

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЗЕМЛЯК ОЛЕКСАНДР СТЕПАНОВИЧ

УДК: 616.37-002.2-06:616.379-008.64:616-008.6/.9]-092

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМІЗАЦІЇ
ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА КОМПЛЕКСНОЇ КОРЕКЦІЇ
ЕНДОТОКСИКОЗУ ТА ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ
ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ У ПОЄДНАННІ
З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Земляк О. С.

Науковий керівник – **Бабінець Лілія Степанівна**, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2025

АНОТАЦІЯ

Земляк О. С. Клініко-патогенетичне обґрунтування оптимізації діагностики, прогнозування та комплексної корекції ендотоксикозу та дисметаболических порушень при хронічному панкреатиті у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України України, Тернопіль, 2025.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України України, Тернопіль, 2025.

Метою дослідження є вдосконалення діагностики та прогнозування клінічного перебігу амбулаторного загострення хронічного панкреатиту, поєданого із цукровим діабетом 2 типу, шляхом комплексної оцінки стану ендотоксикозу та метаболічних порушень, а також їх корекції за допомогою індивідуалізованої інфузійної малооб'ємної терапії, включеної до складу комплексного лікування, з метою підвищення його клінічної ефективності, скорочення тривалості терапії та покращення якості життя пацієнтів.

У ході дослідження було обстежено 109 пацієнтів, серед яких 32 особи з хронічним панкреатитом (ХП) та 77 пацієнтів із коморбідною патологією – поєднанням хронічного панкреатиту та цукрового діабету 2 типу (ХП+ЦД2). Дослідження проводилося в період амбулаторного загострення ХП. Групу порівняння сформували 30 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю.

Пацієнтам визначали наступні показники: загальноклінічні, інструментальні, соціологічні (PEI-Q, SF-36), біохімічні, імуноферментні.

Статистична обробка здійснювалася з використанням «Microsoft Excel 2016», «STATISTICA[®] 8.0» (Stat Soft Inc., США), IBM[®] SPSS[®] Statistics Version 23.0, GraphPad Prism[®] 8.0, MedCalc[®] v.19.0.7, «R Studio» (версія 4.0.3), Minitab[®] 18 та «JMP[®] 14» .

Було доведено, що пацієнти з поєднанням ХП та ЦД2 мають більш виражені порушення екзокринної функції підшлункової залози (ПЗ) порівняно з такими при ізольованому ХП (за нижчим рівнем фекальної α -еластази – 52,2 % проти 47,8 % відповідно, за вищим рівнем бального показника копрограми – в 3,49 раза проти 3,12 раза у групі ХП), структури ПЗ (за вищим рівнем змін на УЗД – у 5,48 раза проти 5,06 раза), а також інкреторної недостатності ПЗ (вміст глюкози натще вищий на 46,6 % проти 7,5 %, інсулінорезистентність за індексом НОМА підвищена на 186,5 % проти 130,8 % відповідно), $p < 0,05$.

Встановлено достовірно вищий рівень показників ендогенної інтоксикації у групі пацієнтів із поєднанням ХП і ЦД2 стосовно таких при ізольованому ХП (індекс Гаркаві та лейкоцитарний індекс інтоксикації у групі ХП+ЦД2 були на 62,9 % і 53,8 % вищі від параметру групи контролю, тоді як у групі ХП – на 52,6 % і 34,0 %; рівень середньомолекулярних пептидів (СМП) при 280 нм – на 55,5 % проти 41,8 %, $p < 0,05$), що вказує на значне накопичення токсичних метаболітів. Вміст запальних маркерів, зокрема С-реактивного білка та прокальцитоніну у пацієнтів з ХП+ЦД2 був підвищений на 110,2 % та 880 % проти параметра ХП, що свідчить про більш виражене системне запалення. Якість життя за шкалою SF-36 у групі коморбідного перебігу ХП і ЦД2 була достовірно знижена стосовно такої у групі ізольованого ХП: фізичне функціонування – на 41,4 %, загальне здоров'я – на 52,3 %.

Доведено наявність статистично достовірних взаємозв'язів параметрів ендотоксикозу з маркерами запалення й метаболічних порушень при загостренні ХП у поєднанні з ЦД2 на підставі встановлених значущих

кореляційних зв'язків між індексом ендогенної інтоксикації (IEI) із рівнями феритину ($r = 0,560$ та $r = 0,526$, $p < 0,05$), D-димеру ($r = 0,526$, $p < 0,05$), лужної фосфатази, C-реактивного білка, креатиніну, прокальцитоніну, білірубіну та швидкістю осідання еритроцитів (r від $0,401$ до $0,486$, $p < 0,05$). Це засвідчило взаємовпливи параметрів запалення, ендотоксикозу, порушення функціонального статусу органів детоксикації та метаболізму у патогенезі терапевтичного загострення ХП на тлі ЦД2, що потребує корекції.

У ході роботи встановлено високу прогностичну значущість низки біохімічних предикторів ендотоксикозу для вибору оптимальної терапевтичної стратегії у пацієнтів із загостренням ХП у поєднанні з ЦД2, на підставі чого було створено алгоритм персоналізованого вибору тривалості інфузійної детоксикаційної терапії у складі протокольного лікування (показники AUC та відповідні порогові значення склали для ШОЕ – AUC $0,921 \pm 0,052$, порогове значення 26; феритину – AUC $0,921 \pm 0,027$, порогове значення 101; креатиніну – AUC $0,918 \pm 0,053$, порогове значення 86; прокальцитоніну – AUC $0,887 \pm 0,035$, порогове значення 0,78; білірубіну – AUC $0,893 \pm 0,041$, порогове значення 15; діастази сечі – AUC $0,875 \pm 0,087$, порогове значення 406; лужної фосфатази – AUC $0,873 \pm 0,026$, порогове значення 93; D-димера – AUC $0,865 \pm 0,053$, порогове значення 291; C-реактивного білка – AUC $0,843 \pm 0,043$, порогове значення 5,7; $p < 0,001$).

На підставі отриманих даних створено програму прогнозування тяжкості ендотоксикозу на основі встановлених біохімічних предикторів, яка дозволяє визначати дозу і тривалість малооб'ємної інфузійної терапії (МОІТ) при веденні пацієнтів із амбулаторним загостренням ХП на тлі ЦД2: при відсутності перевищення жодного з предикторів призначали курс на 3 дні, а за наявності підвищення хоча б одного з предикторів – курс тривалістю 5

днів. Такий підхід дозволив ефективно адаптувати лікування до індивідуального рівня ендогенної інтоксикації.

Було проведено порівняльний аналіз виконання запропонованих комплексних програм лікування. Пацієнти були розподілені на три групи згідно із отримуваним лікуванням з урахуванням клінічних характеристик, гендерних даних, тяжкості перебігу обох захворювань і типу лікувальної терапії.

1 група (n=26) отримувала стандартне лікування згідно із протоколом. Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу отримували метформін по 500 мг двічі на день для контролю рівня глюкози в крові. 2 група (n=26) отримувала стандартне лікування згідно із протоколом, доповнене малооб'ємною інфузійною дезінтоксикаційною терапією із застосуванням збалансованого полікомпонентного буферованого гіперосмолярного кристалоїду (ЗПБК(Г)) № 3 в дозі 200 мл судинно крапельно зі швидкістю 1 кр./секунду). 3 група (n=25) отримувала стандартне лікування протоколу, доповнене малооб'ємною інфузійною дезінтоксикаційною терапією з використанням ЗПБК(Г) № 5 в дозі 200 мл судинно крапельно зі швидкістю 1 кр./секунду. Досліджувані показники оцінювались на трьох етапах: до початку лікування, через 10 днів від початку терапії та через 1 місяць після початку лікувального процесу.

Аналіз динаміки даних пацієнтів у ході реалізації запропонованих лікувальних програм дозволив довести, що малооб'ємна інфузійна детоксикаційна терапія при загостренні ХП + ЦД2 у режимах 3 і 5 інфузій достовірно покращує екзо- й ендокринну функцію ПЗ, нормалізує вуглеводний обмін, знижує показники ендогенної інтоксикації та запалення й водночас підвищує фізичне, соціальне функціонування і больовий контроль, що разом свідчить про її клінічну ефективність. Найвищу ефективність продемонструвала програма лікування пацієнтів із доповненням протокового комплексного лікування МОІТ № 5: зафіксовано найбільш

виражене покращення екзокринної функції ПЗ (за підвищенням рівня фекальної еластази-1 з $(99,10 \pm 10,75)$ мкг/г до $(110,00 \pm 6,60)$ мкг/г ($p < 0,01$), а також зниженням сумарного бального параметра копрограми з $(3,60 \pm 0,55)$ до $(2,30 \pm 0,40)$ ($p < 0,01$)), враховуючи більш тяжкий вихідний рівень параметрів ендотоксикозу і порушень метаболізму у даній групі пацієнтів.

Наукова новизна одержаних результатів. Поглиблено уявлення про стан параметрів ендогенної інтоксикації при загостренні ХП у пацієнтів із супутнім ЦД2 в умовах амбулаторного лікування, що дозволило деталізувати патогенетичні механізми коморбідного перебігу ХП і ЦД2.

Вперше встановлено клініко-лабораторні предиктори тяжкості ендотоксикозу при амбулаторному загостренні коморбідного перебігу ХП+ЦД2 на основі аналізу кореляційних зв'язків між тяжкістю інтоксикаційного синдрому та ключовими маркерами системного запалення, метаболічних порушень і функціонального стану органів детоксикації.

Вперше визначено порогові значення ключових біохімічних маркерів (ШОЕ, феритин, креатинін, прокальцитонін, білірубін, діастаза сечі, лужна фосфатаза, D-димер, С-реактивний білок), які мають високу прогностичну значущість (AUC від 0,843 до 0,921, $p < 0,001$) для вибору оптимальної тривалості дезінтоксикаційної інфузійної терапії у пацієнтів із поєднаним перебігом ХП+ЦД2.

Вперше створено алгоритм персоналізованого визначення тривалості малооб'ємної інфузійної дезінтоксикаційної терапії у коморбідних пацієнтів з ХП+ЦД2 в амбулаторних умовах, адаптований до ступеня ендогенної інтоксикації на основі аналізу біохімічних маркерів із високим прогностичним потенціалом (AUC $> 0,84$): при відсутності перевищення жодного з предикторів призначали курс на 3 дні, а за наявності підвищення хоча б одного з предикторів – курс тривалістю 5 днів.

Вперше доведено, що малооб'ємна інфузійна детоксикаційна терапія при загостренні ХП + ЦД2 у режимах 3 і 5 інфузій достовірно покращує екзо-

й ендокринну функцію ПЗ, нормалізує вуглеводний обмін, знижує показники ендогенної інтоксикації та запалення й водночас підвищує фізичне, соціальне функціонування та больовий контроль, що разом свідчить про її клінічну ефективність.

Вперше доведено, що найвищу ефективність продемонструвала програма лікування пацієнтів із доповненням протокольного комплексного лікування малооб'ємною інфузійною дезінтоксикаційною терапією № 5: на основі отримання найвищої динаміки покращення функціональної спроможності ПЗ, зниження параметрів запалення і метаболічного дисбалансу, гармонізації калікреїн-кінінової системи і покращення якості життя, враховуючи більш тяжкий вихідний рівень параметрів ендотоксикозу і порушень метаболізму у даній групі пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів полягає в обґрунтуванні персоналізованого вибору кратності малооб'ємної дезінтоксикаційної інфузійної терапії у пацієнтів із амбулаторним загостренням хронічного панкреатиту у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу із рекомендацією використовувати розроблений алгоритм, який базується на проведеній бінарній логістичній регресії з визначенням предикторів тяжкості ендотоксикозу і метаболічних порушень.

Також обґрунтовано та імплементовано у клінічну практику рекомендацію в якості засобу для малооб'ємної дезінтоксикаційної інфузійної терапії використовувати збалансований полікомпонентний буферований кристалоїд (гіперосмолярний) пацієнтам із хронічним панкреатитом, поєднаним із цукровим діабетом 2 типу, при амбулаторному загостренні. Якщо значення жодного з предикторів тяжкості ендотоксикозу і метаболічних порушень (ШОЕ > 26 мм/год, феритин > 101 мкг/л, креатинін > 86 мкмоль/л, прокальцитонін > 0,78 нг/мл, білірубін > 15 мкмоль/л, діастаза сечі > 406 Од/л, лужна фосфатаза > 93 Од/л, D-димер > 291 нг/мл, С-реактивний білок > 5,7 мг/л) не перевищено, рекомендовано призначати курс

інфузійної терапії даним засобом по 200 мл довенно крапельно тривалістю 3 дні; при перевищенні хоча б одного з показників – тривалістю 5 днів.

Таким чином, у дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності діагностики, прогнозування та комплексної корекції ендотоксикозу та дисметаболических порушень при загостренні хронічного панкреатиту у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу в амбулаторній практиці шляхом диференціованого підходу до додаткового включення до протоколу малооб’ємної детоксикаційної інфузійної терапії.

Ключові слова: хронічний панкреатит, математична модель прогнозування, протизапальна дія, клінічні прояви; динаміка показників, якість життя, цукровий діабет, ендогенна інтоксикація, молекули середньої маси, еритроцитарний індекс інтоксикації, цукровий діабет 2-го типу, малооб’ємна інфузійна детоксикаційна терапія.

ABSTRACT

Zemlyak O. S. Clinical and pathogenetic substantiation of optimization of diagnostics, prognostication and complex correction of endotoxemia and dysmetabolic disorders in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes mellitus.

Dissertation for the degree of Philosophy Doctor in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2025.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2025.

The aim of the study is to improve the diagnosis and prognosis of the clinical course of outpatient exacerbation of chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes mellitus by a comprehensive assessment of endotoxemia and

metabolic disorders, as well as their correction with individualized low-volume infusion therapy LVIT included in the complex treatment in order to increase its clinical effectiveness, reduce the duration of therapy and improve the quality of life of patients.

The study examined 109 patients, including 32 patients with chronic pancreatitis (CP) and 77 patients with comorbidities – a combination of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus (CP+T2DM). The study was conducted during an outpatient exacerbation of CP. The comparison group consisted of 30 healthy individuals, comparable in age and gender.

The following indicators were determined in the study patients: general clinical, instrumental, sociological (PEI-Q, SF-36), biochemical, and immunoassay. Statistical processing was performed using Microsoft Excel 2016, STATISTICA[®] 8.0 (Stat Soft Inc., USA), IBM[®] SPSS[®] Statistics Version 23.0, GraphPad Prism[®] 8.0, MedCalc[®] v.19.0.7, R Studio (version 4.0.3), Minitab[®] 18 and JMP[®] 14.

It has been proven that patients with a combination of CP and T2DM have more pronounced disorders of the exocrine function of the pancreas compared to those with isolated CP (lower levels of fecal α -elastase – 52.2 % vs. 47.8 %, respectively, higher coprogram score – 3,49 times vs. 3.12 times in the CP group), pancreatic structure (by a higher level of changes on ultrasound – 5.48 times vs. 5.06 times), as well as incremental pancreatic insufficiency (fasting glucose – 46.6 % vs. 7.5 %, insulin resistance by HOMA index – increased by 186.5 % vs. 130.8 %, respectively), $p < 0,05$.

We found a significantly higher level of endogenous intoxication in the group of patients with a combination of CP and T2DM compared with those in isolated CP (Harkavy index and leukocyte intoxication index in the CP+T2DM group were 62.9 % and 53.8 % higher than in the control group, while in the CP group – by 52.6 % and 34.0 %; SMP at 280 nm – by 55.5 % vs. 41.8 %, $p < 0.05$), indicating a significant accumulation of toxic metabolites. Inflammatory markers,

in particular C-reactive protein and procalcitonin in patients with CP+T2DM, were increased by 110.2 % and 880 % compared with CP, indicating more severe systemic inflammation. Quality of life according to the SF-36 scale in the group of comorbid course of CP and T2DM was significantly reduced compared to that in the group of isolated CP: physical functioning – by 41.4 %, general health – by 52.3 %.

The presence of statistically significant interrelationships of endotoxemia parameters with markers of inflammation and metabolic disorders in exacerbation of CP in combination with T2DM was proved on the basis of significant correlations between the endogenous intoxication index (EII) and ferritin levels ($r = 0.560$ and $r = 0.526$, $p < 0.05$), D-dimer ($r = 0.526$, $p < 0.05$), alkaline phosphatase, C-reactive protein, creatinine, procalcitonin, bilirubin, and erythrocyte sedimentation rate (r from 0.401 to 0.486, $p < 0.05$). This demonstrated the interactions of inflammation, endotoxemia, and impaired functional status of detoxification and metabolic organs in the pathogenesis of therapeutic exacerbation of CP in the setting of T2DM, which requires correction.

In the course of the study, the high prognostic significance of a number of biochemical predictors of endotoxemia for the choice of an optimal therapeutic strategy in patients with exacerbation of CP in combination with T2DM was established, on the basis of which an algorithm for personalized selection of the duration of infusion detoxification therapy as part of the protocol treatment was created (AUC and corresponding thresholds were for ESR – AUC 0.921 ± 0.052 , threshold value 26 ferritin – AUC 0.921 ± 0.027 , threshold value 101; creatinine – AUC 0.918 ± 0.053 , threshold value 86; procalcitonin – AUC 0.887 ± 0.035 , threshold value 0.78; bilirubin – AUC 0.893 ± 0.041 , threshold value 15; urine diastase – AUC 0.875 ± 0.087 , threshold value 406; alkaline phosphatase – AUC 0.873 ± 0.026 , threshold value 93; D-dimer – AUC 0.865 ± 0.053 , threshold value 291; C-reactive protein – AUC

0.843 ± 0.043 , threshold value 5.7; $p < 0.001$.

Based on the data obtained, we created a program for predicting the severity of endotoxemia based on established biochemical predictors, which allows determining the dose and duration of LVIT in the management of patients with outpatient exacerbation of CP in the setting of T2DM: in the absence of an excess of any of the predictors, a course of 3 days was prescribed, and in the presence of an increase in at least one of the predictors, a course of 5 days was prescribed. This approach made it possible to effectively adapt treatment to the individual level of endogenous intoxication.

A comparative analysis of the implementation of the proposed comprehensive treatment programs was conducted. Patients were divided into three groups according to the treatment they received, taking into account clinical characteristics, gender, severity of both diseases and type of treatment.

Group 1 (n=26) received standard treatment according to the protocol. Patients with type 2 diabetes mellitus received metformin 500 mg twice daily to control blood glucose levels. Group 2 (n=26) received standard treatment according to the protocol, supplemented with low-volume infusion detoxification therapy using balanced multicomponent buffered hyperosmolar crystalloid (BMBC(h)) No. 3 in dose of 200 ml vascularly drip at a rate of 1 cc/second). Group 3 (n=25) received standard treatment according to the protocol, supplemented with LVIT using BMBC(h) No. 5 at a dose of 200 ml vascular drip at a rate of 1 cc/second. The studied parameters were evaluated at three stages: before the start of treatment, 10 days after the start of therapy and 1 month after the start of the treatment process.

