhr, M. V. Singer // Вісник Клубу Панкреатологів. — 2009. — № 1. — С. 10–25.
313. Schreyer A. G. Pancreatitis : an update / A. G. Schreyer, L. Grenacher, M. Juchems // Radiology. — 2016. — Vol. 56, No 4. — P. 355–362.
314. The semaphorin 3A receptor may directly regulate the activity of small GTPases / B. Rohm, B. Rahim, B. Kleiber [et al.] // FEBS Letters. — 2000. — Vol. 486. — P. 68–72.
315. Sherlock's Diseases of the liver and biliary system / Ed. J. S. Dooley, A. S. F. Lok, A. K. Burroughs, E. J. Heathcote. — 12-th ed. — New Delhi : WILEY-BLACKWELL, 2011. — 771 p.

316. Significance of splenic vein thrombosis in chronic pancreatitis / A. K. Agarwal, K. Raj Kumar, S. Agarwal, S. Singh // *Am. J. Surg.* — 2008. — Vol. 196, No 2. — P. 149-154.
317. Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis / K. Kumar, U. C. Ghoshal, D. Srivastava [et al.] // *Pancreatology.* — 2014. — Vol. 14, No 4. — P. 280–283.
318. Smith D. I. Treatment of acute flares of chronic pancreatitis pain with ultrasound guided transversus abdominis plane block: a novel application of a pain management technique in the acute care setting / D. I. Smith, K. Hoang, W. Gelbard // *Case Rep. Emerg. Med.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 759508.
319. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review / T. C. Hall, G. Garcea, M. A. Webb [et al.] // *J. Eval. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 20, No 3. — P. 203–207.
320. Soto J. The pancreas and immunoglobulins : 2 : Immunoglobulin levels in the pancreatic secretion of patients with chronic pancreatitis / J. Soto, A. H. Aufses Jr., D. A. Drelling // *Am. J. Gastroenterol.* — 1977. — Vol. 67, No 6. — P. 561–564.
321. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications / J. E. Domínguez-Muñoz, A. Lucendo, L. F. Carballo, J. Iglesias-García, J. M. Tenías // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2014. — Vol. 106, No 4. — P. 239–245.
322. Spectrum and distribution of CFTR gene mutations in asthma and chronic pancreatitis cases of North Indian population / S. Muthuswamy, S. Agarwal, S. Awasthi [et al.] // *Gene.* — 2014. — Vol. 539, No 1. — P. 125–131.
323. Successful extracorporeal shockwave lithotripsy in chronic calcified pancreatitis management / A. Herreros-de-Tejada, I. Sola, J. L. Calleja [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2013. — Vol. 105, No 9. — P. 566–567.
324. Surgical treatment of chronic pancreatitis in young patients / F. Zhou, S. M. Gou, J. X. Xiong [et al.] // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* — 2014. — Vol. 34, No 5. — P. 701–705.

325. Talukdar R. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis / R. Talukdar, D. Nageshwar Reddy // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 30, No 5. — P. 484–489.
326. Teshima C. W. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of pancreatic disease / C. W. Teshima, G. S. Sandha // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No 29. — P. 9976–9989.
327. Tocolytic treatment of pregnant women with threatened abortions and preterm labor in the second and third trimesters of pregnancy with magne B6 (a preliminary communication) / B. Marinov, L. Damianov, K. Tsache, B. Atanasova // *Akush. Ginekol. (Sofiia)*. — 1999. — Vol. 38, No 1. — P. 74–76.
328. Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis / K. Hirano, T. Saito, S. Mizuno [et al.] // *Gut Liver.* — 2014. — Vol. 8, No 5. — P. 563–568.
329. Total pancreatectomy and islet cell autotransplantation: definitive treatment for chronic pancreatitis / K. M. Arce, Y. K. Lin, T. Stevens [et al.] // *Cleve Clin. J. Med.* — 2016. — Vol. 83. — P. 435–442.
330. Trang T. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century / T. Trang, J. Chan, D. Y. Graham // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No 33. — P. 11467–11485.
331. Treatment options for chronic pancreatitis / Y. Issa, M. J. Bruno, O. J. Bakker [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 11, No 9. — P. 556–564.
332. Type 1 autoimmune pancreatitis with histologically proven granulocytic epithelial lesions / J. E. Song, J. Han, H. G. Kim [et al.] // *Pancreatology.* — 2015. — Vol. 15, No 3. — P. 305–307.
333. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences / K. Ueshima // *Magnes Res.* — 2005. — Vol. 18, No 4. — P. 275–284.

334. Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects / G. Dimcevski, F. G. Erchinger, R. Havre, O. H. Gilja // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7247–7257.
335. A use of Magne-B6 in the treatment of anxiety-depressive states in patients with epilepsy / V. V. Kalinin, E. V. Zheleznova, T. A. Rogacheva [et al.] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* — 2004. — Vol. 104, No 8. — P. 51–55.
336. Value of diffusion-weighted imaging in distinguishing pancreatic carcinoma from mass-forming chronic pancreatitis: a meta-analysis / X. Niu, S. K. Das, A. Bhetuwal [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2014. — Vol. 127, No 19. — P. 3477–3482.
337. Verde F. Arterial pseudoaneurysms complicating pancreatitis : literature review / F. Verde, E. K. Fishman, P. T. Johnson // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2014. — Vol. 39, No 1. — P. 7–12.
338. Vestbo J. Chronic bronchitis: so much more than just a smoker's cough / J. Vestbo // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2014. — Vol. 18, No 7. — P. 760.
339. The vitamin D system is deregulated in pancreatic diseases / D. Hummel, A. Aggarwal, K. Borka [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2014. — Vol. 144, Pt. B. — P. 402–409.
340. Wamsteker E. J. Endoscopic approach to the diagnosis and treatment of pancreatic disease / E. J. Wamsteker // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 30, No 5. — P. 524–530.
341. Yu J. H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulean pancreatitis / J. H. Yu, H. Kim // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No 46. — P. 17324–17329.

Додаток А

Акти впровадження в лікувальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Комунальної
міської клінічної лікарні швидкої
медичної допомоги м. Львова

«30» жовтня 2015р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Клініко-патогенетична роль порушення обміну магнію і його корекція при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним бронхітом.

2. Установа-розробник, автор: Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, кафедра внутрішньої медицини ім. О.Я. Губергріца, пошукач Ярошенко Любов Олександрівна.

3. Джерело інформації: Матеріали кандидатської дисертації, розділ «Динаміка клінічних, лабораторних та інструментальних даних у хворих із сполученою патологією під впливом лікування», Пат. 99621 Україна, МПК (51) А61К 31/4415 (2006.01), А61К 33/06 (2006.01). Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту / Н. Б. Губергріц, Л. О. Ярошенко. — № u201500488 ; заявл. 22.01.2015 ; опубл. 10.06.2015. — Бюл. № 11.

4. Впроваджено в практику терапевтичного відділення №1 Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

5. Термін впровадження: червень 2015 р. – жовтень 2015 р.

6. Загальна кількість спостережень: 25 хворих з хронічним панкреатитом на фоні хронічного бронхіту, які знаходились на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні №1 Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелах інформації (п. 3): завдяки модифікації схеми лікування хворих вдалося суттєво покращити клінічний перебіг коморбідної патології та скоротити терміни стаціонарного лікування в середньому на 3 дні.

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження
завідувач терапевтичного відділення №1
Комунальної міської клінічної лікарні
швидкої медичної допомоги м. Львова

Зак. лікування хворих
відділення ДІАГ. Т
М. А. Чикеречко

М. А. Чикеречко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Комунальної
міської клінічної лікарні швидкої
медичної допомоги м. Львова

«29»  2015р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Клініко-патогенетична роль порушення обміну магнію і його корекція при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним бронхітом.

2. Установа-розробник, автор: Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, кафедра внутрішньої медицини ім. О.Я. Губергріца, пошукач Ярошенко Любов Олександрівна.