The analysis of the dynamics of patient data during the implementation of the proposed treatment programs allowed us to prove that LVIT in exacerbation of CP + T2DM in the regimens of 3 and 5 infusions significantly improves the exo- and endocrine function of the pancreas, normalizes carbohydrate

metabolism, reduces endogenous intoxication and inflammation, and at the same time increases physical, social functioning and pain control, which together indicates its clinical effectiveness. The highest effectiveness was demonstrated by the treatment program for patients with the addition of LVIT №5 to the protocol of complex treatment: the most pronounced improvement in the exocrine function of the pancreas (by increasing the level of fecal elastase-1 from $(99.10 \pm 10.75) \mu\text{g/g}$ to $(110.00 \pm 6.60) \mu\text{g/g}$ ($p < 0.01$), as well as a decrease in the total score of the coprogram from (3.60 ± 0.55) to (2.30 ± 0.40) ($p < 0.01$)), given the more severe initial level of endotoxemia and metabolic disorders in this group of patients.

The scientific novelty of the obtained results was deepened understanding of the state of endogenous intoxication parameters in exacerbation of CP in patients with concomitant T2DM in outpatient treatment, which allowed to detail the pathogenetic mechanisms of comorbid course of CP and T2DM.

For the first time, clinical and laboratory predictors of endotoxemia severity in outpatient exacerbation of comorbid course of CP + T2DM were established based on the analysis of correlations between the severity of intoxication syndrome and key markers of systemic inflammation, metabolic disorders and functional state of detoxification organs.

For the first time, threshold values of key biochemical markers (ESR, ferritin, creatinine, procalcitonin, bilirubin, urine diastasis, alkaline phosphatase, D-dimer, C- reactive protein) were determined, which have a high prognostic value (AUC from 0.843 to 0.921, $p < 0.001$) for the selection of the optimal duration of detoxification infusion therapy in patients with combined course of CP + T2D.

For the first time, an algorithm for personalized determination of the duration of LVIT in comorbid patients with CP + T2D in outpatient settings was created, adapted to the degree of endogenous intoxication based on the analysis of biochemical markers with high prognostic potential (AUC > 0.84): If none of the

predictors was elevated, a 3-day course was prescribed, and if at least one of the predictors was elevated, a 5-day course was prescribed.

For the first time, it was proved that LVIT in exacerbation of CP + T2DM in the regimens of 3 and 5 infusions significantly improves exo- and endocrine function of the pancreas, normalizes carbohydrate metabolism, reduces endogenous intoxication and inflammation, and at the same time improves physical, social functioning and pain control, which together indicates its clinical effectiveness.

For the first time, it was proved that the highest efficacy was demonstrated by the treatment program for patients with the addition of LVIT No. 5 to the protocol of complex treatment: based on the highest dynamics of improving the functional capacity of the pancreas, reducing inflammation and metabolic imbalance, harmonizing the kallikrein-kinin system and improving the quality of life, given the more severe initial level of endotoxemia and metabolic disorders in this group of patients.

The practical significance of the obtained results is to substantiate the personalized choice of the multiplicity of low-volume detoxification infusion therapy in patients with outpatient exacerbation of chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes mellitus with the recommendation to use the developed algorithm based on binary logistic regression with the determination of predictors of endotoxemia severity and metabolic disorders.

Also, the recommendation to use a balanced multicomponent buffered crystalloid (hyperosmolar) as a means of LVIT in patients with chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes mellitus in an outpatient exacerbation was substantiated and implemented in clinical practice. If the value of any of the predictors of endotoxemia and metabolic disorders (ESR > 26 mm/h, ferritin > 101 µg/l, creatinine > 86 µmol/l, procalcitonin > 0.78 ng/mL, bilirubin > 15 µmol/l, urine diastase > 406 U/l, alkaline phosphatase > 93 U/l, D- dimer > 291 ng/mL, C-reactive protein > 5.7 mg/l) are not exceeded, it is

recommended to prescribe a course of infusion therapy with this drug at 200 ml by drip for 3 days; if at least one of the indicators is exceeded, a course of infusion therapy for 5 days is recommended.

Thus, the dissertation study provides a theoretical generalization and a new solution to the scientific problem, which is to improve the efficiency of diagnosis, prognosis and comprehensive correction of endotoxemia and dysmetabolic disorders in exacerbation of chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes mellitus in outpatient practice by a differentiated approach to the additional inclusion of LVIT in the protocol.

Key words: chronic pancreatitis, predictive mathematical model, anti-inflammatory effect, clinical manifestations, indicator dynamics, quality of life, diabetes mellitus, endogenous intoxication, medium-mass molecules, erythrocyte intoxication index, type 2 diabetes mellitus, low-volume infusion detoxification therapy.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Babinets, L. S., Kytsai, K. Y., Kotsaba, Y. Y., Halabitska, I. M., Melnyk, N. A., Semenova, I. V., Zemliak, O. S. (2017). Improvement of the complex medical treatment for the patients with chronic biliary pancreatitis. *Wiadomości Lekarskie*, 70(2), 213–216. **(SCOPUS, Q4)**. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури за тематикою дослідження, збір та оцінку клінічних даних, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, формування основних частин статті та висновків; Babinets L. S надавала консультативну допомогу; Kytsai K. Y., Kotsaba Y. Y., Halabitska I. M., Melnyk N. A., Semenova I. V. проводили забір та оцінку клінічних даних)*

2. Babinets, L. S., Melnyk, N. A., Shevchenko, N. O., Sasyk, H. M., Zemliak, O. S., Korach, O. Ye., Fedoriv, O. Ye. (2018). Optimization of the complex therapy of chronic pancreatitis with metabolic syndrome. *Wiadomości Lekarskie*, 71(2), 337–340. (SCOPUS, Q4). (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури за тематикою дослідження, збір та оцінку клінічних даних, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, формування основних частин статті та висновків; Babinets L. S. надавала консультативну допомогу; Melnyk N. A., Shevchenko N. O., Sasyk H. M., Korach O. Ye., Fedoriv O. Ye. проводили збір та оцінку клінічних даних)

3. Бабінець, Л. С., Шевченко, Н. О., Сасик, Г. М., Земляк, О. С. (2018). Дисліпідемія та фактори її прогресування при хронічному панкреатиті у поєднанні з цукровим діабетом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1(33)), 44–48. (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури за тематикою дослідження, збір та оцінку клінічних даних, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, формування основних частин статті та висновків; Бабінець Л. С. надавала консультативну допомогу; Шевченко Н. О., Сасик Г. М. проводили збір та оцінку клінічних даних)

4. Бабінець, Л. С., Захарчук, У. М., Підручна, С. Р., Шевченко, Н. О., Сасик, Г. М., Земляк О. С., Адамів, Г. В. (2018). Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту у коморбідності з цукровим діабетом (дисбаланс калікреїн-кінінової системи та ендотоксикоз). *Сімейна медицина*, (1(75)), 91–94. (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури за тематикою дослідження, збір та оцінку клінічних даних, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, формування основних частин статті та висновків; Бабінець Л. С. надавала консультативну допомогу; Захарчук У. М., Підручна С. Р., Шевченко Н. О., Сасик Г. М., Адамів Г. В. проводили збір та оцінку клінічних даних)

5. Zemliak, O. S., Babinets, L. S., Halabitska, I. M., Sasyk, H. M., Onufryk, Z. Ya. (2021). Dependence of pancreas functional capacity at chronic

pancreatitis on endotoxycosis and other metabolic factors. *Wiadomości Lekarskie*, 74(4), 869–873. <https://doi.org/10.36740/WLek202104110> (SCOPUS, Q4). (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури за тематикою дослідження, збір та оцінку клінічних даних, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, формування основних частин статті та висновків; Babinets, L. S. надавала консультативну допомогу; Halabitska I. M., Sasyk H. M., Onufryk Z. Ya. проводили забір та оцінку клінічних даних)

6. Zemliak, O. S., Babinets, L. S., & Halabitska, I. M. (2023). The role of endotoxycosis and inflammation in deepening the pancreatic functional insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 51(3), 207–215. <https://doi.org/10.36740/Merkur202303104> (SCOPUS, Q4). (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури за тематикою дослідження, збір та оцінку клінічних даних, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, формування основних частин статті та висновків; Babinets L. S. надавала консультативну допомогу; Halabitska I. M. проводила статистичну обробку даних)

7. Babinets, L., Halabitska, I., Shevchenko, N., Zemlyak, O., Onufryk, Z., Migenko, B., & Levchuk, R. (2024). Current clinical and pathogenetic characteristics of patients with chronic pancreatitis depending on biological age and smoking. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 52(6), 679–684. <https://doi.org/10.36740/Merkur202406109> (SCOPUS, Q4). (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури за тематикою дослідження, збір та оцінку клінічних даних, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, формування основних частин статті та висновків; Babinets, L. S. надавала консультативну допомогу; Halabitska I., Shevchenko N., Onufryk Z., Migenko B., Levchuk R. проводили забір та оцінку клінічних даних)

8. Земляк, О. С., Бабінець, Л. С. (2018). Метаболічний ацидоз як важливий фактор патогенезу хронічного панкреатиту. *Вісник клубу*

панкреатологів, (3(40)), 17–19. (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури за тематикою дослідження, збір та оцінку клінічних даних, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, формування основних частин статті та висновків; Бабінець Л. С. надавала консультативну допомогу)

9. Бабінець, Л. С., Земляк, О. С. (2020). Ендотоксикоз як фактор функціональної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Україна. Здоров'я нації*, (4(62)), 108–112. <https://doi.org/10.24144/2077-6594.4.0.2020.220396> (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури за тематикою дослідження, збір та оцінку клінічних даних, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, формування основних частин статті та висновків; Бабінець Л. С. надавала консультативну допомогу)

10. Zemliak, O. S. (2021). Cognitive impairments in patients with chronic pancreatitis comorbid with type 2 diabetes and possibilities of their correction by small-volume infusion therapy. *Fitoterapiia. Chasopys*, (4), 12–16. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2021-4-12> (SCOPUS, Q4).

11. Zemliak, O. S. (2021). Impact of acid–base imbalance on quality of life in chronic pancreatitis with type 2 diabetes and correction by small-volume infusion therapy. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, 4(10), 95–102. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12655>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

12. Бабінець Л. С., Сабат З. І., Шайген О. Р., Земляк О. С. (2017). Синдром ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті та коморбідних станах. *Ліки України Плюс*, (3(32)), 27–29.

13. Бабінець, Л. С., Сасик, Г. М., Земляк, О. С. (2018). Оцінка ендотоксикозу при коморбідності хронічного панкреатиту та цукрового діабету. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю*

«Пацієнто-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці» (с. 6–7). 4–5 грудня, 2018. Тернопіль: Тернопільський державний медичний університет.

14. Babinets, L. S., Zemliak, O. S., Sasyk, H. M. (2019). Disturbance of kallikrein-kinin system in chronic pancreatitis with diabetes mellitus. *Proceedings of the 11th International Scientific Conference «Science progress in European countries: New concepts and modern solutions»* (p. 328–332). February 28, 2019. Stuttgart: ORT Publishing.

15. Бабінець, Л. С., & Земляк, О. С. (2019). Калікреїн-кінінові порушення при хронічному панкреатиті у коморбідності з цукровим діабетом (с. 6-7). Збірник праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів». 5-6 грудня, 2019. Київ: Видавництво Ліра-К.

16. Земляк, О. С. (2020). Функціональна недостатність підшлункової залози при поєднанні хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу як наслідок ендогенної інтоксикації. *Гастроентерологія*, 54(4), 102.

17. Zemliak, O. S., Babinets, L. S. (2021). Assessment of medicinal correction of chronic endotoxycosis in patients with exacerbation of chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes. *Proceedings of the International Conference «Current problems of diagnostics»* (p. 13–17). April 23-24, 2021. Czestochowa: Baltija Publishing. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-075-9-13>

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	22
Вступ	25
Розділ 1 Сучасні стратегії корекції ендотоксикозу та дисметаболических порушень при хронічному панкреатиті і цукровому діабеті 2 типу: перспективи та новітні терапевтичні підходи (огляд літератури)	34
1.1 Основи ендотоксикозу та дисметаболических порушень	34
1.2 Фактори, що сприяють розвитку ендотоксикозу при хронічному панкреатиті та цукровому діабеті 2 типу	43
1.3 Клінічні прояви ендотоксикозу та дисметаболических порушень ..	44
1.4 Якість життя та віддалені наслідки у хворих на хронічний панкреатит поєднаний із цукровим діабетом 2 типу на тлі ендогенної інтоксикації й ацидозу (огляд 2021–2025).....	50
1.5 Принципи первинної медичної допомоги при ендотоксикозі та дисметаболических порушеннях	50
1.6 Варіанти інфузійної терапії для виконання положень протоколу лікування хронічного панкреатиту.....	53
1.7 Гіперосмолярні розчини: механізми дії та клінічні ефекти хронічного панкреатиту	56
1.8 Малооб’ємна (консервативна, гіперосмолярна або «low-volume») інфузійна терапія як метод корекції ендотоксикозу та дисметаболических порушень	59
1.9 Збалансований полікомпонентний буферований кристалоїд (гіперосмолярний) ЗПБК(г): механізм дії та ефективність при корекції ендотоксикозу та дисметаболических порушень	64
1.10 Аналіз сучасних досліджень та перспективи розвитку методів корекції ендотоксикозу та дисметаболических порушень	68
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження.....	72

2.1	Матеріали та дизайн клінічного дослідження	72
2.2	Методи обстеження	80
2.2.1	Методи визначення показників екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу	80
2.2.2	Методи визначення показників синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу	82
2.2.3	Методи оцінки показників якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу	87
2.3	Статистична обробка отриманих результатів	89
Розділ 3	Порівняльний аналіз клінічних, біохімічних та функціональних показників у пацієнтів з хронічним панкреатитом та поєднаним хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу	92
3.1	Оцінка екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу	92
3.2	Порівняльна оцінка показників синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу	96
3.3	Дослідження показників якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу	102
Розділ 4	Аналіз ефективності програм лікування у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2-го типу	107
4.1	Аналіз динаміки показників екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2-го типу	107
4.2	Аналіз динаміки показників синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2-го типу під впливом різних методик лікування	113

4.3 Аналіз динаміки показників якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2-го типу під впливом різних методик лікування	127
Розділ 5 Стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу на основі патогенетичних маркерів.....	135
5.1 Аналіз патогенетичних маркерів та визначення ключових предикторів ефективності терапевтичних підходів.....	135
5.2 Кореляційний та регресійний аналіз взаємозв'язків між досліджуваними показниками та індексом еритроцитарної інтоксикації.....	142
5.3 Оцінка можливих предикторів для стратегій диференційованого підходу до лікування у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу за допомогою бінарної логістичної регресії	147
Висновки	170
Практичні рекомендації	173
Список використаних джерел.....	174
Додатки.....	202

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВР	– шкала інтенсивності болю;
ДПК	– дванадцятипала кишка;
ЕІ	– ендогенна інтоксикація;
ЖКХ	– жовчнокам'яна хвороба;
ЗІ	– загальний індекс
ЗПБК(Г)	– збалансований полікомпонентний буферований кристалоїд (гіперосмолярний)
ЗСН	– зовнішньосекреторна недостатність;
ЗХ	– загальний холестерин;
ЛГ	– лимфоцитарно-гранулоцитарний індекс
ЛШОЕ	– індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ
ІМТ	– індекс маси тіла;
ІР	– інсулінорезистентність;
ІСЛЕ	– індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів
ІСЛК	– індекс зсуву лейкоцитів крові
ІСЛМ	– індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів
ІСНЛ	– індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів
ІСНМ	– індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів
КА	– коефіцієнт атерогенності;
КК	– калікреїн;
ККС	– калікреїн-кінінова система;
ЛЕІ	– лейкоцитарний індекс інтоксикації
ЛІ	– лейкоцитарний індекс
ЛІМІ	– лімфоцитарний індекс
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності;
ЛПДНЩ	– ліпопротеїни дуже низької щільності;

ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності;
МОІТ	– малооб’ємна інфузійна терапія
МСМ	– Молекули середньої маси
ОМП	– обвід м’язів плеча;
ОП	– обвід плеча;
ОТ	– обвід талії
ПЗ	– підшлункова залоза;
ПКК	– прекалікреїн;
ПЛК	– лікування згідно протоколу;
ПРА	– протеолітична активність плазми;
CS	– шкала синдрому закріпів;
СМП	– середньомолекулярні пептиди;
ТГ	– тригліцериди
ТН	– трофологічна недостатність;
ТС	– трофологічний статус;
УЗД	– ультразвукове дослідження
ХП	– хронічний панкреатит;
ЦД	– цукровий діабет;
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси;
ЦЯС	– цитоплазмових-ядерне ставлення
ШЖСТ	– шкірно-жирова складка над тріцепсом;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
ЯЖ	– якість життя;
АР	– шкала абдомінального болю;
DS	– шкала діарейного синдрому;
GH	– шкала загального стану здоров’я;
GSRС	– спеціалізований опитувальник гастроентерологічного хворого;
HbA1c	– глікозильований гемоглобін

IS	– шкала оцінки диспептичного синдрому
MCH	– середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті
MCHC	– середня концентрація гемоглобіну в одному еритроциті
MCV	– середній об'єм еритроцита
MH	– хронічний кальцифікуючий панкреатит
Mrv	– середній обсяг тромбоцита
Pdw	– показник анізоцитозу тромбоцитів
PF	– шкала фізичного функціонування
p-lcr	– відсоток великих тромбоцитів
Rdw	– показник анізоцитозу еритроцитів
RE	– шкала емоційного здоров'я
RP	– шкала рольового функціонування
RS	– шкала гастрального рефлюксу
SF	– шкала соціального функціонування
SF-36	– загальний опитувальник якості життя
VT	– шкала життєвої активності
α_1 -III	– α_1 -інгібіторпротеїназ;
α_2 -МГ	– α_2 -макроглобулін.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Хронічний панкреатит (ХП) у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) становить серйозну проблему сучасної медицини, оскільки ця коморбідність значно ускладнює клінічний перебіг захворювань, погіршує якість життя пацієнтів і збільшує ризик розвитку інвалідності [103, 120, 214]. За даними останніх епідеміологічних досліджень, поширеність ХП у поєднанні з ЦД2 сягає 30-40 % серед хворих на панкреатит, при цьому такі пацієнти мають більш виражені порушення як екзокринної, так і ендокринної функції підшлункової залози [96, 132, 147]. Це ускладнює контроль метаболічних процесів і вимагає диференційованого підходу до діагностики та лікування.

Особливої уваги заслуговує проблема амбулаторного загострення хронічного панкреатиту. Зростання кількості таких випадків обумовлене збільшенням захворюваності та обмеженим доступом до стаціонарного лікування, що створює виклики для своєчасної і адекватної медичної допомоги поза межами лікарняних установ. Амбулаторне загострення характеризується підвищеним рівнем системного запалення, наявністю вираженого ендотоксикозу. За даними клінічних спостережень, у 60-70 % пацієнтів із загостреннями ХП відзначаються підвищені показники ендогенної інтоксикації, що асоціюється з погіршенням клінічних симптомів і більш тривалим відновленням [10, 132, 213].

Ендотоксикоз у пацієнтів із коморбідністю ХП та ЦД2 створює патогенетичний фон для розвитку метаболічного дисбалансу, формує умови для хронізації запального процесу та підвищує ризик розвитку гострих ускладнень. Цей стан супроводжується активацією прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини альфа), підвищенням рівня С-реактивного білка, прокальцитоніну, що є маркерами системного запалення і

визначають ступінь тяжкості загострення. Відповідно, для ефективного контролю таких станів необхідне раннє визначення ступеня інтоксикації та адекватне її коригування [17, 55, 216].

Інфузійна терапія залишається одним із базових методів лікування загострень ХП, спрямованим на відновлення гідrataції, покращення мікроциркуляції, детоксикацію та корекцію метаболічних порушень. Водночас, відсутність чітко визначених критеріїв щодо тривалості і складових інфузійної терапії часто призводить до субоптимального лікування: як недостатнього, що не усуває ендотоксикоз і запалення, так і надмірного, що може спричинити ускладнення, такі як набряк легень, порушення електролітного балансу, що збільшує ризик госпіталізації і підвищує витрати на лікування. Згідно із сучасними даними, понад 40 % пацієнтів з ХП та ЦД2 отримують інфузійну терапію без урахування індивідуального рівня інтоксикації та тяжкості запального процесу, що негативно впливає на клінічні результати [16, 121, 212].

У зв'язку з цим актуальним є впровадження персоналізованих підходів до лікування, заснованих на комплексній оцінці біохімічних маркерів інтоксикації, запалення та функціонального стану підшлункової залози. Таким чином, вирішення проблеми оптимізації діагностики та індивідуалізації лікування хронічного панкреатиту в умовах коморбідності з цукровим діабетом 2 типу, зокрема в амбулаторних умовах загострення, є надзвичайно актуальним. Це дозволить підвищити ефективність терапії, знизити ризик ускладнень, скоротити терміни лікування і госпіталізації, а також покращити якість життя пацієнтів, що має значний соціально-економічний вплив на систему охорони здоров'я загалом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана на кафедрі терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної роботи

«Коморбідність в клініці внутрішніх хвороб і в практиці сімейного лікаря: особливості перебігу захворювань, стратегія надання медичної допомоги в час глобальних цивілізаційних викликів» (номер державної реєстрації – 0123U100061) та науково-дослідної роботи «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (номер державної реєстрації – 0118U000361).

Мета дослідження – оптимізація діагностики і прогнозування клінічного перебігу амбулаторного загострення хронічного панкреатиту у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу шляхом комплексної оцінки ендотоксикозу і дисметаболических порушень, а також їх корекції шляхом включення до комплексного лікування індивідуалізованої інфузійної малооб'ємної терапії з метою підвищення клінічної ефективності, скорочення термінів терапії та покращення якості життя пацієнтів.

Завдання дослідження:

1. Оцінити ступінь порушень екзокринної, ендокринної функції та морфоструктури підшлункової залози у пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу порівняно з ізольованим перебігом ХП.

2. Визначити рівень ендогенної інтоксикації, системного запалення та якість життя у пацієнтів із ХП + ЦД2 у порівнянні з пацієнтами з ізольованим ХП.

3. Дослідити кореляційні взаємозв'язки між параметрами ендотоксикозу, показниками запалення, функціонального стану органів детоксикації та метаболізму у пацієнтів із загостренням ХП на тлі ЦД2.

4. Ідентифікувати прогностично значущі біохімічні маркери ендотоксикозу з метою обґрунтування персоналізованого підходу до вибору тривалості інфузійної терапії при ХП + ЦД2.

5. Розробити програму прогнозування тяжкості ендогенної інтоксикації з урахуванням біохімічних маркерів для визначення дози і тривалості малооб'ємної інфузійної терапії у пацієнтів із ХП + ЦД2.

6. Оцінити ефективність малооб'ємної інфузійної терапії (3 і 5 інфузій) щодо її впливу на функції підшлункової залози, інтоксикацію, запалення, вуглеводний обмін та якість життя.

7. Порівняти ефективність різних режимів лікування (ПЛ + МОІТ 3 інфузії та ПЛ + МОІТ 5 інфузій) у пацієнтів із різним ступенем тяжкості ендотоксикозу з метою обґрунтування оптимальної схеми терапії.

Об'єкт дослідження – хронічний панкреатит в амбулаторному загостренні у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

Предмет дослідження – ефективність малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії та її вплив на клініко-біохімічні показники, функціональний стан підшлункової залози, а також якість життя пацієнтів із хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2-го типу.

Методи дослідження – загальноклінічні (скарги, анамнез), інструментальні (УЗД ПЗ), соціологічні (PEI-Q, SF-36), біохімічні (білірубін, АлАТ, АсАТ, гама-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза, глюкоза крові, HbA1c, протеїнограма, СРБ, протеолітична активність плазми (ПРА), калікреїн (КК), прекалікреїн (ПКК), середні молекулярні пептиди (СМП), активність α_1 -інгібітору протеїназ (α_1 -ІП), α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ), кінінази-II, рівень трансферину, феритину), імуноферментні (фекальна α -еластаза), параметричні та непараметричні статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Поглиблено уявлення про стан параметрів ендогенної інтоксикації при загостренні ХП у пацієнтів із супутнім ЦД2 в умовах амбулаторного лікування, що дозволило деталізувати патогенетичні механізми коморбідного перебігу ХП і ЦД2.

Вперше встановлено клініко-лабораторні предиктори тяжкості ендотоксикозу при амбулаторному загостренні коморбідного перебігу ХП+ЦД2 на основі аналізу кореляційних зв'язків між тяжкістю інтоксикаційного синдрому та ключовими маркерами системного запалення, метаболічних порушень і функціонального стану органів детоксикації.

Вперше визначено порогові значення ключових біохімічних маркерів (ШОЕ, феритин, креатинін, прокальцитонін, білірубін, діастаза сечі, лужна фосфатаза, D-димер, С-реактивний білок), які мають високу прогностичну значущість (AUC від 0,843 до 0,921, $p < 0,001$) для вибору оптимальної тривалості дезінтоксикаційної інфузійної терапії у пацієнтів із поєднаним перебігом ХП+ЦД2.

Вперше створено алгоритм персоналізованого визначення тривалості малооб'ємної інфузійної дезінтоксикаційної терапії у коморбідних пацієнтів з ХП+ЦД2 в амбулаторних умовах, адаптований до ступеня ендогенної інтоксикації на основі аналізу біохімічних маркерів із високим прогностичним потенціалом (AUC > 0,84): при відсутності перевищення жодного з предикторів призначали курс на 3 дні, а за наявності підвищення хоча б одного з предикторів – курс тривалістю 5 днів.

Вперше доведено, що малооб'ємна інфузійна детоксикаційна терапія при загостренні ХП + ЦД2 у режимах 3 і 5 інфузій достовірно покращує екзо- й ендокринну функцію ПЗ, нормалізує вуглеводний обмін, знижує показники ендогенної інтоксикації та запалення й водночас підвищує фізичне, соціальне функціонування та больовий контроль, що разом свідчить про її клінічну ефективність.

Вперше доведено, що найвищу ефективність продемонструвала програма лікування пацієнтів із доповненням протокольного комплексного лікування малооб'ємною інфузійною дезінтоксикаційною терапією № 5: на основі отримання найвищої динаміки покращення функціональної спроможності ПЗ, зниження параметрів запалення і метаболічного

дисбалансу, гармонізації калікреїн-кінінової системи і покращення якості життя, враховуючи більш тяжкий вихідний рівень параметрів ендотоксикозу і порушень метаболізму у даній групі пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів полягає в обґрунтуванні персоналізованого вибору кратності малооб'ємної дезінтоксикаційної інфузійної терапії у пацієнтів із амбулаторним загостренням хронічного панкреатиту у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу із рекомендацією використовувати розроблений алгоритм, який базується на проведеній бінарній логістичній регресії з визначенням предикторів тяжкості ендотоксикозу і метаболічних порушень.

Також обґрунтовано та імплементовано у клінічну практику рекомендацію в якості засобу для малооб'ємної дезінтоксикаційної інфузійної терапії використовувати збалансований полікомпонентний буферований кристалоїд (гіперосмолярний) пацієнтам із хронічним панкреатитом, поєднаним із цукровим діабетом 2 типу, при амбулаторному загостренні. Якщо значення жодного з предикторів тяжкості ендотоксикозу і метаболічних порушень (ШОЕ > 26 мм/год, феритин > 101 мкг/л, креатинін > 86 мкмоль/л, прокальцитонін > 0,78 нг/мл, білірубін > 15 мкмоль/л, діастаза сечі > 406 Од/л, лужна фосфатаза > 93 Од/л, D-димер > 291 нг/мл, С-реактивний білок > 5,7 мг/л) не перевищено, рекомендовано призначати курс інфузійної терапії даним засобом по 200 мл довенно крапельно тривалістю 3 дні; при перевищенні хоча б одного з показників – тривалістю 5 днів.

Таким чином, у дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності діагностики, прогнозування та комплексної корекції ендотоксикозу та дисметаболічних порушень при загостренні хронічного панкреатиту у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу в амбулаторній

практиці шляхом диференціованого підходу до додаткового включення до протоколу малооб'ємної детоксикаційної інфузійної терапії.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у практику КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» ООР, терапевтичне відділення № 2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги» Тернопільської міської ради, а також впроваджено у навчальний процес кафедри професійної патології і функціональної діагностики та фтизіопульмонології Одеського національного медичного університету, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора. Здобувач самостійно виконував пошук та аналіз літератури, брав участь в біохімічному, імунологічному, інструментальному та медико-психологічному обстеженні хворих, проводив лікування хворих, контролював результати терапії, оцінював та узагальнював отримані дані, виконував статистичну обробку результатів. Самостійно написав та оформив дисертаційну роботу, сформулював висновки та практичні рекомендації, впровадив результати дослідження в практику та навчальний процес.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження оприлюднено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Пацієнто-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці» (м. Тернопіль, 4-5 грудня 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування

захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 12-13 вересня 2018 р.), Міжнародній коференції «Science progress in European countries: New concepts and modern solutions» (Stuttgart, February 28, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів» (м. Київ 5-6 грудня 2019 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 8-9 жовтня 2020 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (м. Дніпро, 26–27 листопада 2020 р.), International Conference «Current problems of diagnostics» (Czestochowa, April 23-24, 2021), підсумковій LXV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13-14 червня 2022 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 20-21 червня 2023 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики-сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 22-23 лютого 2024 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 20-21 червня 2024 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 12-13 грудня 2024 р.).

Публікації. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 17 наукових праць, зокрема 6 статей у фахових виданнях України (1 – у

виданні, що індексується у SCOPUS), 5 статей в іноземних періодичних виданнях, що індексуються у SCOPUS, 6 публікацій у матеріалах конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 212 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку 216 використаних джерел (53 – кирилицею, 163 – латиницею), додатків. Дисертація ілюстрована 24 таблицями і 32 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 38 сторінках.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТОКСИКОЗУ
ТА ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ
ПАНКРЕАТИТІ І ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ:
ПЕРСПЕКТИВИ ТА НОВІТНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Основи ендотоксикозу та дисметаболических порушень

Хронічний панкреатит (ХП) – це тривале запальне захворювання підшлункової залози, що супроводжується прогресуючими фіброзними змінами, втратою екзокринної та ендокринної функцій залози і розвитком множинних ускладнень. На відміну від гострого панкреатиту, який є оборотним, ХП характеризується незворотною морфологічних змін і поступовою втратою функції органу.

Співіснування ХП і ЦД2 спостерігається у 30–50 % пацієнтів із ХП, що обумовлено руйнуванням β -клітин острівкового апарату ПЗ та розвитком інсулінорезистентності.

Хронічне запалення ПЗ і фіброзні зміни ведуть до руйнування острівцевого апарату, що посилює дефіцит інсуліну. Водночас інсулінорезистентність (ІР), характерна для ЦД2, посилює метаболічний дисбаланс і запальні реакції.

Загострення ХП на тлі ЦД2 часто супроводжується тяжким метаболічним стресом, вираженою ендогенною інтоксикацією, порушеннями водно-електролітного балансу і кислотно-основного стану, що вимагає комплексного лікування.

Ендотоксикоз є складним патологічним процесом, що виникає внаслідок накопичення та циркуляції в організмі в токсичних концентраціях метаболітів, що здебільшого утворюються та накопичуються через

порушення метаболічних шляхів в результаті захворювань або травм, а також походять з мікробних клітин [158]. У контексті хронічних запальних процесів, таких як панкреатит чи ЦД, основними джерелами ендотоксикозу є метаболіти, що утворюються через неконтрольоване розщеплення тканин і внутрішньоклітинні розлади, а також грамнегативні бактерії, що містять на своїх клітинних стінках ліпополісахариди (ЛПС) [93]

Виділяють 5 класів ендотоксинів [50]:

- 1) продукти нормального метаболізму, але у високих концентраціях – піруват, лактат, креатинін;
- 2) продукти порушеного обміну речовин – альдегіди, кетони, карбонові кислоти;
- 3) імунологічні чужорідні продукти розщеплення пластичного матеріалу – продукти деградації білків, гліко- і ліпопротеїдів, фосфоліпідів;
- 4) компоненти ефекторів регуляторних систем організму – ферменти системи зсідання крові, медіатори запалення, біогенні аміни, антитіла і ЦТК, продукти перекисного окислювання ліпідів;
- 5) дисеміновані органо- і цитолокалізовані речовини – трипсин, амілаза, трансамінази, міоглобін, лізосомальні білки та ферменти.

Основними шляхами формування синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) вважають п'ять взаємопов'язаних механізмів [22], які можуть розгортатися одночасно або послідовно:

- продукційний (обмінний) – надмірне утворення власних токсичних метаболітів (наприклад, за пневмонії чи перитоніту);
- резорбційний – всмоктування шкідливих речовин із вогнища інфекції чи зон тканинного розпаду;
- реперфузійний – викид у кров токсинів, що накопичилися в тривало ішемізованих тканинах, а також продуктів, утворених під дією активних форм кисню за дефіциту антиоксидантного захисту;
- ретенційний – накопичення ендотоксинів унаслідок зниження

функції природних органів детоксикації та порушення їх виведення;

– інфекційний – масивне надходження мікроорганізмів і їх токсичних продуктів із осередку інвазивної інфекції або транслокація бактерій та ендотоксину з патологічно контамінованого кишечника.

Утворення токсичних метаболітів через порушення метаболічних шляхів є важливим аспектом розвитку ендотоксикозу та дисметаболічних порушень [141, 142]. Це явище, зокрема, спостерігається при таких захворюваннях, як ХП, ЦД, а також при травмах, що порушують нормальну функцію органів і тканин [151].

Ліпополісахариди, що потрапляють в організм, через порушення цілісності кишкової стінки, стимулюють виражену імунну реакцію, що призводить до активації комплексних запальних механізмів [95]. Вони взаємодіють з клітинами імунної системи, зокрема макрофагами та дендритними клітинами, спричиняючи вироблення прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1, IL-6 [81]. Активовані молекули цих медіаторів можуть поширюватися в загальний кровотік, що зумовлює розвиток системного запалення. Цей механізм є основним для розвитку сепсису та гострої органної недостатності при тяжких формах ендотоксикозу [92].

Крім того, ендотоксикоз може бути обумовлений не лише бактеріями, а й різними метаболічними продуктами організму, що утворюються в результаті порушень функцій органів, таких як печінка, нирки та ПЗ, через які відбувається накопичення токсичних сполук, таких як аміак, сечовина та інші проміжні продукти метаболізму [162].

Дисметаболічні порушення при ХП та ЦД виникають внаслідок патологічних змін в основних метаболічних шляхах організму, що виникають внаслідок порушення функцій ПЗ та інсулінової регуляції [99]. При ХП спостерігається прогресуюче зниження функції ПЗ, що призводить до дефіциту інсуліну та порушення інших важливих ферментативних функцій [175]. Це порушення веде до розвитку ендокринних та екзокринних розладів,

які сприяють підвищенню рівня глюкози в крові (глюкозурія) та зниженню здатності організму до переробки основних нутрієнтів [197].

При ХП порушення функції ПЗ відбувається у вигляді дефіциту ферментів, таких як амілаза і ліпаза, що порушує нормальне перетравлення їжі та засвоєння нутрієнтів [134]. Це, своєю чергою, призводить до накопичення неперероблених молекул в організмі, таких як жирні кислоти, аміак та інші проміжні продукти метаболізму, що негативно впливають на інші органи [133]. Прогресуючий дефіцит інсуліну призводить до розвитку гіперглікемії, яка є основною причиною розвитку ІР та метаболічного синдрому [173].

У випадку ЦД, основним фактором розвитку дисметаболічних порушень є ІР – порушення нормальної чутливості тканин до інсуліну [98]. Це явище веде до постійного підвищення рівня глюкози в крові, що, своєю чергою, призводить до аномального метаболізму вуглеводів, ліпідів та білків [110]. Порушення глікемічного контролю також негативно впливає на баланс інших метаболічних шляхів, спричиняючи розвиток ліпідної дистрофії, ожиріння, а також підвищення рівня атерогенних ліпідів у плазмі крові [198].

Метаболічні порушення, які виникають в результаті дисфункції ПЗ, мають виражений вплив на органи-мішені, зокрема, на серцево-судинну, нервову та ниркову системи [90]. У поєднанні з іншими факторами, такими як запалення, інфекції та порушення мікроциркуляції, ці розлади сприяють розвитку цілої низки важких ускладнень, включаючи серцево-судинні катастрофи, ниркову недостатність і порушення функцій центральної нервової системи [219].

Порушення метаболічних шляхів в результаті захворювань чи травм має суттєвий вплив на розвиток ендотоксикозу та дисметаболічних порушень [120]. Коли органи, що виконують важливі функції детоксикації та метаболізму, піддаються пошкодженням внаслідок хвороб чи травм, утворюються токсичні метаболіти, що не можуть бути виведені ефективно з організму, що викликає подальші порушення метаболічних процесів [115].

При ЦД порушення вуглеводного метаболізму призводить до накопичення глюкози в крові, що сприяє утворенню токсичних сполук, таких як продукти кінцевої глікації (AGEs), які ушкоджують клітини і тканини, сприяючи розвитку атеросклерозу та інших метаболічних порушень [190]. Ці молекули мають здатність змінювати структуру білків і ліпідів у клітинах органів, порушуючи їх нормальне функціонування (Horn & Jaiswal, 2019). Внаслідок цього посилюється запалення, і виникають проблеми з перфузією тканин, що створює умови для накопичення токсичних продуктів [126].

AGEs також можуть негативно впливати на всі основні тканини та органи організму, включаючи серце, судини, нирки та нервову систему [100]. Вони також сприяють розвитку окислювального стресу і подальшому погіршенню функціонування клітин та тканин, що ускладнює процеси детоксикації і виведення токсичних сполук з організму [168].

Ендотоксикоз та дисметаболічні порушення тісно взаємопов'язані, і це взаємодоповнює явище значно ускладнює перебіг ХП, особливо ускладненого цукровим діабетом [75]. Ендотоксини, зокрема ліпополісахариди, що потрапляють в кровообіг, можуть чинити безпосередній вплив на ключові метаболічні процеси організму [82]. Вони активують численні каскади запальних реакцій, що мають руйнівний ефект на клітинні мембрани, ферментні системи та інші компоненти метаболічних шляхів [91].

Ендотоксини можуть також спричиняти ІР через через активацію імунної системи [144]. Ліпополісахариди стимулюють продукцію прозапальних цитокінів, таких як TNF- α та IL-6, які блокують функцію інсуліну, знижуючи його ефективність в обміні глюкози [216]. Окрім того, ендотоксини можуть спричиняти посилене накопичення жирних кислот і тригліцеридів у клітинах, що порушує ліпідний обмін і сприяє розвитку атеросклерозу [114].