3. Джерело інформації: Матеріали кандидатської дисертації, розділ «Динаміка клінічних, лабораторних та інструментальних даних у хворих із сполученою патологією під впливом лікування», Пат. 99621 Україна, МПК (51) А61К 31/4415 (2006.01), А61К 33/06 (2006.01). Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту / Н. Б. Губергріц, Л. О. Ярошенко. — № u201500488 ; заявл. 22.01.2015 ; опубл. 10.06.2015. — Бюл. № 11.

4. Впроваджено в практику терапевтичного відділення №2 Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

5. Термін впровадження: червень 2015 р. – жовтень 2015 р.

6. Загальна кількість спостережень: 30 хворих з хронічним панкреатитом на фоні хронічного бронхіту, які знаходились на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні №1 Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелах інформації (п. 3): завдяки модифікації схеми лікування хворих вдалося суттєво покращити клінічний перебіг коморбідної патології та скоротити терміни стаціонарного лікування в середньому на 2 дні.

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження
завідувач терапевтичного відділення №2
Комунальної міської клінічної лікарні
швидкої медичної допомоги м. Львова


КОЗУБ В.І. / В.І. Козуб
Завідувач II відділення
Листопад 2015 року

В. І. Козуб

“Затверджую”
 В.О. Голубиню
 Київ “Міська поліклініка №1”
 МІСЬКА
 ПОЛІКЛІНІКА №1
 ГОЛОВНИЙ ЛІКАР

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту _____

2. Ким і коли запропоновано:

Ярошенко Л.О., червень 2015 р. _____

3. Джерело інформації:

Пат. 99621 Україна, МПК (51) А61К 31/4415 (2006.01), А61К 33/06 (2006.01),

Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту / Н. Б. Губергріц, Л. О.

Ярошенко. — № u201500488 ; заявл. 22.01.2015 ; опубл. 10.06.2015. — Бюл.

№ 11. _____

4. Де і коли впроваджено:

5. Ефективність впровадження:

6. Зауваження, пропозиції:

Відповідальний за впровадження:

Зав. від профілактики
 [Підпис] (Власник Р.Б.)

“1” жовтня 2015 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувач поліклініки

Тернопільської комунальної
міської клінічної лікарні № 2

Директор В.І.

вересня 2015р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Клініко-патогенетична роль порушення обміну магнію і його корекція при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним бронхітом.

2. Установа-розробник, автор: Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, кафедра внутрішньої медицини ім. О.Я. Губергріца, пошукач Ярошенко Любов Олександрівна.

3. Джерело інформації: Матеріали кандидатської дисертації, розділ «Динаміка клінічних, лабораторних та інструментальних даних у хворих із сполученою патологією під впливом лікування», Пат. 99621 Україна, МПК (51) А61К 31/4415 (2006.01), А61К 33/06 (2006.01). Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту / Н. Б. Губергріц, Л. О. Ярошенко. — № u201500488 ; заявл. 22.01.2015 ; опубл. 10.06.2015. — Бюл. № 11.

4. Впроваджено в практику денного стаціонару поліклініки Тернопільської комунальної міської клінічної лікарні №2.

5. Термін впровадження: червень 2015 р. – вересень 2015 р.

6. Загальна кількість спостережень: 35 хворих з хронічним панкреатитом на фоні хронічного бронхіту, які знаходились на стаціонарному лікуванні в денному стаціонарі поліклініки Тернопільської комунальної міської клінічної лікарні №2.

7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелах інформації (п. 3): завдяки модифікації схеми лікування хворих вдалося суттєво покращити клінічний перебіг коморбідної патології та скоротити терміни стаціонарного лікування в середньому на 3 дні.

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження
завідувач денного стаціонару поліклініки
Тернопільської комунальної міської
клінічної лікарні № 2

Г.П. Ялінська

Додаток Б

Акти впровадження в навчальний процес



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень Ярошенко Л.О. у навчальний процес

1. Найменування пропозицій для впровадження:

Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту

2. Ким і коли запропоновано: Ярошенко Л. О., червень 2015 р.

3. Джерело інформації: Пат. 99621 Україна, МПК (51) А61К 31/4415 (2006.01); А61К 33/06 (2006.01). Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту / Н. Б. Губергріц, Л. О. Ярошенко. — № u201500488 ; заявл. 22.01.2015 ; опубл. 10.06.2015. — Бюл. № 11.