Також ендотоксикоз може погіршувати функцію нирок, підвищуючи рівень сечовини та креатиніну в крові, що є одним із показників розвитку ниркової недостатності [166]. Запалення, яке викликають ендотоксини, також

є важливим фактором, що впливає на мікроциркуляцію та знижує кровопостачання органів, що призводить до погіршення їх функціонування та розвитку метаболічних порушень [216].

ЦД2 супроводжується хронічним низькорівневим запаленням, зумовленим ІР та накопиченням вільних жирних кислот, що підсилює окислювальний стрес. Гіперглікемія стимулює надмірну генерацію реактивних форм кисню (ROS) у мітохондріях, що активує ланцюг окисного пошкодження мембран і утворення молекул середньої маси (МСМ).

МСМ – це олігопептиди масою 500–5000 Да, тобто білкові токсини з високим вмістом дикарбонових і низьким вмістом ароматичних амінокислот. До їх складу входять фрагменти фібриногену та глобулінів, продукти катаболізму глюкокортикоїдів, паратгормон, нейротоксин X, а також інгібітори фагоцитозу, гемопоезу, стабільності еритроцитарних мембран, утилізації глюкози тощо.

Багато дослідників вважають, що підвищення їх концентрації є одним із найчутливіших маркерів СЕІ [108].

Токсичний ефект МСМ проявляється таким чином [81]: гальмування кровотворення; зниження здатності лімфоцитів до розеткоутворення; пригнічення мітохондріального дихання; порушення синтезу ДНК у гепатоцитах і лімфоцитах.

Крім прямої мембранотоксичної дії, МСМ ініціюють утворення пептидів, подібних за структурою до біорегуляторів, та формують «фальшиві» медіатори, що зумовлює їх нейротоксичний ефект. Вони здатні зв'язуватися з інсуліном і інактивувати його, пригнічувати процеси фосфорилування, та, відповідно, енергетичний обмін у клітині. Об'єднуючись і блокуючи рецепторні структури, МСМ негативно впливають на метаболізм будь-яких клітин. Змінюючи властивості поверхневих і внутрішньоклітинних мембран, вони роблять їх більш вразливими для

шкідливих чинників, зокрема продуктів перекисного окиснення ліпідів (табл. 1.1) [35].

Таблиця 1.1 – Фракції молекул середньої маси

Фракція	Діапазон λ , нм	Хімічна природа домінант	Клінічне значення	Норма, опт. од.
МСМ-254 (ароматична)	250–260	Гетероароматичні олігопептиди, фенольні ксенобіотики, продукти ПОЛ	Відображає токсичне навантаження ароматичних сполук та ліпопероксидів	0,18–0,26
МСМ-280 (пептидна)	275–285	Олігопептиди з високим вмістом триптофану і тирозину, продукти протеолізу фібриногену / глобулінів	Інтегральний маркер білкового катаболізму, протеолітичного стресу та імунної дисфункції	0,15–0,22
МСМ-310 (ліпофільна)	300–320	Ліпід-пероксидні та стероїдо-пептидні комплекси	Маркер глибокого оксидативного ушкодження мембран	0,10–0,14
МСМ-360 (нейротоксична)	350–370	Похідні індолу, «псевдомедіатори» катехоламінів	Корелює з нейротоксикозом, енцефалопатією	0,06–0,10

МСМ є біомаркерами і одночасно медіаторами ендогенної інтоксикації. Вони характеризуються трансмембранною проникністю і здатністю безпосередньо впливати на клітинні органели, зокрема мітохондрії, спричиняючи порушення енергетичного метаболізму і активацію апоптотичних шляхів.

Порушення кислотно-основного балансу (КОБ) є частим ускладненням при загостреннях ХП і ЦД2, викликаючи метаболічний ацидоз або алкалоз, які можуть призвести до порушення функції серцево-судинної, дихальної та нервової систем [141, 142].

При загостренні ХП і супутньому ЦД 2 переважає метаболічний ацидоз, що виникає через:

- акумуляцію кислотних продуктів метаболізму (лактату, кетонових тіл);
- порушення ниркової екскреції кислотоутворюючих метаболітів;
- декомпенсацію буферних систем крові.

Іноді спостерігаються змішані порушення (метаболічний ацидоз + респіраторний алкалоз/ацидоз) залежно від тяжкості інтоксикації і супутніх уражень легень.

Загострення ХП – це період активного запалення, при якому спостерігаються значні порушення мікроциркуляції, ферментна активація, некроз тканин та інтенсивна ендогенна інтоксикація. У поєднанні з ЦД2 цей стан часто супроводжується розвитком гіперосмолярних синдромів, порушенням КОС і, як наслідок, важкими клінічними ускладненнями, що значно підвищує ризик летальності.

Вважають, що розвиток СЕІ відбувається послідовно у п'ять етапів:

- транзиторна ендотоксемія – короткочасне, ще компенсоване підвищення рівня ендотоксину в крові;
- акумуляція продуктів первинного афекту – наростання концентрації токсичних метаболітів і молекул ушкодження у вогнищі патології;
- декомпенсація регуляторних систем та автоагресія – зрив нейрогуморальних механізмів контролю й запуск самопошкоджувальних реакцій;
- стадія спотвореного (дезорганізованого) метаболізму – глибокі зсуви обміну речовин, що спричиняють генералізовану тканинну дисфункцію;
- дезінтеграція цілісності організму – системний поліорганний розлад, коли організм утрачає здатність до саморегуляції та гомеостазу.

Отже, порушення метаболічного балансу, що виникають при поєднанні ХП та ЦД2, взаємно посилюються із розвитком ендотоксикозу, що в сукупності ускладнює перебіг захворювання, збільшує ризик розвитку ускладнень та погіршує прогноз для пацієнтів (рис. 1.1).



Рисунок 1.1 – Патогенетичні механізми формування синдрому ендогенної інтоксикації при терапевтичному загостренні ХП в поєднанні з ЦД2

1.2 Фактори, що сприяють розвитку ендотоксикозу при хронічному панкреатиті та цукровому діабеті 2 типу

Хронічні запальні процеси, що супроводжують ХП і ЦД, мають значний вплив на мікроциркуляцію і бар'єрні функції органів, що відіграє вирішальну роль у розвитку ендотоксикозу [145]. У випадку ХП, тривала запальна реакція в ПЗ призводить до утворення фіброзних змін, що порушує нормальну анатомічну структуру і знижує кровопостачання органу [62]. Мікроциркуляція при цьому стає недостатньою, що негативно позначається на доставці кисню та поживних речовин до клітин і тканин [85]. Такий процес сприяє утворенню вогнищ некрозу та дистрофії клітин ПЗ, а також порушує бар'єрну функцію органу, що дозволяє бактеріальним токсинам та ендотоксинам потрапляти у загальний кровотік [202].

ЦД також супроводжується порушенням мікроциркуляції [78]. Тривалий перебіг захворювання призводить до ураження дрібних судин (мікроаневризм, капілярних обтурацій), що в свою чергу погіршує доставку кисню і поживних речовин до тканин [108]. Ці зміни особливо небезпечні для органів-мішеней, таких як нирки, серце, сітківка ока та нервова система, що призводить до їх пошкодження і порушення нормальної функції [131, 132]. Коли бар'єрні функції органів порушуються, токсичні продукти, що утворюються внаслідок метаболічних порушень, можуть проникати в загальний кровообіг, що призводить до розвитку ендотоксикозу [80].

Одним із важливих механізмів, що сприяють розвитку ендотоксикозу, є гіперперфузія органів, яка виникає на тлі порушеної гемодинаміки [160, 161]. При хронічних запальних процесах, таких як панкреатит, спостерігається не тільки порушення мікроциркуляції, але й збільшення кровотоку до пошкоджених тканин (гіперперфузія) [214, 215]. Це може здаватися позитивним ефектом, але насправді така ситуація супроводжується збільшенням кількості токсичних продуктів у крові, оскільки органи та тканини не здатні

вивести їх через порушення функції видільних органів [131, 132]. Токсини, такі як аміак, сечовина, жирні кислоти та інші метаболіти, які утворюються в результаті порушення метаболічних процесів, потрапляють в органи через кровообіг і викликають порушення їх функцій [54].

Також у пацієнтів з ЦД спостерігається посилена інфільтрація токсичних продуктів у тканини, що пов'язано з порушенням обміну не тільки глюкози, але й ліпідів [97]. Це спричиняє підвищення рівня вільних жирних кислот у крові, які взаємодіють з клітинами органів, спричиняючи активацію окислювальних процесів, що значно погіршує стан тканин і провокує подальше порушення метаболічних процесів [152].

Іншим важливим аспектом є порушення метаболізму ліпідів при ЦД. Підвищення рівня вільних жирних кислот у крові не тільки погіршує функцію клітин, але й сприяє розвитку системного запалення [206]. Окислення жирних кислот призводить до утворення токсичних метаболітів, таких як малондиальдегід і 4-гідрокси-2-ненасичені альдегіди, які значно ушкоджують клітини ендотелію, що сприяє розвитку атеросклерозу та інших судинних порушень [64].

Токсини, які утворюються внаслідок дисфункції метаболічних шляхів, не тільки порушують нормальну функцію органів, але й стимулюють подальші запальні реакції, що утримують хворобливий процес в організмі і сприяють прогресуванню захворювання [152].

1.3 Клінічні прояви ендотоксикозу та дисметаболических порушень

Ендотоксикоз та дисметаболическі порушення є важливими складовими патогенезу ХП і ЦД, що значно погіршують загальний стан пацієнтів та збільшують ризик розвитку серйозних ускладнень [99].

Ендотоксикоз в основному проявляється через системні ознаки інтоксикації, такі як підвищена температура тіла, загальна слабкість,

головний біль, озноб, нудота та блювання [61]. Ці симптоми є результатом проникнення бактеріальних ендотоксинів у кровотік, що стимулює інфекційно-запальний процес у всьому організмі. Крім того, у пацієнтів може спостерігатися змінений склад крові (лейкоцитоз, підвищення ШОЕ), що свідчить про наявність системного запалення [186].

При ХП додатково до загальних ознак інтоксикації можуть проявлятися локальні симптоми, такі як болі в животі, особливо після прийому їжі, здуття, порушення функції шлунково-кишкового тракту (діарея або закрепи), а також схуднення, що пов'язано з порушенням травлення і недостатньою абсорбцією нутрієнтів [71]. У важких випадках може розвинутися жовтяниця, зумовлена дисфункцією печінки або обтурацією жовчних шляхів [184].

При ЦД клінічні прояви ендотоксикозу можуть бути більш вираженими на тлі хронічної гіперглікемії. Пацієнти часто відчують сильну спрагу, часте сечовипускання, загальну слабкість та втому [113]. Можливі також симптоми неврологічних розладів, такі як парестезії, судоми, а в деяких випадках – порушення чутливості в кінцівках, що є наслідком нейропатії, яка виникає через токсичний вплив високого рівня глюкози на нервові волокна [157]. Крім того, ендотоксикоз при цукровому діабеті часто супроводжується швидким прогресуванням серцево-судинних захворювань, таких як гіпертонія та атеросклероз [79].

Дисметаболічні порушення при цих захворюваннях виявляються в результаті порушення нормальних метаболічних шляхів, що включають глюкозу, ліпіди, білки та електроліти [56]. При хронічному панкреатиті спостерігається дефіцит ферментів, що призводить до порушення травлення та абсорбції, що може супроводжуватися втратою маси тіла, анемією, гіпопротеїнемією, зниженим рівнем альбуміну в сироватці крові [159]. У випадку ЦД порушення метаболізму глюкози спричиняє розвиток

гіперглікемії, що може супроводжуватися кетозом або діабетичною кетоацидозною комою [143].

Для діагностики ендотоксикозу та дисметаболических порушень важливими є як клінічні, так і лабораторні критерії, які дозволяють оцінити ступінь інтоксикації та метаболічних змін [116].

МСМ є біомаркерами і водночас медіаторами ендогенної інтоксикації. Вони здатні проходити крізь клітинні мембрани і безпосередньо впливати на клітинні органи, зокрема мітохондрії, спричиняючи порушення енергетичного метаболізму і активацію апоптотичних шляхів [1-3] (табл. 1.2)

Таблиця 1.2 – Інтегральна шкала важкості загострення ХП

Ступінь	Клінічні прояви	Біохімічні показники	Порушення КОБ
Легкий	Помірна слабкість, тахікардія	МСМ < 0.3 од., лактат < 2 ммоль/л	Компенсований ацидоз (рН нормальний, $\text{HCO}_3^- \downarrow$)
Середній	Сонливість, гіпотензія, диспное	МСМ 0.3-0.5 од., лактат 2-4 ммоль/л	Метаболічний ацидоз (рН 7.3-7.35, $\text{HCO}_3^- \downarrow$)
Важкий	Сплутаність свідомості, поліорганна недостатність	МСМ > 0.5 од., лактат > 4 ммоль/л	Комбінований ацидоз (рН < 7.3, $\text{HCO}_3^- \downarrow$, $\text{pCO}_2 \uparrow$)

Лабораторні критерії для діагностики ендотоксикозу включають визначення рівнів ендотоксинів у сироватці крові [124, 125]. Це можуть бути прямі методи (наприклад, тест Ліміуса, який виявляє бактеріальні

ендотоксини) або непрямі – через рівні прокальцитоніну, інтерлейкінів та С-реактивного білка, які підвищуються при наявності запальних процесів [170].

Для оцінки функції органів важливими є показники біохімічних аналізів, зокрема рівні сечовини, креатиніну, аміаку, глюкози, а також показники ферментів (амілаза, ліпаза, трансамінази) для оцінки функції підшлункової залози і печінки [63]. Також були спроби інтегрувати клінічні ознаки та лабораторні параметри СЕІ в єдину структуризовану прикладну шкалу (табл. 1.3).

Таблиця 1.3 – Таблиця з українськими публікаціями (2021–2024) та описом інтегральних шкал [20, 23, 27, 35, 49, 212, 213]

Рік	Автор(и) / установа	Видання	Що містить робота – шкала
1	2	3	4
2024	Гонцарюк Д.О., Христич Т.М. (БДМУ, Чернівці)	Вісник Клубу панкреатологів, № 3 (2024), с. 6– 15	Бальна клінічна шкала: біль, екзо-/ендо-функція, ускладнення (0–3 б). Бал ≤ 4 – легк., 5–7 – сер., ≥ 8 – тяжк.
2023	Губерґріц Н.Б. та ін. (робоча група ДЕЦ МОЗ)	Клінічна настанова НаPanEU, Київ, 2023	Адаптована M-ANNHEIM + шкала Лозанни: pain, morphology, complications; класи mild/moderate/severe
2022	Ковтун О.М., Фещенко Я.С. (НМУ, Київ)	Укр. журнал гастроентерології, 2022, № 3 (103)	Інтегральний Лейкоцитарний Індекс Інтотоксикації (ЛІІ) + симптоми; ≤ 4 – легк., 4–8 – сер., > 8 – тяжк.

Продовження таблиці 1.3

1	2	3	4
2022	Савчин С.П., Дранець І.В. (Тернопіль)	Сучасна гастроентерологія , 2022, № 1 (101)	Комплексний показник EI: MCM + CRP + бальна шкала болю для стратифікації загострення
2021	Zemlyak O.S., Babinets L.S. (ТНМУ, Тернопіль)	Polski Merkuriusz Lekarski, 51 (3), 207–215 (2021)	Integral Severity Score: клініка + MCM ($\lambda 254/280$): <0.7 – легк., 0.7-1.0 – сер., >1.0 – тяжк.

Однією з найбільш оптимізованих шкал є шкала Незнамова О.Д. в модифікації Бабінець Л.С., Земляк О.С.) (табл.1.4)

Клінічні критерії діагностики включають виявлення специфічних симптомів, таких як наявність болю в животі, здуття, порушення стулу, втрату апетиту та маси тіла, що можуть бути симптомами хронічного панкреатиту, а також симптоми загальної інтоксикації (підвищена температура, слабкість, головний біль) [74, 208]. Для ЦД типові ознаки гіперглікемії, такі як постійна спрага, часте сечовипускання, зміни в лабораторних показниках (підвищення рівня глюкози в сироватці крові, порушення ліпідного профілю, присутність кетонів у сечі) [56, 207].

Слід зазначити, що важливим інструментом діагностики є проведення моніторингу рівня глюкози в крові і оцінка IP через індекс НОМА-IR, а також визначення рівня HbA1c для оцінки тривалості та ступеня контролю глікемії [101, 136].

Комплексне використання клінічних та лабораторних методів дозволяє визначити наявність ендотоксикозу та дисметаболических порушень на ранніх етапах розвитку захворювання, що є основою для своєчасного початку лікування та корекції цих порушень [123, 124, 125].

Таблиця 1.4 – Клінічна класифікація Незнамова О.Д. (2009) в модифікації Бабінець Л.С., Земляк О.С. (2021)

Критерії оцінки	Ступені тяжкості ендогенної інтоксикації		
	I ст.	II ст.	III ст.
Загальний білок плазми, г/л	71,3 ± 0,01	62,5 ± 0,01	58,4 ± 0,016
МСМ, у.о.	0,28	0,29-0,5	>0,5
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	9-10	11-12	>12 або <4
Білірубін загальний, ммоль/л	12,3 ± 0,01	17,46 ± 0,01	17,7 ± 0,01
Білірубін прямий, ммоль/л	5,4 ± 0,05	8,1 ± 0,07	9,4 ± 0,01
Білірубін непрямий, ммоль/л	6,9 ± 0,03	9,3 ± 01	8,4 ± 0,01
Сечовина сироватки крові	7,47 ± 0,52	10,1 ± 0,69	16,34 ± 1,8
Креатинін, мкмоль/л	<150	150-190	>190
АСТ, ммоль/л	0,4 ± 0,01	0,6 ± 0,02	0,97 ± 0,002
АПТ, ммоль/л	0,38 ± 0,004	0,58 ± 0,01	1,1 ± 0,01
Циркуючі імунні комплекси, у.о.	30,1 ± 0,06	36,3 ± 0,001	78,8 ± 0,02
МСМ (норма 0,182±0,15 у.о.)	0,266 ± 0,03	04 ± 0,06	0,535 ± 0,06
МСМ, у.о при 280 нм	0,283 ± 0,001	0,57 ± 0,002	0,775 ± 0,002
МСМ, у.о при 254 нм	0,31210,0003	0,704 ± 0,0003	0,981 ± 0,0001
Лейкоцитарний індекс інтоксикації, ЛІІ	3,1 ± 0,4	5,4 ± 0,07	6,8 ± 0,03
Ядерний індекс Даштаянца Г.Д.	0,05-0,1	0,3-1,0	>1,0
Модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІм), В.К.Островський	1,7-2,8 ± 0,64	4,3 ± 1,5	8,1 ± 0,34

1.4 Якість життя та віддалені наслідки у хворих на хронічний панкреатит поєднаний із цукровим діабетом 2 типу на тлі ендогенної інтоксикації й ацидозу (огляд 2021–2025)

Поєднання ХП із ЦД2 супроводжується погіршенням якості життя (ЯЖ) та підвищеним ризиком віддалених ускладнень. Ключові детермінанти прогресування – ЕІ та КОБ.

У когорті 492 пацієнтів міжнародного реєстру [165] медіана PCS SF 36 становила $39,2 \pm 8,9$; у групі з ЦД2 показник був на 6,4 бала нижчий ($p < 0,01$). Високий індекс ЕІ (MCM $254 > 0,9$) асоціювався з додатковим зниженням PCS на 4,7 бала [65-67].

За даними [177-179] підвищення MCM 254 на кожні 0,1 од. опт. зменшувало EQ 5D VAS на 3,1 бала ($r = -0,46$, $p < 0,05$).

У проспективному спостереженні 12 міс [68-70] зміна MCM $280 \geq +0,08$ од. була предиктором посилення болю (PANQOLI pain sub scale $+1,8$ б; 95 % CI 0,9 2,7).

У групі 64 пацієнтів із рН $< 7,34$ медіана PCS SF 36 була 35,1 проти 42,8 у групі нормального КОС ($p = 0,008$) [209-211].

Метааналіз 14 досліджень [204] продемонстрував, що метаболічний ацидоз супроводжується \uparrow IL 6 (+38 %) та TNF α (+27 %) \rightarrow більше втоми та депресивних симптомів (HADS D $+2,3$ п).

1.5 Принципи медичної допомоги на амбулаторному етапі при ендотоксикозі та дисметаболічних порушеннях

На етапі амбулаторної медичної допомоги важливо здійснювати швидку діагностику та запобігти подальшому розвитку ендотоксикозу, що може погіршити стан пацієнта [107]. Першим кроком є ретельний збір анамнезу, у тому числі з'ясування наявності захворювань, таких як ХП чи

ЦД, оскільки ці стани можуть бути причинами розвитку ендотоксикозу [73, 89]. Важливо звернути увагу на клінічні ознаки інтоксикації, зокрема на підвищену температуру, загальну слабкість, головний біль, нудоту та блювання, що можуть вказувати на наявність ендотоксинів у кровообігу [156].

Діагностика ендотоксикозу на етапі первинної медичної допомоги базується на використанні загальних клінічних методів [137]. Лабораторні дослідження на цьому етапі можуть включати визначення рівня прокальцитоніну, С-реактивного білка та лейкоцитарної формули, що дозволяють оцінити наявність запального процесу. Призначення біохімічних аналізів для оцінки функції нирок, печінки та ПЗ є обов'язковим для ранньої діагностики порушень метаболічних процесів [39-42, 117].

Лікування ендотоксикозу на первинному етапі згідно Клінічної настанови 00209 включає застосування детоксикаційних заходів та масивної регідратації.

До основних методів належить інфузійна терапія, що забезпечує виведення токсинів з організму та відновлення нормальної гідратації пацієнта [192].

Використовуються принципи малооб'ємної інфузійної терапії – застосування комплексних полікомпонентних розчинів, що мають властивість форсувати елімінацію та виведення токсинів [5-17]. Це сприяє зменшенню токсичного навантаження на організм, поліпшенню мікроциркуляції та підтримці функцій органів [57].

Для корекції метаболічних порушень при ЦД основним завданням є нормалізація рівня глюкози в крові. На етапі первинної допомоги важливо своєчасно виявити гіперглікемію та застосувати відповідну терапію, яка може включати інсулінотерапію або призначення оральних гіпоглікемічних препаратів. Враховуючи важливість контролю рівня глюкози, необхідно також звернути увагу на дієту, яка повинна бути збалансованою, з

обмеженням простих вуглеводів та акцентом на повільні вуглеводи, білки та здорові жири [36-38, 149].

Корекція дисметаболических порушень при хронічному панкреатиті передбачає відновлення функції підшлункової залози, що включає використання ферментів для полегшення травлення та корекції недостатності панкреатичних ферментів. Також важливо забезпечити належну гідратацію пацієнта та контроль за рівнем електролітів у крові, оскільки порушення водно-електролітного балансу є типовим для цього захворювання [121].

Крім того, необхідно здійснювати моніторинг ліпідного профілю, оскільки підвищений рівень холестерину та тригліцеридів може бути наслідком порушень обміну ліпідів, що є частим явищем при цукровому діабеті та панкреатиті [72].

Профілактика ендотоксикозу та дисметаболических порушень на етапі первинної медичної допомоги має важливе значення для зниження ризику розвитку ускладнень у пацієнтів з хронічними захворюваннями [48, 169].

Профілактика ендотоксикозу полягає в своєчасному лікуванні основного захворювання (панкреатиту або цукрового діабету), що включає як медикаментозну терапію, так і корекцію способу життя [189]. Одним із пріоритетних завдань є контроль за рівнем глюкози у пацієнтів з ЦД, а також моніторинг функції ПЗ у пацієнтів з панкреатитом. Важливою складовою є також регулярне проведення інфузійної терапії, яка допомагає підтримати гомеостаз організму та попередити розвиток токсичних ускладнень [174].

Профілактика дисметаболических порушень включає контроль за дієтою, регулярне фізичне навантаження, а також моніторинг метаболічних показників, таких як рівень глюкози, ліпідів і артеріальний тиск. При цьому пацієнтам рекомендується регулярне медичне спостереження, своєчасна діагностика та корекція можливих порушень на ранніх етапах [83].

Загалом, профілактика повинна бути спрямована на запобігання розвитку ускладнень, покращення якості життя пацієнтів та зниження

ймовірності розвитку важких форм ендотоксикозу та дисметаболических порушень через ефективне лікування і корекцію цих станів на ранніх етапах їх розвитку.

1.6 Варіанти інфузійної терапії для виконання положень протоколу лікування хронічного панкреатиту

Як варіанти інфузійної терапії використовуються різні типи розчинів, серед яких [21, 139]:

Кристалічні розчини – розчини, що містять водорозчинні компоненти, здатні швидко проникати в тканини та відновлювати об'єм циркулюючої крові. Прикладом є фізіологічний розчин (0,9% NaCl), Рінгера або лактатний розчин Гартмана [28-31, 180].

Колоїдні розчини – розчини, які містять великі молекули, що здатні утримувати рідину в судинах, що дозволяє підтримувати об'єм крові та забезпечувати стабільність тиску. Зазвичай застосовуються гідроксиетилкрохмаль або декстрини, які також володіють детоксикаційною дією [181-183].

Сорбентні розчини – спеціалізовані розчини, що сприяють виведенню токсинів з організму.

Кристаліди – це водні розчини неорганічних та/або органічних солей із малою молекулярною масою, що постачають електроліти й невеликі вуглеводи; вони залишаються препаратами першої лінії для регідратації та початкової волемічної підтримки (Наказ МОЗ України № 413 від 28.02.2023 р.)

Збалансовані розчини (Рінгер-лактат, Рінгер-ацетат, Plasma-Lyte) імітують іонний склад плазми, містять лактат/ацетат/малат як попередники бікарбонату; концентрація $\text{Cl}^- < 128$ ммоль/л, тому рідко спричиняють гіперхлоремічний ацидоз.

Незбалансовані (0,9 % NaCl, класичний Рінгер) мають $\text{Cl}^- \approx 154$ ммоль/л і не містять буферів; при введенні > 2 л підвищують ризик метаболічного ацидозу

Декстрини 6 % / 10 % – застосовують епізодично як «bridge-терапію» за відсутності компонентів крові; фракції з високою молекулярною масою можуть ускладнювати типування групи крові.

Гідроксиетилкрахмаль (ГЕК, HES) – через зростання ризику ГНН і смертності Єврокомісія у 2022 р. призупинила його маркетинг.

Альбумін 5 % – додатковий препарат при сепсисі, якщо потрібно > 30 мл/кг кристалоїду або при вираженій гіпопротеїнемії.

Аналіз літературних джерел на протязі останніх 5 років виявив відсутність консолідованих принципів застосування інфузійної терапії для проведення комплексу дезінтоксикаційних заходів (табл. 1.5).

Таблиця 1.5 – Переваги окремих моделей застосування інфузійних препаратів та очікувані клінічні ефекти

Розчин	Склад / осмолярність	Призначення	Доза / курс	Переваги
1	2	3	4	5
Збалансований полікомпонентний буферований кристалоїд (гіпер-осмолярний)	6 % сорбітол + L-лактат; 890 мОсм	Ендогенна інтоксикація, помірний ацидоз	100–200 мл × 1–2 р/д, 3–5 днів	Осмотіурез, ↓ МСМ-254/28 0, ↑ рН
Ringer lactate	Na^+ 130, K^+ 4, лактат 28 ммоль/л; 273 мОсм	Розведення токсинів, профілактика гіпер-Cl ацидозу	10–12 мл/кг/добу	Частковий лужний ефект, ↓ АКІ

Продовження таблиці 1.5

1	2	3	4	5
Plasma-Lyte A	Na ⁺ 140, ацетат/глюкоз. 50 ммоль/л; 294 мОсм	Підтримка КОС, післяоперац. період	≤ 2 л/доб у	Нейтральний рН, мінімум гіпер-Cl
3 % NaCl	Na ⁺ 513 ммоль/л; 1 016 мОсм	Гострий ацидоз + гіпонатріємія	4 мл/кг болосно (15 хв)	Швидка корекція рН, ↑ MAP
4,2 % NaHCO ₃	NaHCO ₃ 0,5 ммоль/мл	Тяжкий ацидоз рН < 7,20	1 мл/кг повільно	Буферизація, ↓ K ⁺

Комплексний аналіз цих джерел, а також власний науковий досвід показує певні переваги застосування власне гіперосмолярних інфузійних препаратів, як таких, які мають ряд значущих переваг над іншими вживаними препаратами (табл 1.6).

Таблиця 1.6 – Поділ за тонічністю (ефективною осмолярністю)

Тонічність*	Приклади	Перерозподіл після в/в введення	Клінічні зауваги
1	2	3	4
Ізотонічні (≈ плазма)	0,9 % NaCl, поліелектролітні розчини	25–35 % об'єму затримується інтраваскулярно у здорових; при тяжкій гіповолемії частка зростає	Найшвидший спосіб усунення дефіциту позаклітинної рідини

Продовження таблиці 1.6

1	2	3	4
Гіпотонічні (< плазма)	5 % глюкоза, суміші глюкози з 0,9 % NaCl	Вода швидко переходить у клітини; лише $\approx 10\%$ об'єму лишається у судинах	Не придатні для лікування гіповолемії, навіть за гіпернатріємії
Гіпертонічні (> плазма)	3 % NaCl	Перетягують воду з між- та внутрішньоклітинного секторів у кров'яне русло	Корисні при тяжкій гіпонатріємії та ЧМТ; потрібен моніторинг осмолярності
Примітка. * – «Тонічність» – ефективна осмолярність, що враховує лише непроники для мембрани частинки.			

1.7 Гіперосмолярні розчини: механізми дії та клінічні ефекти

Осмолярність – це кількість осмотично активних частинок в 1 кг води (мОсм/кг). Вода переміщується з компартменту з нижчою осмолярністю до компартменту з вищою, щоб вирівняти осмотичний градієнт. У нормі плазмова осмолярність становить 285–295 мОсм/кг. Введення гіперосмолярного розчину ($\geq 3\%$ NaCl, манітол 20%, збалансований полікомпонентний буферований кристалоїд (гіперосмолярний) ≈ 890 мОсм/кг) підвищує осмолярність тільки внутрішньосудинно, створюючи градієнт між плазмою, інтерстицієм та клітинами.

Зростання осмолярності плазми призводить до «дренування» інтерстицію: разом із водою до судинного русла переходять молекули середньої маси (МСМ), лактат, калій та інші токсичні метаболіти. Гіперосмолярні осмотики (сорбітол, манітол) не реабсорбуються у

проксимальних каналцях, підвищують осмолярність ультрафільтрату й викликають осмодіурез (до 2–3 мл/кг·год). У результаті швидко знижується концентрація токсинів у тканинах та плазмі, коригується метаболічний ацидоз і зменшується набряк органів (табл 1.7).

Таблиця 1.7 – Фази дії гіперосмолярного препарату [96, 150, 172, 189, 193-195]

Фаза дії	Ключові механізми	Типові часові рамки	Клінічні наслідки
1	2	3	4
1. Осмотичний «сплеск» у плазмі	Підвищення плазмової осмолярності $\uparrow 10-20$ ммоль/кг (NaCl 3 % $\approx 1\ 000$ мОсм/л) \rightarrow миттєвий градієнт між IVF \leftrightarrow ISF/ICF	< 5 хв	Переміщення 5-7 мл/кг води з клітин та інтерстицію до судинного русла. Плазмовий об'єм зростає у 1,4-2,0 рази від введеного об'єму
2. Реологічний та мікроциркуляторний ефект	\uparrow Скручення ендотеліального глікокаліксу \rightarrow \downarrow лейкоцитарна адгезія. Омолодження капілярного кровотоку, зменшення «post-reflow» у шоквих моделях	5-30 хв	Відновлення харчового перфузійного тиску, \downarrow мікроваскулярного «крашу»
3. Нейрогуморальна відповідь	Осморцептори \rightarrow вивільнення вазопресину (ADH). Транзиторна барорефлекторна вазодилатація, потім \downarrow Симпато-АД-тонус. При гіпотонії – підвищення серд. викиду на 10-15 %	0-60 хв	Краще заповнення циркулюючого об'єму без надлишкової інфузії; підтримка МАТ при шоку

Продовження таблиці 1.7

1	2	3	4
4. Осмодіурез / виведення	Манітол, сорбітол – майже не реабсорбуються, ↑ осмолярність фільтрату, Na ⁺ із гіпертоніка підвищує FENa → «солевий діурез»	0,5-2 год	Зменшення набряку мозку/легень; ↓ токсинемії (сорбітол + вода)
5. Корекція КОС та проти-набряковий ефект	•актат у ЗПБК(г) → HCO ₃ ⁻ , м'яко усуває метаболічний ацидоз. Висока осмолярність ↓ церебральний об'єм, CSF-продукцію	30 хв – 4 год	↓ ВЧТ на 5-10 мм рт. ст.; скорочення часу відновлення свідомості
6. Імуномодуляція та антиоксидантний вплив	Блокується надмірна активація NF-κB, ↓ IL-8, TNF-α. Сорбітол індукує HO-1, підвищує антиоксидантну оборону	2-6 год	Менше OPC-ураження ендотелію; ↓ пізнього цитокінового «шторму»

Гіперосмолярні розчини застосовуються у клінічній практиці для корекції порушень водно-електролітного балансу та КОР, а також для детоксикації організму при різних гострих станах, зокрема при загостренні ХП із супутнім ЦД2. Їхній вплив на осмотичний баланс дозволяє зменшити набряк тканин, покращити мікроциркуляцію та сприяти швидшому виведенню токсичних метаболітів [110, 146, 147].

Клінічні дослідження демонструють ефективність цих розчинів у комплексній терапії при загостренні ХП на фоні ЦД2, зокрема у зниженні показників інтоксикації та покращенні КОБ [191].

1.8 Малооб'ємна (консервативна, гіперосмолярна або «low-volume») інфузійна терапія як метод корекції ендотоксикозу та дисметаболических порушень

Малооб'ємна інфузійна терапія (МОІТ) є одним із сучасних і ефективних методів лікування, що застосовується для корекції ендотоксикозу та дисметаболических порушень. Основною метою МОІТ є нормалізація водно-електролітного балансу, детоксикація організму, а також відновлення функцій органів і систем, що зазнали порушень через токсичні продукти метаболізму. МОІТ передбачає введення малих об'ємів рідин, що дозволяє досягти потрібного терапевтичного ефекту без ризику перевантаження об'єму циркулюючої крові [24-26, 198].

Концепція МОІТ базується на використанні фізіологічних принципів у перерозподілі наявної в організмі рідини. Пікова діаграма нижче відображає співвідношення внутрішньоклітинної рідини, інтерстицію та плазми крові (рис. 1.2)

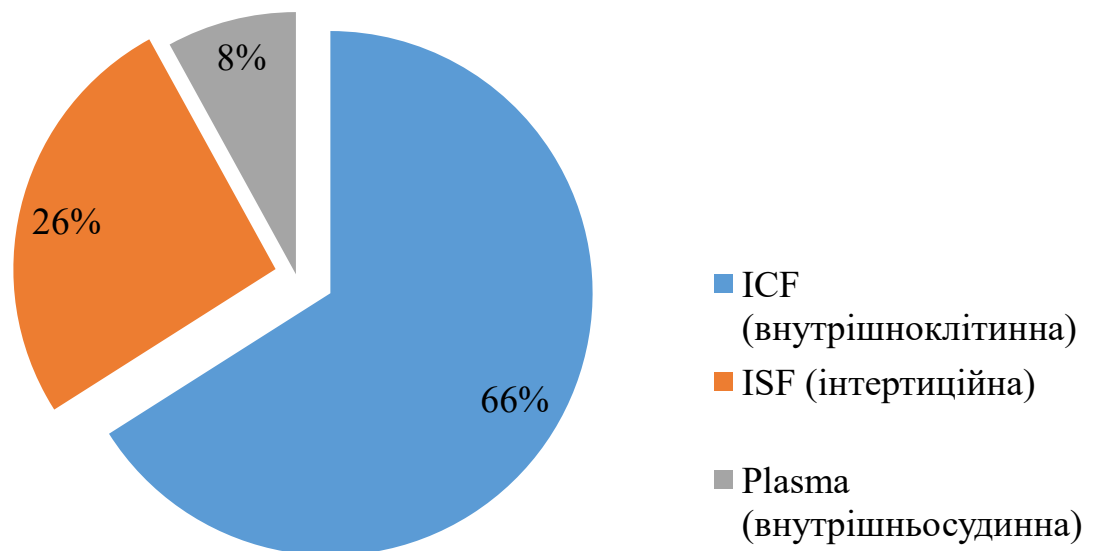


Рисунок 1.2 – Розподіл води між компартментами людського організму (%)

Використані джерела [86, 87, 101].

Принципи МОІТ базуються на виборі гіперосмолярних розчинів, які здатні нейтралізувати або вивести токсини, підтримувати кислотно-лужний баланс та зберігати стабільність внутрішнього середовища організму.

Розчини для МОІТ можуть також містити антиоксиданти, електроліти, амінокислоти, вітаміни та інші добавки, які підтримують нормальні функції органів, особливо при хронічних захворюваннях, таких як хронічний панкреатит і цукровий діабет [55].

Перевагами гіперосмолярних розчинів для МОІТ також є підвищений профіль безпеки, особливо у пацієнтів з коморбідною патологією, в тому числі з боку серцево-судинної системи, а також у пацієнтів похилого віку (табл. 1.8).

Таблиця 1.8 – Переваги малооб’ємної (консервативної, гіперосмолярної або «low-volume») інфузійної терапії для пацієнтів з коморбідними станами та осіб похилого віку [84, 103-105, 129, 140, 176-179, 193-195].