4. Де і коли впроваджено: Кафедра внутрішньої медицини №1 Донецького Національного Медичного університету ім. М. Горького

5. Які відомості впроваджено до навчального процесу:

У хворих на хронічний панкреатит на тлі хронічного бронхіту доцільно до комплексного лікування включати препарат магне В6 по 1 ампулі per os 3 рази на день 3 тижні (вміст ампули змішувати з половиною стакану кип'яченої води кімнатної температури), особливо при біліарному хронічному панкреатиті, за наявності інтенсивного абдомінального болю, астенії, «ухилення» ферментів у кров, непрямих (неправильні співвідношення дебітів уроамілази та коефіцієнтів індукції ендогенного панкреозиміну) та прямих (нижній обтураційний тип панкреатичної секреції, зменшення об'єму дуоденального вмісту), зниження дебітів ліпази та трипсину при зондовому дослідженні, показників фекальної еластази-1, розширення вірсунгіанової протоки при сонографії.

6. Зауваження, пропозиції: не внесено

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедрою внутрішньої медицини № 1
Донецького Національного Медичного університету
ім. М.Горького, член-кореспондент НАМН України,
д.мед.н., професор

О.В. Сияченко

“ 30 ” жовтня 2015 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
член-корр. НАМН України
М.Ф. Гжегоцький

«30» жовтня 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Клініко-патогенетична роль порушення обміну магнію і його корекція при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним бронхітом.

2. Установа-розробник, автор: Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, кафедра внутрішньої медицини ім. О.Я. Губергріца, пошукач Ярошенко Любов Олександрівна.

3. Джерело інформації: Матеріали кандидатської дисертації, розділ «Динаміка клінічних, лабораторних та інструментальних даних у хворих із сполученою патологією під впливом лікування», Пат. 99621 Україна, МПК (51) А61К 31/4415 (2006.01), А61К 33/06 (2006.01). Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту / Н. Б. Губергріц, Л. О. Ярошенко. — № u201500488 ; заявл. 22.01.2015 ; опубл. 10.06.2015. — Бюл. № 11.

4. Впроваджено в педагогічний процес кафедри терапії №1 та медичної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Лекція на тему: «Хронічний панкреатит».

9. Термін впровадження: червень 2015 р. – жовтень 2015 р.

5. Ефективність впровадження: покращена інформованість лікарів-курсантів і лікарів-інтернів про особливості патогенезу та клінічної картини хронічного панкреатиту, що перебігає на тлі хронічного бронхіту, а також про спосіб лікування пацієнтів з даною коморбідною патологією.

6. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження

доцент кафедри терапії №1 та медичної діагностики ФПДО

Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

к. мед. н. А. Л. Демидова

«ЖУІО»
 Про затвердження плану наукової роботи
 ДВНЗ «Тернопільський державний
 медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
 А.І. Байцис
 «18» серпня 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Клініко-патогенетична роль порушення обміну магнію і його корекція при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним бронхітом.

2. Установа-розробник, автор: Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, кафедра внутрішньої медицини ім. О.Я. Губергріш, помічник Ярощенко Любов Олександрівна.

3. Джерело інформації: Матеріали кандидатської дисертації, розділ «Динаміка клінічних, лабораторних та інструментальних даних у хворих із сполученою патологією під наданням лікування». Пат. 996.1 Україна, МПК (51) А61К 31/4415 (2006.01); А61К 33.06 (2006.01). Спосіб лікування хронічного білярного панкреатиту // В. Губергріш, Л. О. Ярощенко. — № u201500488: заявл. 22.01.2015; опубл. 10.06.2015. — Бюл. № 11.

4. Впроваджено в педагогічний процес кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Лекція на тему: «Хронічний панкреатит».

5. Термін впровадження: червень 2015 р. - вересень 2015 р.

6. Ефективність впровадження: покращення інформованості лікарів-кураторів і лікарів-інтернів про особливості патогенезу та клінічної картини хронічного панкреатиту, що перебігає на тлі хронічного бронхіту, а також про спосіб лікування пацієнтів з даною коморбідною патологією.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Б.С. професор Л.С. Байцис