Клінічний аспект	Основна користь малооб’ємної тактики	Характеристика профілю безпеки
1	2	3
Систематичний огляд 14 досліджень у > 5 000 геріатричних пацієнтів – смертність нижча при < 1,5 л за перші 24 год	– відновлення ОЦК за 150–500 мл гіперосмолярного розчину – мінімізація виходу рідини в інтерстицій	↓ ризику набряку легень, декомпенсації ХСН, загострення ХОЗЛ • Менше випадків гострого ураження нирок у СКД
2. Покращення мікроциркуляції та реології (Meta-аналіз 10 РКД: 3 % NaCl + фуросемід ⇒ ↑ діурез +0,5 л/24 год, ↓ креатинін, –3,6 днів госпіталізації при ADHF)	– гіперосмолярність (≈ 3× плазми) «тягне» рідину з інтерстицію в судини – знижується в’язкість крові, гемоконцентрація	У літніх – крихка капілярна мережа й схильність до гіпоперфузії; невеликий об’єм + висока осмолярність швидко підвищують MAP без перевантаження

Продовження таблиці 1.8

1	2	3
3. Осмодіурез ⇒ елімінація токсинів (Огляд стратегій інфузій при гострому/хронічному панкреатиті: помірна швидкість і гіперосмолярні розчини ↓ ускладнення легень)	– сорбітол/манітол/NaCl 3 % → підвищують осмотичний градієнт у нефроні ⇒ ↑ натрійурез, ↑ діурез на 20–40 %	Ендогенна інтоксикація при ХП+ЦД2 посилюється при НН та серцевій недостатності; контрольований діурез виводить МСМ, кетонові тіла, лактат
4. Нейтральна або лужна КОС-корекція (Ringer-lactate зменшує гіперхлоремічний ацидоз та АКІ vs 0,9 % NaCl у критично хворих)	– лактат- чи ацетат-буферні розчини (Ringer-lactate, Plasma-Lyte, Реосорбілакт®) нормалізують рН без Cl-навантаження	У ХП + ЦД2 часто метаболічний ацидоз; у ХСН/ХОЗЛ надлишок Cl ⁻ погіршує рН та газообмін
5. Швидша й прогнозовано-контрольована відповідь (SALT-HF design: амбулаторні ХСН, HSS + фуросемід – нова стратегія швидкої деконгестії без надлишкової рідини)	– ефект уже за 15–30 хв; легко титрувати під CVP/уро-діурез	Похили пацієнти чутливі до коливань натрію/осмолярності; малий об'єм ≠ різкі зміни
6. Менше госпітальних ускладнень та смертності (Ретроспективне дослідження 2024 р.: швидке 30 мл/кг-болус у ≥ 70 р. сепсис – ↑ смертність; помірний (≤ 15 мл/кг) режим – кращі результати)	– скорочення ШВЛ-днів, частоти абдомінального компартмент-синдрому, ICU-LOS	У геріатричних, поліморбідних хворих навіть 1–2 дні ICU змінюють прогноз та функціональну незалежність

Малооб'ємна інфузійна терапія є важливим інструментом для лікування пацієнтів, які страждають від ендотоксикозу та дисметаболических порушень. Основні показання до застосування МОІТ включають [103-105]:

Легка та помірна інтенсивність ендотоксикозу – застосовується в разі наявності м'яких симптомів інтоксикації, таких як слабкість, незначна лихоманка, головний біль та втому, що можуть бути спричинені хронічними захворюваннями, зокрема панкреатитом і цукровим діабетом [103-105].

Корекція порушень водно-електролітного балансу – наявність зневоднення, дисбалансу в рівнях натрію, калію, кальцію та інших електролітів при дисметаболических порушеннях, зокрема у пацієнтів з панкреатитом і цукровим діабетом [103-105].

Дисметаболическі порушення, що супроводжуються порушеннями кислотно-лужного балансу, такими як метаболічний ацидоз або алкалоз, що можуть виникнути через порушення функцій підшлункової залози або нирок [103-105].

Превентивні заходи для попередження ускладнень, пов'язаних з ендотоксикозом – пацієнти, які мають високий ризик розвитку ендотоксикозу на тлі хронічних захворювань, можуть бути піддані профілактичній інфузійній терапії для підтримки функцій органів та систем [103-105].

Комплексна корекція метаболічних порушень при діабеті та панкреатиті, особливо на ранніх стадіях захворювання, коли ще не виникають важкі ускладнення [103-105].

Застосування МОІТ також є важливим у разі необхідності стабілізації стану пацієнтів, які проходять тривале лікування або реабілітацію, оскільки це дозволяє знизити навантаження на органи та системи [103-105].

Малооб'ємна інфузійна терапія має ключове значення у стабілізації стану пацієнтів із хронічними захворюваннями, такими як хронічний панкреатит і цукровий діабет, оскільки дозволяє покращити метаболічні

процеси, забезпечити виведення токсинів та підтримати функціональні системи організму [187, 188].

Роль МОІТ у стабілізації стану пацієнтів включає:

- покращення мікроциркуляції та кровообігу – введення розчинів, що відновлюють об'єм крові, сприяє покращенню доставки кисню та поживних речовин до тканин, що є важливим для підтримання функції органів при хронічних запальних процесах, таких як панкреатит [106, 118, 130];

- детоксикація та зменшення навантаження на органи – розчини, які використовуються в МОІТ, допомагають нейтралізувати та вивести токсини, зменшити запалення та забезпечити оптимальні умови для нормалізації функцій органів, зокрема печінки, нирок і ПЗ [122, 153, 164, 203];

- підтримка електролітного балансу та нормалізація кислотно-лужного середовища – МОІТ дозволяє коригувати порушення рівня електролітів (калію, натрію, кальцію тощо) та підтримувати нормальний рівень рН в організмі, що є важливим для функціонування серцево-судинної системи, нервової системи та інших органів [185, 187, 188];

- профілактика розвитку ускладнень – завдяки застосуванню малооб'ємної інфузійної терапії можливо знизити ймовірність розвитку важких ускладнень ендотоксикозу та дисметаболических порушень, таких як сепсис або шок, що можуть виникнути при тяжкому перебігу основних захворювань [163, 164, 167].

Таким чином, малооб'ємна інфузійна терапія є важливим методом корекції ендотоксикозу низької інтенсивності та дисметаболических порушень, що сприяє зниженню токсичного навантаження на організм, покращенню метаболічних процесів і стабілізації стану пацієнтів з хронічними захворюваннями.

1.9 Збалансований полікомпонентний буферований кристалоїд (гіперосмолярний) ЗПБК(г): механізм дії та ефективність при корекції ендотоксикозу та дисметаболических порушень

Реособілакт[®] (реєстраційне посвідчення UA/2399/01/01, наказ МОЗ №2931 від 16.12.2020, термін дії реєстраційного посвідчення необмежений з 21.03.2019р., виробник ТОВ «Юрія-Фарм», Україна, м.Черкаси) – збалансований полікомпонентний буферований кристалоїд (гіперосмолярний) у вигляді розчину для внутрішньовенного введення, що містить:

Сорбітол (60 г/л) – осмотично активна сполука, яка сприяє підвищенню діурезу, поліпшенню мікроциркуляції та виведенню токсичних метаболітів. У печінці сорбіт частково перетворюється на фруктозу, що бере участь у метаболічних процесах, та непрямо стимулює синтез глікогену. Сорбітол належить до переліку GRAS (Generally Recognised as Safe) FDA й дозволений Європейською Фармакопеею для внутрішньовенного застосування.

Натрію лактат (3,2 г/л) – джерело лактату, який у печінці метаболізується до бікарбонату, що сприяє корекції метаболічного ацидозу. Дія цього компонента спрямована на стабілізацію кислотно-основного балансу (КОБ) та підтримку гомеостазу. Натрію лактат зменшує метаболічний ацидоз, перетворюючись у бікарбонат натрію без різких коливань рН. L-ізомер лактату метаболізується, тоді як D-ізомер виводиться із сечею. Крім корекції КОБ, лактат підтримує функції ретикулоендотеліальної системи печінки й нирок, позитивно діє на серцеву та дихальну системи. Натрію лактат входить до WHO Model List of Essential Medicines у групу засобів для корекції водно-електролітних і кислотно-лужних розладів.

Натрію хлорид (6 г/л), калію хлорид (0,3 г/л), кальцію хлорид (0,2 г/л) – забезпечують відновлення електролітного балансу, нормалізують осмотичний тиск плазми крові, запобігаючи розвитку гіповолемії та електролітних порушень.

Вода для ін'єкцій – основний розчинник, що підтримує ізотонічність середовища.

ЗПБК(г) відрізняється високою осмолярністю (≈ 891 мосм/кг, утричі більше плазми) завдяки сорбітолу, лактату й підвищеному вмісту іонів натрію. Гіперосмолярність забезпечує:

- залучення рідини з інтерстицію та клітин у судинне русло \rightarrow збільшення ОЦК, гемодилуція й «дренаж» токсинів;
- активацію осморцепторів із подальшою стимуляцією симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової систем;
- зменшення капілярної фільтрації, що запобігає утворенню набряків.

ЗПБК(г) діє за механізмом багатовекторної корекції метаболічних порушень. Осмотичний ефект сорбітолу сприяє підвищенню клубочкової фільтрації та прискоренню виведення токсичних продуктів. Лактат натрію відновлює нормальний рівень рН крові, а електроліти запобігають розвитку гіпокаліємії та гіпонатріємії [102, 111, 112].

ЗПБК(г) широко застосовується у клінічній практиці при станах, що супроводжуються ендотоксикозом: сепсис, поліорганна недостатність, інтоксикаційний синдром, тяжкі форми печінкової та ниркової недостатності [154, 155, 171].

За даними клінічних досліджень:

При септичному шоку введення ЗПБК(г) сприяє зменшенню рівня молочної кислоти у крові, що є маркером тяжкого метаболічного ацидозу [94, 119].

У пацієнтів із гострою печінковою недостатністю спостерігається зниження рівня аміаку та інших токсичних метаболітів, що пояснюється покращенням мікроциркуляції у печінці та активацією процесів детоксикації [76, 77].

ЗПБК(г) порівнювався з іншими інфузійними засобами, що застосовуються при ендотоксикозі (табл. 1.9).

Завдяки комбінованому складу ЗПБК(г) має більш широкий спектр впливу, ніж монокомпонентні розчини, забезпечуючи ефективну корекцію гемодинамічних і метаболічних порушень [58-60, 88].

ЗПБК(г) застосовується у вигляді внутрішньовенних інфузій у дозуванні 200–400 мл на добу, залежно від стану пацієнта. При тяжких формах ендотоксикозу можливе збільшення добового об'єму до 800–1000 мл, під контролем водного балансу та кислотно-лужного стану [58-60, 88].

Септичний та токсичний шок – для корекції гіповолемії, покращення мікроциркуляції та зменшення ендотоксичного навантаження.

Гострі отруєння (алкоголь, токсичні метали, органічні розчинники) – для форсованого діурезу та активації детоксикаційних процесів.

Кетоацидоз при цукровому діабеті – для корекції ацидозу та відновлення електролітного балансу.

Постреанімаційний синдром – як частина комплексної інфузійної терапії для нормалізації метаболічних параметрів.

Гостра печінкова та ниркова недостатність – для покращення процесів метаболічної детоксикації [58-60, 88].

Протипоказання та застереження:

Гіпергідратація, декомпенсована серцева недостатність.

Порушення функції нирок із ризиком розвитку гіперкаліємії.

Лактатацидоз у термінальній стадії [58-60, 88].

ЗПБК(г) є високоефективним лікарським засобом для корекції ендотоксикозу та дисметаболічних порушень завдяки комплексному механізму дії. Клінічні дослідження підтверджують його ефективність у нормалізації кислотно-основного стану, відновленні мікроциркуляції та виведенні токсичних метаболітів.

Таблиця 1.9 – Порівняльні характеристики основних інфузійних середовищ

Розчин	Тип / склад	Осмолярність (\approx мОсм/л)	Буфер	Ключові показання	Переваги	Недоліки / ризики
0,9 % NaCl	Кристаллоїд; Na ⁺ 154, Cl ⁻ 154 ммоль/л	\approx 308	–	Гіповолемія, гіпонатріємія, розчин-носії	Доступність, сумісність	Гіперхлоремічний ацидоз, АКІ
5 % глюкоза	Кристаллоїд; D-глюкоза 50 г/л	\approx 278* (*гіпотонічний після метаб.)	–	Гіпоглікемія, водний дефіцит, носій ЛЗ	Енергетичний субстрат, не містить іонів	Гіпонатріємія, не для швидкої ресусцитації
Декстран-70 (6 %)	Синтетичний колоїд, MW \approx 70 кДа	\approx 310	–	Плазмозаміна при крововтраті, антиагрегація	Тривалий об'ємний ефект	Анафілаксія, коагулопатія, нефротоксичність
ГЕК 6 % 130/0,4	Гідроксиетилкрохмаль; модиф. амілопектин	\approx 308	–	Шок, кровотеча (нині обмежено)	Потужний об'ємний ефект	↑ смертність, АКІ → ЕМА/FDA обмеження
Рінгер	Кристаллоїд; Na ⁺ 147, Cl ⁻ 156, K ⁺ 4, Ca ²⁺ 2 ммоль/л	\approx 309	–	Втрати ШКТ, опіки, хірургія	Менше Cl ⁻ , ближче до плазми	Не буферує ацидоз
Рінгер лактат	Кристаллоїд; Na ⁺ 130, Cl ⁻ 109, K ⁺ 4, Ca ²⁺ 1, лактат 28 ммоль/л	\approx 273	Лактат	Шок, сепсис, панкреатит, травма	Буферує ацидоз, ↓ Cl ⁻	Обережно при гіперкаліємії, лактацидозі
ЗПБК(г)	Сорбітол 6 % + лактат 19 ммоль/л + електроліти	** \approx 891**	Лактат	Сепсис, перитоніт, панкреатит, опіки	Осмодіурез, нефропротектор, буфер КОС	Гіперосмолярність; обережно при СН, гіперNa ⁺

1.10 Аналіз сучасних досліджень та перспективи розвитку методів корекції ендотоксикозу та дисметаболических порушень

Ендотоксикоз є одним із провідних патофізіологічних механізмів, що супроводжує тяжкі інфекційні та інтоксикаційні процеси, сепсис, поліорганну недостатність і критичні стани (Jarczak, Kluge, & Nierhaus, 2021). Він обумовлений надмірним накопиченням токсичних метаболітів, порушенням системної регуляції запальної відповіді та розвитком глибоких дисметаболических змін (Geers, Zegel, Huybregts, & Niessen, 2018). Останні наукові досягнення спрямовані на вдосконалення методів діагностики, екстракорпоральної детоксикації, імуномодуючої терапії, фармакологічної корекції метаболічного дисбалансу та впровадження персоналізованого підходу до лікування [51-53, 109].

Сучасні підходи до діагностики ендотоксикозу базуються на використанні нових біомаркерів, що дозволяють визначити тяжкість стану та ефективність терапії. Зокрема, серед перспективних маркерів виділяють presepsin (sCD14-ST), що є продуктом активації моноцитів у відповідь на бактеріальні ендотоксини, та lipopolysaccharide-binding protein (LBP), який бере участь у транспортуванні ліпополісахаридів у системі вродженого імунітету. Висока специфічність та чутливість цих показників дозволяє своєчасно діагностувати розвиток септичного ендотоксикозу та визначити ефективність лікування. Окрім цього, метаболомні дослідження дозволяють оцінити рівень лактату, пірувату, сукцинату та інших ключових метаболітів, що відображають ступінь гіпоксії, мітохондріальної дисфункції та порушення клітинного енергетичного обміну [171, 199, 200, 201].

Одним із найбільш ефективних методів елімінації ендотоксинів є екстракорпоральні методи детоксикації, серед яких провідне місце займають плазмаферез, гемосорбція та ультрафільтрація. Плазмаферез дозволяє видаляти плазму, насичену токсичними продуктами, та замінювати її

кристалоїдними розчинами або свіжозамороженою плазмою, що сприяє зниженню рівня циркулюючих ендотоксинів та цитокінів. Гемосорбція із використанням новітніх сорбентів забезпечує ефективне зв'язування бактеріальних ендотоксинів, що сприяє зменшенню системної запальної реакції. Ультрафільтрація та гемофільтрація дозволяють видаляти середньо- та низькомолекулярні токсичні метаболіти, що накопичуються внаслідок порушень ниркової та печінкової функції [127, 128, 135].

Імуномодуюча терапія є ключовою у корекції ендотоксикозу, оскільки системна запальна відповідь, спричинена надмірною активацією імунних клітин, може призводити до розвитку цитокінового шторму та поліорганної недостатності. Серед перспективних препаратів особливу увагу привертають моноклональні антитіла до факторів запалення. Блокада TNF- α (інфліксимаб, адалімумаб) та IL-6 (тоцилізумаб) дозволяє значно зменшити системну запальну реакцію, знизити ризик розвитку органних дисфункцій та покращити загальний стан пацієнтів. Також перспективним напрямом є використання інгібіторів Toll-like рецепторів (ТАК-242), що перешкоджають активації імунних клітин під впливом бактеріальних ендотоксинів. Окрім цього, досліджуються антагоністи CD14, які блокують взаємодію ліпополісахаридів із клітинними рецепторами та запобігають активації прозапальних сигнальних шляхів [18, 19, 196].

Одним із нових напрямів лікування є фармакологічна нейтралізація ендотоксинів, що включає застосування синтетичних молекул, здатних зв'язувати бактеріальні ендотоксини, а також рекомбінантних білків, що руйнують структуру ліпополісахаридів. Крім того, активний розвиток отримала нанотехнологія, що дозволяє створювати наночастинки, які вибірково адсорбують токсичні метаболіти та бактеріальні ендотоксини, не впливаючи на інші компоненти крові [43-47].

Дисметаболичні порушення при ендотоксикозі характеризуються глибокими змінами в енергетичному метаболізмі клітин, що обумовлені

мітохондріальною дисфункцією, порушенням окисного фосфорилування та дефіцитом енергетичних субстратів. Корекція цих станів включає використання препаратів, що стимулюють мітохондріальний біогенез (ресвератрол, піоглітазон), субстратів енергетичного метаболізму (L-карнітин, сукцинат, α -ліпоєва кислота), а також засобів для нормалізації окисно-відновного статусу (антиоксиданти, інгібітори NO-синтази) [32-34, 86, 87].

Сучасні досягнення у сфері лікування ендотоксикозу та дисметаболических порушень відкривають нові можливості для покращення виживаності та якості життя пацієнтів. Однак, попри значний прогрес, існує низка викликів, пов'язаних із необхідністю проведення великих клінічних досліджень для підтвердження ефективності новітніх підходів та впровадження їх у широку клінічну практику. Перспективними є подальші розробки у сфері молекулярної медицини, нанотехнологій, регенеративної терапії та персоналізованих методів лікування.

Резюме

Розділ присвячений сучасним підходам до корекції ендотоксикозу та дисметаболических порушень при хронічному панкреатиті (ХП) та цукровому діабеті 2 типу (ЦД2). Розглянуто патофізіологічні механізми розвитку ендотоксикозу, роль ліпополісахаридів у системному запаленні, а також вплив метаболічних розладів на функціонування органів-мішеней. Особливо проаналізовано фактори, що сприяють прогресуванню ендотоксикозу, включаючи порушення мікроциркуляції, ІР та оксидативний стрес.

Клінічні прояви ендотоксикозу та дисметаболических порушень охоплюють загальні симптоми інтоксикації, порушення функції ПЗ та розвиток ускладнень з боку серцево-судинної та нервової систем. Особливу увагу приділено методам діагностики, що включають визначення

ендотоксинів у крові, рівнів цитокінів, біохімічні показники функції органів, а також маркери метаболічних порушень.

Огляд сучасних терапевтичних стратегій включає застосування МОІТ для корекції водно-електролітного балансу та детоксикації організму. Особливо виділено ефективність ЗПБК(Г) як препарату для нормалізації кислоотно-лужного стану, покращення мікроциркуляції та виведення токсичних метаболітів. Обговорено перспективні напрямки лікування, включаючи екстракорпоральні методи детоксикації, імуномодулюючу терапію та персоналізований підхід із використанням біомаркерів та молекулярних технологій.

Загалом, розділ висвітлює комплексну проблему ендотоксикозу та дисметаболічних розладів при ХП і ЦД2, наголошуючи на важливості інтегрованого підходу до діагностики та лікування з метою покращення прогнозу пацієнтів.

Результати висвітлено у наукових працях автора [2, 24, 206, 207].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали та дизайн клінічного дослідження

Дисертаційне дослідження виконано на кафедрі терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України в межах науково-дослідної роботи 0123U100061 «Коморбідність у клініці внутрішніх хвороб і в практиці сімейного лікаря: особливості перебігу захворювань, стратегія надання медичної допомоги в умовах глобальних цивілізаційних викликів». Клініко-лабораторні та наукові дослідження здійснювалися за участю міжкафедральної навчально-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, клініко-діагностичних лабораторій Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» та КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня», а також медичної лабораторії «Сінево».

Дослідження мало відкритий ретроспективно-проспективний когортний порівняльний контрольований динамічний дизайн за типом «випадок-контроль». Усі процедури виконувалися з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідно до Кодексу етики Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо етичних принципів проведення медичних наукових досліджень за участю людини (з урахуванням подальших доповнень), а також згідно з Наказом МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Згідно з висновком

Матеріали клінічного дослідження були розглянуті на засіданні комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені

І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 81 від 03 квітня 2025 р.). Члени комісії дійшли узгодженої думки, що протокол дослідження, процедура залучення та інформування учасників дослідження відповідають біоетичним нормам і правилам, прийнятим міжнародним співтовариством та українським законодавством; проведене дослідження відповідає сучасним етичним нормам і принципам проведення клінічних досліджень.

Дизайн дослідження було розроблено відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи і передбачав реалізацію кількох етапів.

На першому етапі дослідження було проведено обстеження 109 пацієнтів, з них 32 особи з хронічним панкреатитом (ХП) та 77 пацієнтів із коморбідною патологією – поєднанням хронічного панкреатиту та цукрового діабету 2 типу (ХП+ЦД2). Дослідження проводилося в період амбулаторного загострення ХП серед пацієнтів, які перебували на лікуванні у сімейного лікаря в умовах Тернопільського міського комунального закладу «Центр первинної медико-санітарної допомоги» у період з 28 серпня 2018 року по 28 червня 2020 року. Критеріями ідентифікації амбулаторного загострення були (Національний протокол з діагностики та лікування хронічного панкреатиту, оновлена редакція, 2023):

- помірно виражений больовий синдром;
- підвищення активності сироваткової амілази не більше ніж у 2 рази від норми;
- відсутність ускладнень, пов'язаних із перебігом захворювання;
- форми ХП, клінічна картина яких зумовлена переважанням ознак зовнішньо- та/або внутрішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Групу порівняння сформували 30 практично здорових осіб, які не мали клініко-анамнестичних та інструментальних ознак порушення толерантності до глюкози або захворювань шлунково-кишкового тракту. Відбір учасників

здійснювався з урахуванням вікових, статевих та інших демографічних характеристик для забезпечення максимальної відповідності основній групі дослідження.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: особи обох статей; наявність встановленого діагнозу хронічного панкреатиту (K86.0, K86.1 за МКХ-10) та/або цукрового діабету 2 типу (E11 за МКХ-10), підтвердженого відповідно до клінічних, лабораторних та інструментальних критеріїв Міжнародної класифікації хвороб.

Пацієнти виключалися з дослідження за наявності пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, злоякісних новоутворень шлунка та печінки, стану після гастректомії або холецистектомії, демпінг-синдрому, жовчнокам'яної хвороби, цирозу печінки, вірусних гепатитів, муковісцидозу, резекції або пухлин підшлункової залози, тяжких форм цукрового діабету (субкомпенсованого, декомпенсованого 2 типу, 1 типу), целиакії, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, декомпенсованих серцево-легеневих захворювань, гострого інфаркту міокарда, порушень серцевого ритму, нестабільної ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії II–III ступеня, нещодавнього оперативного втручання (протягом останнього місяця), прийому системних глюкокортикостероїдів, хронічної ниркової недостатності III–V стадій, ендокринних патологій, різкого виснаження, схильності до кровотеч, онкологічних процесів або підозри на них, захворювань крові та кровотворних органів, інфекційних та паразитарних хвороб, психічних і поведінкових розладів, вроджених аномалій, хромосомних порушень, а також у разі відмови від участі в дослідженні.

Верифікація діагнозу ХП здійснювалася відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення, які базуються на загальноприйнятій в Україні класифікації, розробленій Науково-дослідним інститутом Національної академії медичних

наук України, що відповідає Марсельсько-Кембриджській класифікації. Це також узгоджується з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на хронічний панкреатит», затвердженим Наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014 та № 1204 від 04.07.2023. Діагноз ЦД2 верифікувався відповідно до Наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу».

Вік пацієнтів варіював від 24 до 78 років. Середній вік осіб становив $(53,52 \pm 6,49)$ років. Розподіл хворих з хронічним панкреатитом (ХП) та коморбідною патологією ХП і цукровим діабетом 2 типу (ХП+ЦД2) представлений у таблицях 2.1 та 2.2.

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих на ХП за віком

Вікова група (роки)	Кількість пацієнтів (ХП)
25-44 роки	10
45-60 років	12
61-75 років	7
76-90 років	3
Всього	32

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих на ХП+ЦД2 за віком

Вікова група (роки)	Кількість пацієнтів ХП+ЦД2)
25-44 роки	15
45-60 років	30
61-75 років	25
76-90 років	7
Всього	77

При аналізі гендерного складу серед 32 пацієнтів з ХП було виявлено, що 14 пацієнтів (43,75 %) становили чоловіки, а 18 пацієнтів (56,25 %) – жінки. При аналізі гендерного складу серед 77 пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу було встановлено, що 34 пацієнти (44,16 %) були чоловіками, а 43 пацієнти (55,84 %) – жінками.

Аналіз гендерного складу серед пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП) та хронічним панкреатитом, поєднаним з цукровим діабетом 2 типу (ХП+ЦД2), показав, що чоловіки складають меншу частину загальної кількості хворих порівняно з жінками в обох групах.

У групі пацієнтів з ХП чоловіки були менш чисельною категорією, при цьому їх відсоткове представництво знижувалося з підвищенням віку. Найбільше чоловіків спостерігалось у середньому віковому діапазоні, тоді як у старших вікових групах їх кількість зменшувалась (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Розподіл хворих на ХП чоловіків за віком

Група хворих за віком	Кількість чоловіків	% від загальної кількості хворих на ХП	% від загальної кількості хворих на ХП чоловіків
25-44 роки	4	12,50 %	28,57 %
45-60 років	6	18,75 %	42,86 %
61-75 років	3	9,38 %	21,43 %
76-90 років	1	3,13 %	7,14 %
Всього	14	43,75 %	100 %

Серед пацієнтів з ХП+ЦД2 чоловіки також склали меншу частину загальної кількості хворих у порівнянні з жінками. Однак у цій групі чоловіки були більш рівномірно розподілені серед різних вікових категорій, з невеликим збільшенням їх кількості у старших вікових групах. Загалом, як і у

випадку з жінками, чоловіки були більш представлені в середньому віці, але їх частка зменшувалася у старших вікових категоріях (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Розподіл хворих на ХП+ЦД2 чоловіків за віком

Група хворих за віком	Кількість чоловіків	% від загальної кількості хворих на ХП+ЦД2	% від загальної кількості хворих на ХП+ЦД2 чоловіків
25-44 роки	7	9,09 %	20,59 %
45-60 років	15	19,48 %	44,12 %
61-75 років	9	11,69 %	26,47 %
76-90 років	3	3,90 %	8,82 %
Всього	34	44,16 %	100 %

У процесі аналізу гендерного складу серед пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП) та хронічним панкреатитом, поєднаним з цукровим діабетом 2 типу (ХП+ЦД2), було виявлено, що жінки є більш чисельною групою в обох випадках. У групі пацієнтів з ХП жінки склали більшу частину, при цьому їх відсоткове співвідношення було вище, ніж у чоловіків. Розподіл жінок за віковими групами виявив, що найбільше представниць цієї категорії було серед осіб середнього віку, зменшення кількості жінок спостерігалось в старших вікових групах (табл. 2.5).

Подібна тенденція була відзначена і серед пацієнтів з ХП+ЦД2, де жінки також переважали серед загальної кількості хворих. Однак у цій групі спостерігалася більш рівномірна пропорція жінок і чоловіків у більш старших вікових групах, з певним зростанням кількості жінок в старших вікових категоріях. Таким чином, у обох групах спостерігається тенденція до більшого представництва жінок у загальній кількості хворих (табл. 2.6).

Таблиця 2.5 – Розподіл хворих на ХП жінок за віком

Група хворих за віком	Кількість жінок	% від загальної кількості хворих на ХП	% від загальної кількості хворих на ХП жінок
25-44 роки	6	18,75 %	33,33 %
45-60 років	6	18,75 %	33,33 %
61-75 років	4	12,50 %	22,22 %
76-90 років	2	6,25 %	11,11 %
Всього	18	56,25 %	100 %

Таблиця 2.6 – Розподіл хворих на ХП+ЦД2 жінок за віком

Група хворих за віком	Кількість жінок	% від загальної кількості хворих на ХП+ЦД2	% від загальної кількості хворих на ХП+ЦД2 жінок
25-44 роки	8	10,39 %	18,60 %
45-60 років	15	19,48 %	34,88 %
61-75 років	16	20,78 %	37,21 %
76-90 років	4	5,19 %	9,30 %
Всього	43	55,84 %	100 %

При аналізі тривалості хронічного панкреатиту (ХП) у пацієнтів цієї групи було встановлено, що середня тривалість захворювання складала $(11,16 \pm 5,29)$ років. Для групи пацієнтів з хронічним панкреатитом, поєднаним з цукровим діабетом 2 типу (ХП+ЦД2), середня тривалість захворювання становила $(10,94 \pm 4,85)$ років. Тривалість ЦД2 була значно коротшою порівняно з ХП, середнє значення якої становило $(7,56 \pm 3,14)$ років.

Пацієнти з хронічним панкреатитом, поєднаним з цукровим діабетом 2 типу (ХП+ЦД2), були розподілені на три групи згідно з отримуваним лікуванням, з урахуванням клінічних характеристик, гендерних даних, тяжкості перебігу обох захворювань та типу лікувальної терапії.

1 група (n=26) отримувала стандартне лікування згідно протоколу, що включало дотримання спеціальної дієти, яка обмежує жири, підвищує споживання білків і вуглеводів, з частим харчуванням малими порціями протягом дня. Для полегшення болю та запалення застосовували анальгезуючі препарати, антиспазматичні засоби для зняття спазмів, а також панкреатичні ферменти для поліпшення травлення та зменшення навантаження на підшлункову залозу. Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу отримували метформін по 500 мг двічі на день для контролю рівня глюкози в крові.

2 група (n=26) отримувала стандартне лікування згідно протоколу, доповнене малооб'ємною інфузійною дезінтоксикаційною терапією із застосуванням ЗПБК(Г) №3 (Реосорбілакт® виробництва ТОВ «Юрія-Фарм», Україна, Черкаси (Реєстраційне посвідчення № UA/2399/01/01, термін дії РП необмежений з 21.03.2019) в дозі 200 мл судинно крапельно зі швидкістю 1 кр./секунду)

3 група (n=25) отримувала стандартне лікування протоколу, доповнене малооб'ємною інфузійною дезінтоксикаційною терапією з використанням ЗПБК(Г) №5 в дозі 200 мл судинно крапельно зі швидкістю 1 кр./секунду.

Усі три групи лікувались відповідно до затверджених протоколів, що враховують індивідуальні особливості перебігу захворювань, що дозволяє застосувати найбільш ефективний підхід до терапії кожного пацієнта на основі зазначених лікувальних стратегій.

Досліджувані показники оцінювались на трьох етапах: до початку лікування, через 10 днів від початку терапії та через 1 місяць після початку лікувального процесу.

Наступним етапом дослідження стало визначення стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу, що передбачало аналіз зв'язку між ендотоксикозом, клінічними показниками та патогенетичними маркерами. Крім того, було здійснено ідентифікацію предикторів, що впливають на вибір тактики лікування, а також визначено порогові значення цих показників. Це дозволило розробити стратегію, яка забезпечує оптимізацію підходу до лікування кожного пацієнта, враховуючи індивідуальні особливості перебігу захворювань та механізми, що лежать в їх основі.

2.2 Методи обстеження

2.2.1 Методи визначення показників екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу

Оцінка екзокринної функції підшлункової залози в пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу була здійснена за допомогою визначення рівня α -еластази в калових масах методом імунохемілюмінесцентного аналізу (ІХЛА). Згідно з нормами, рівень α -еластази в калових масах понад 200 мкг/г вказує на нормальну функцію підшлункової залози, а значення нижче 100 мкг/г свідчать про виражену екзокринну недостатність.

Для додаткової оцінки екзокринної функції використовувалася копрограма, де визначалися показники, які відображають порушення травлення, зокрема кількість неперетравлених жирів і м'язових волокон. Оцінка здійснювалася за допомогою мікроскопії калу, де значення понад 3 бали вказували на виражену недостатність екзокринної функції підшлункової залози.

Ультразвукове дослідження (УЗД) підшлункової залози проводилося за допомогою апарату з високою роздільною здатністю. Оцінка структурних змін здійснювалася за допомогою стандартної шкали, де наявність кальцинатів, фіброзу та змін у розмірах органу оцінювали в бали. Виявлення помірних змін підшлункової залози (збільшення ехогенності та кальцинати) оцінювалося в 2 бали, а тяжкі зміни – в 3 бали.

Для визначення рівня глюкози натще використовувалися стандартні методи глюкозооксидазного аналізу. Референтні значення для глюкози натще складають: норма – 3,9-5,5 ммоль/л, порушення глікемії на голодний шлунок (переддіабет) – 5,6-6,9 ммоль/л, а для діагностики цукрового діабету – рівень $\geq 7,0$ ммоль/л.

Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначався за допомогою високочутливих методів, таких як іоннообмінна хроматографія або методи хемілюмінесценції. Референтні значення для HbA1c: норма – 4,0-5,6 %, порушення толерантності до глюкози (переддіабет) – 5,7-6,4 %, а для діагностики цукрового діабету – рівень HbA1c $\geq 6,5$ %.

Індекс НОМА (НОМА-IR) був обчислений за формулою, яка враховує рівень глюкози та інсуліну натще. Референтні значення для індексу НОМА-IR: норма – менше 2,5. Підвищення індексу НОМА-IR вказує на інсулінорезистентність, що характерно для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Визначення рівня С-пептиду проводилось за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) або хемілюмінесцентних методів. Референтні значення для С-пептиду: норма – 0,9-7,1 нг/мл. Знижений рівень С-пептиду може вказувати на недостатність інсулінової секреції, а підвищення цього показника – на інсулінорезистентність.

Для оцінки симптомів екзокринної недостатності підшлункової залози у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу була використана шкала PEI-Q (Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire).

Цей інструмент призначений для вивчення клінічних проявів, що супроводжують порушення екзокринної функції підшлункової залози, та для визначення їх впливу на якість життя пацієнтів. Шкала включає низку запитань, які охоплюють різноманітні аспекти роботи шлунково-кишкового тракту, зокрема симптоми, що виникають після прийому їжі, такі як діарея, здуття, біль у животі та інші. Кожен пункт шкали оцінюється за 4-бальною шкалою: 0 балів – відсутність симптомів, 1 бал – легкий прояв, 2 бали – помірний прояв, 3 бали – виражений прояв симптомів. Результати шкали дозволяють оцінити ступінь екзокринної недостатності підшлункової залози, а також моніторити ефективність терапевтичних заходів у пацієнтів.

2.2.2 Методи визначення показників синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу

Для визначення протеолітичної активності плазми (ПРА), калікреїну (КК), прекалікреїну (ПКК), α_1 -інгібітора протеаз (α_1 -ІП), α_2 -мікроглобуліну (α_2 -МГ) та активності кінінази-II були використані наступні методи:

Протеолітична активність плазми (ПРА) визначалася у ммоль/(год,л) за допомогою спектрофотометричного методу. Метод полягає в вимірюванні зміни оптичної густини при розщепленні субстрату, що відображає активність протеолітичних ферментів плазми крові. Визначення ПРА дозволяє оцінити активність серинових протеаз, які можуть бути підвищеними при хронічних запальних процесах, таких як хронічний панкреатит.

Калікреїн (КК) визначався за допомогою хімічного методу, що базується на реакціях активації субстрату калікреїном, вимірюючи кінетичні зміни. Цей метод використовує специфічний субстрат, який дає колірну

реакцію при активації калікреїном. Вимірюється швидкість реакції, що дозволяє визначити концентрацію калікреїну в плазмі.

Прекалікреїн (ПКК) вимірювався за допомогою аналогічного методу, як для калікреїну, із застосуванням специфічних реагентів для виявлення цього попередника калікреїну. Визначення ПКК дає можливість оцінити рівень активності калікреїнової системи в організмі, яка має важливу роль у розвитку запальних процесів та активації ферментів.

α_1 -інгібітор протеаз (α_1 -ІП) вимірювався у г/л за допомогою імунотурбідиметричного методу. Цей метод ґрунтується на реакції антитіл з α_1 -ІП у плазмі, що дозволяє визначити його концентрацію за допомогою зміни мутності розчину. α_1 -ІП є важливим інгібітором протеаз, і його рівень може змінюватися при хронічних захворюваннях підшлункової залози.

α_2 -мікроглобулін (α_2 -МГ) визначався методом імунохемилюмінесценції у г/л. Цей метод використовує реакцію антитіл з α_2 -МГ, що дозволяє визначити його концентрацію за допомогою вимірювання світлового випромінювання. Рівень α_2 -МГ може бути підвищений при запальних процесах і функціональних порушеннях органів, зокрема підшлункової залози.

Активність кінінази-ІІ вимірювалася в мкмоль/(хв,л) за допомогою ензиматичного методу, який включає вимірювання швидкості розщеплення субстрату кінінази-ІІ, що дає можливість оцінити її активність у плазмі. Цей метод є чутливим до змін активності кінінази-ІІ, яка відіграє важливу роль у регуляції судинного тонуусу та запальних реакціях.

Індекс ендогенної інтоксикації (ІЕІ) визначався за допомогою реакції з метиленою синьою, що ґрунтувалася на здатності еритроцитарної мембрани поглинати та пропускати забарвлені речовини, зокрема метиленовий синій. Цей барвник взаємодіяв з компонентами мембрани еритроцитів, і рівень поглинання барвника відображав стан мембранних

функцій при токсичних впливах. Зміни в проникності мембрани еритроцитів, викликані токсичними речовинами, призводили до збільшення поглинання метиленового синього. Інтенсивність цього процесу дозволяла оцінити рівень інтоксикації організму та визначити еритроцитарний індекс інтоксикації, що допомагало в корекції лікування та моніторингу пацієнта.

Для оцінки процесів ендогенної інтоксикації використовувався метод визначення рівня середньомолекулярних пептидів (СМП) у плазмі крові. Цей метод передбачає кілька етапів: спочатку білкові компоненти сироватки крові осаджуються за допомогою 10 % розчину трихлортової кислоти в співвідношенні 0,5:1. Отриманий осад піддається центрифугуванню при 3000 обертів на хвилину протягом 30 хвилин. Після цього супернатант, що залишається після центрифугування, розводиться дистильованою водою в пропорції 5,5:0,5. Рівень СМП визначається в одиницях, еквівалентних значенню екстинкції.

Для детальнішого аналізу складу пулу СМП проводиться спектрофотометричне дослідження супернатанта в діапазоні довжин хвиль від 236 до 290 нм. Особлива увага приділяється зонам на довжині хвилі 254 нм та 280 нм, що не зазнають впливу низькомолекулярних метаболітів. Оцінка отриманих результатів здійснюється шляхом порівняння рівня СМП у сироватці крові пацієнтів з рівнем СМП у сироватці здорових осіб, оскільки цей рівень стабільний серед усіх вікових груп і використовувався як контрольний показник.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) визначався за формулою (2.1):

$$\text{ЛІІ} = \frac{(\text{Паличкоядерні} + \text{Сегментоядерні}) \times (\text{Моноцити} + \text{Еозинофіли})}{(\text{Лімфоцити} \times \text{Еритроцити})} \quad (2.1)$$

Цей показник дозволяв оцінити наявність інтоксикаційних і запальних процесів в організмі. Нормальні значення ЛІІ варіювались від 0,3 до 1,5. Підвищення індексу вказувало на інфекційно-токсичні стани, сепсис або

гнійні процеси, тоді як зниження свідчило про імунодефіцити або виснаження.

Індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (індекс Гаркаві) обчислювався за формулою (2.2):

$$\text{індекс Гаркаві} = \frac{\text{Нейтрофіли}}{\text{Лімфоцити}} \quad (2.2)$$

Цей індекс використовувався для оцінки балансу між нейтрофілами і лімфоцитами. Нормальний діапазон значень індекс Гаркаві становив від 1,0 до 3,0. Підвищення Індекс Гаркаві вказувало на стрес, запалення, інтоксикацію або бактеріальні інфекції, а зниження – на вірусні інфекції або ослаблений імунітет.

Гемато-лейкоцитарний індекс (ГЛІ) визначався за формулою (2.3):

$$\text{ГЛІ} = \frac{\text{Гемоглобін}}{\text{Лейкоцити}} \quad (2.3)$$

Цей показник використовувався для аналізу взаємозв'язку між рівнем гемоглобіну та лейкоцитів у крові. Нормальний діапазон значень ГЛІ знаходився в межах від 9 до 11. Підвищення ГЛІ свідчило про хронічні інтоксикації або адаптацію до гіпоксії, а зниження – на гострі інтоксикації чи гнійні процеси.

Індекс імунного реагування (ІПР) визначався за формулою (2.4):

$$\text{ІПР} = \frac{\text{Лімфоцити}}{\text{Моноцити}} \quad (2.4)$$

Індекс дозволяв оцінити стан імунної системи, відображаючи відношення лімфоцитів до моноцитів. Норма ІПР складала від 5 до 9. Підвищення індексу свідчило про вірусні інфекції або аутоімунні захворювання, а зниження – про бактеріальні інфекції, сепсис або тяжку інтоксикацію.

Індекс зсуву лейкоцитарної формули (ІЗЛФ) обчислювався за формулою (2.5):

$$\text{ІЗЛ} = \frac{(\text{Мієлоцити} + \text{Метамієлоцити} + \text{Паличкоядерні})}{\text{Сегментоядерні}} \quad (2.5)$$

Цей індекс використовувався для оцінки змін у лейкоцитарному складі крові. Нормальні значення ІЗЛ варіювались від 0,06 до 0,08. Підвищення ІЗЛ вказувало на гнійні запальні процеси, сепсис або інтоксикацію важкими металами чи токсинами бактерій, а зниження – на анемії або хронічні захворювання.

Для визначення рівня креатиніну в сироватці крові використовували колориметричний метод, заснований на реакції креатиніну з пірогалоловою кислотою. Вимірювання проводили на спектрофотометрі при довжині хвилі 540 нм.

Активність амілази в крові визначали колориметричним методом, заснованим на розщепленні крохмалю з утворенням продуктів, які взаємодіють із йодом, утворюючи синій колір. Для цього вимірювання проводили на спектрофотометрі при 620 нм.

Для визначення діастази сечі застосовували колориметричний метод, що ґрунтується на здатності діастази розщеплювати крохмаль до мальтози. Вимірювання проводили при 540 нм.

Рівень загального та фракційного білірубіну визначали за методом Вільямса, який полягає в реакції білірубіну з діазо-реактивом, а оцінку проводили на спектрофотометрі при 540 нм.

Активність лужної фосфатази в сироватці крові визначали за методом Кинема, при якому субстрат, що містить фосфат, реагує з ферментом, утворюючи продукт, що оцінюється спектрофотометрично при 405 нм.

Для визначення рівня С-реактивного білка використовували імунотурбідиметричний метод, що ґрунтується на вимірюванні мутності

зразка після додавання специфічних антитіл до СРБ. Вимірювання здійснювали на фотометре при 340 нм.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) визначали за методом Панченкова, за допомогою стандартної піпетки та шкали, що дозволяє виміряти відстань, на яку опустилися еритроцити протягом однієї години.

Для вимірювання рівня D-димера застосовували імуноферментний аналіз (ELISA), який ґрунтується на специфічній взаємодії антигену з моноклональними антитілами. Вимірювання проводили на спектрофотометрі при 450 нм.

Для визначення рівня феритину використовували метод імуноферментного аналізу (ELISA), заснованого на зв'язуванні антитіла до феритину в сироватці, а результати вимірювали на фотометрі при 450 нм.

Рівень прокальцитоніну визначали за допомогою методу імуноферментного аналізу (ELISA), при якому проби сироватки взаємодіяли з антитілами до прокальцитоніну. Вимірювання проводили на спектрофотометрі при 450 нм.

2.2.3 Методи оцінки показників якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу

Для оцінки якості життя пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) та поєднанням ХП і цукрового діабету 2 типу (ЦД2) використовувався опитувальник SF-36 (Short Form 36). Цей опитувальник є одним з найбільш визнаних та широко застосовуваних інструментів для оцінки загального стану здоров'я та якості життя пацієнтів у клінічній практиці. SF-36 складається з 36 запитань, які охоплюють вісім основних компонентів: фізичне функціонування (PF), рольове фізичне функціонування (RP), біль (BP), загальне здоров'я (GH), життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове емоційне функціонування (RE) та

психічне здоров'я (MH). Кожен компонент оцінюється за шкалою, що відображає ступінь обмеження або впливу захворювання на різні аспекти життя пацієнта.

Фізичне функціонування (PF): Ця шкала оцінює здатність пацієнта виконувати повсякденні фізичні активності, такі як ходьба, підйом по сходах, при цьому звертається увага на рівень обмежень, пов'язаних із захворюванням. Вища оцінка свідчить про менші обмеження в фізичному функціонуванні.

Рольове фізичне функціонування (RP): Ця шкала визначає, наскільки фізичні проблеми впливають на здатність пацієнта виконувати роботу чи виконувати інші звичайні повсякденні обов'язки. Вища оцінка вказує на менше обмеження у виконанні цих ролей.

Біль (BP): Оцінює інтенсивність болю, з яким стикається пацієнт, і його вплив на повсякденне життя. Вища оцінка свідчить про менший біль і його менший вплив на якість життя пацієнта.

Загальне здоров'я (GH): Ця шкала відображає суб'єктивне відчуття пацієнта щодо свого загального стану здоров'я. Пацієнти оцінюють своє здоров'я, вказуючи, наскільки вони задоволені його станом, а також їхнє відчуття загального самопочуття.

Життєва активність (VT): Оцінює рівень енергії, яку пацієнт відчуває, а також наявність втоми. Вища оцінка свідчить про меншу втому і більший рівень енергії.

Соціальне функціонування (SF): Ця шкала оцінює, наскільки фізичні або емоційні проблеми обмежують соціальну активність пацієнта. Вища оцінка свідчить про менші обмеження у соціальній активності.

Рольове емоційне функціонування (RE): Оцінює, наскільки емоційні проблеми впливають на здатність пацієнта виконувати свою роль у роботі або в інших важливих аспектах життя. Вища оцінка означає менше обмеження через емоційні труднощі.

Психічне здоров'я (МН): Оцінює психологічний стан пацієнта, включаючи наявність депресії, тривоги або іншого негативного емоційного стану. Вища оцінка вказує на кращий психічний стан і менші ознаки стресу або депресії.

Оцінка проводилась шляхом самозаповнення анкети пацієнтами під наглядом лікаря, що дозволяло отримати об'єктивні дані про вплив хронічного панкреатиту та цукрового діабету 2 типу на якість життя. Відповіді оцінювались за допомогою спеціальних таблиць, що перераховують бали для кожного з восьми показників, і результатів, які обчислювались у вигляді індексів. Ці індекси дозволяють визначити загальний рівень якості життя, а також оцінити ступінь обмежень у повсякденній діяльності, які можуть виникати внаслідок захворювання.

Застосування SF-36 дозволило отримати комплексну оцінку якості життя пацієнтів із ХП та ХП+ЦД2, що сприяло кращому розумінню того, як ці захворювання впливають на фізичне, емоційне та соціальне благополуччя пацієнтів.

2.3 Статистична обробка отриманих результатів

Для оцінки відповідності розподілу даних закону нормального розподілу застосовувався критерій Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk). Опис даних здійснювався за допомогою середнього арифметичного та стандартної похибки ($M \pm m$). Для перевірки статистичних гіпотез використовувався рівень статистичної значущості (p) менше 0,05. Для порівняння статистичних показників між трьома та більше незалежними вибірками з нормальним розподілом застосовувався однофакторний дисперсійний аналіз (One-way ANOVA) з подальшим проведенням постхок аналізу за допомогою тесту Тьюкі HSD (Honestly Significant Difference). У разі відсутності нормального розподілу вибірок використовувався Н-критерій Краскела-Уолліса (Kruskal-

Wallis H-test One-Way Analysis of Variance) та критерій Данна (Dunn's criterion) з постхок корекцією Холма (Holm correction). Тест Фрідмана (Friedman test) було використано для оцінки змін у групах, а як пост-хок метод – тест Коновера-Імана (Conover-Iman test) з поправкою Хольма (Holm correction).

Для оцінки взаємозв'язку між двома ознаками застосовувався кореляційний аналіз. У разі нормального розподілу даних використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона (Pearson's correlation coefficient, r), тоді як для даних з ненормальним розподілом застосовувався непараметричний метод рангової кореляції за Спірменом (Spearman's rank correlation, R). Оцінка значущості коефіцієнтів кореляції проводилася порівнянням отриманих коефіцієнтів з критичними значеннями з урахуванням ступенів свободи. Для інтерпретації значущості кореляцій використовувалася шкала Чеддока (Chaddock scale), де коефіцієнт менший за 0,30 свідчив про слабкий зв'язок, 0,30–0,49 – помірний, 0,50–0,69 – значний, 0,70–0,89 – сильний, а значення 0,90 і вище вказувало на дуже сильний зв'язок, близький до функціонального.

Для виявлення предикторів вибору лікувальних стратегій у пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП) та цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) застосовувалася бінарна логістична регресія. Позитивний результат (1) вважався за умови зниження рівня ендогенної інтоксикації після лікування, а негативний (0) – за відсутності зниження цього показника. Істинно позитивними та істинно негативними результатами вважались коректно визначені наявність або відсутність зниження рівня ендогенної інтоксикації. Прогностична здатність предикторів вибору тактики лікування оцінювалася за допомогою ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic), що включав в себе розрахунок таких характеристик, як площа під ROC-кривою (AUC, Area Under ROC Curve) з довірчим інтервалом (CI 95%), індекс Юдена (J, Youden index), асоційований критерій (cutoff point), чутливість (Se) та специфічність

(Sp) моделі. Значення AUC, рівне 0,5, вказувало на відсутність дискримінаційної здатності тесту, тоді як значення AUC у межах 0,7–0,8 вважали прийнятним, 0,8–0,9 – високим, а більше 0,9 – дуже точним.

Для обробки статистичних даних використовувались програмні засоби, зокрема «Microsoft Excel 2016», а також спеціалізовані програми для статистичного аналізу, такі як «STATISTICA[®] 8.0» (Stat Soft Inc., США), IBM[®] SPSS[®] Statistics Version 23.0, GraphPad Prism[®] 8.0, MedCalc[®] v.19.0.7, а також «R Studio» (версія 4.0.3), Minitab[®] 18 та «JMP[®] 14», що забезпечили комплексний підхід до обробки, аналізу та візуалізації даних.

РОЗДІЛ 3

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ, БІОХІМІЧНИХ ТА
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ
ПАНКРЕАТИТОМ ТА ПОЄДНАНИМ ХРОНІЧНИМ
ПАНКРЕАТИТОМ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

3.1 Оцінка екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу

Дослідження екзокринної функції підшлункової залози у пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) та його поєднанням із цукровим діабетом 2 типу (ХП+ЦД2) є важливим для розуміння ступеня порушень та розробки оптимальних підходів до лікування (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Аналіз показників екзокринної недостатності підшлункової залози у клінічних групах

Показник	Контроль (n=30)	ХП (n=32)	ХП+ЦД2 (n=77)	p ₁ - значення
α-еластаза, мкг/г	207,32 ± 12,45	108,20 ± 11,31*	99,10 ± 10,75*	< 0,05
Копрограма, бали	0,81 ± 0,53	3,34 ± 0,60*	3,64 ± 0,55*	< 0,05
УЗД ПЗ, бали	0,54 ± 0,52	3,27 ± 0,43*	3,50 ± 0,51*	< 0,05
Примітка. * – статистично достовірна різниця стосовно групи контролю (p<0,05); p ₁ – статистично достовірна різниця між групами з ХП та ХП+ЦД2				

Аналіз показав значне зниження рівня фекальної α-еластази у пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) та хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (ХП+ЦД2) порівняно з контрольною групою. У групі ХП цей показник був нижчим на 47,8%, а в групі ХП+ЦД2 – на 52,2%

($p < 0,05$). Відмінності між групами ХП та ХП+ЦД2 також були статистично значущими ($p < 0,05$).

Оцінка копрограми виявила виражене порушення екзокринної функції підшлункової залози у пацієнтів із ХП та ХП+ЦД2. Значення цього показника перевищувало контрольні рівні на 312,4 % та 349,4 % відповідно ($p < 0,05$).

За результатами ультразвукового дослідження підшлункової залози (УЗД ПЗ) у пацієнтів з ХП спостерігалось збільшення патологічних змін на 505,6 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 548,1% порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про значне порушення екзокринної функції підшлункової залози у пацієнтів з ХП та ХП+ЦД2. При цьому між групами ХП та ХП+ЦД2 виявлено статистично значущі відмінності, що вказує обтяжливий вплив коморбідності на ступінь вираженості змін ($p < 0,05$).

Дослідження вуглеводного обміну у пацієнтів із ХП та його поєднанням із ХП+ЦД2 дозволяє оцінити ступінь порушень метаболічної регуляції та їх особливості (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Аналіз показників вуглеводного обміну у клінічних групах

Показник	Контроль (n=30)	ХП (n=32)	ХП+ЦД2 (n=77)	p ₁ - значення
Глюкоза натще, ммоль/л	4,51 ± 0,63	4,85 ± 0,55*	6,61 ± 0,54*	< 0,05
НbA1c, %	5,50 ± 0,72	5,95 ± 0,65*	6,60 ± 0,63*	< 0,05
Індекс НОМА	1,33 ± 0,41	3,07 ± 0,37*	3,81 ± 0,35*	< 0,05
С-пептид, нг/мл	3,50 ± 0,43	3,67 ± 0,45*	3,70 ± 0,57*	< 0,05

Примітка. * – статистично достовірна різниця стосовно групи контролю ($p < 0,05$);
p₁ – статистично достовірна різниця між групами з ХП та ХП+ЦД2

Аналіз показав, що рівень глюкози натще у пацієнтів із ХП був підвищений на 7,5 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 46,6 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Відмінності між групами ХП та ХП+ЦД2 були статистично значущими ($p < 0,05$), що вказує на значне посилення гіперглікемії при поєднанні панкреатиту з цукровим діабетом.

Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) також був вищим у групах ХП та ХП+ЦД2. У пацієнтів із ХП його значення перевищувало контрольні показники на 8,2 %, тоді як у групі ХП+ЦД2 – на 20 % ($p < 0,05$).

Індекс інсулінорезистентності НОМА у пацієнтів із ХП був підвищений на 130,8 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 186,5 % порівняно з контролем ($p < 0,05$), що вказує на значне порушення чутливості до інсуліну.

Концентрація С-пептиду була також вищою у групах ХП та ХП+ЦД2 на 4,9 % та 5,7 % відповідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Оцінка симптомів за шкалою РЕІ-Q дозволяє визначити ступінь порушень з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із ХП та його поєднанням із цукровим діабетом 2 типу (ХП+ЦД2) (табл 3.3).

Аналіз показав, що вираженість абдомінальних симптомів у пацієнтів із ХП була вищою порівняно з контрольною групою на 4,25 раза, а у пацієнтів із ХП+ЦД2 – на 7,65 раза ($p < 0,05$).

Симптоми з боку дефекації у групі ХП перевищували контрольні показники на 2,88 раза, а у групі ХП+ЦД2 – на 5,78 раза ($p < 0,05$), що вказує на значне порушення функції кишківника при поєднанні панкреатиту з діабетом.

Загальна бальна оцінка симптомів була вищою у пацієнтів із ХП на 3,16 раза, а у групі ХП+ЦД2 – на 636,0 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Оцінка впливу симптомів на якість життя показала, що у групі ХП цей показник становив 1,06, а у пацієнтів із ХП+ЦД2 – 1,77, що свідчить про значно гірший загальний стан при поєднанні панкреатиту з цукровим діабетом ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3 – Порівняльний аналіз показників шкали РЕІ-Q у клінічних групах

Показник	Контроль (n=30)	ХП (n=32)	ХП+ЦД2 (n=77)	p ₁ - значення
Абдомінальні симптоми	0,20 ± 0,17	1,05 ± 0,17*	1,73 ± 0,16*	< 0,05
Симптоми з боку дефекації	0,27 ± 0,14	1,05 ± 0,15*	1,83 ± 0,19*	< 0,05
Загальна бальна оцінка симптомів	0,25 ± 0,18	1,04 ± 0,12*	1,84 ± 0,15*	< 0,05
Вплив	-	1,06 ± 0,18	1,77 ± 0,14	< 0,05
Загальна підсумкова бальна оцінка	-	1,00 ± 0,14	1,81 ± 0,18	< 0,05
Примітка. * – статистично достовірна різниця стосовно групи контролю ($p < 0,05$); p ₁ – статистично достовірна різниця між групами з ХП та ХП+ЦД2.				

Загальна підсумкова бальна оцінка симптомів була вищою у пацієнтів із ХП на 100,0 %, а у пацієнтів із ХП+ЦД2 – на 181,0 % порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів із ХП+ЦД2 відзначається більш виражена симптоматика та значно сильніший вплив на якість життя порівняно з пацієнтами із ізольованим ХП, що підтверджує важливість комплексного підходу до лікування цієї категорії пацієнтів.

3.2 Порівняльна оцінка показників синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу

Дослідження функціонального стану калікреїн-кінінової системи (ККС) у пацієнтів із ХП та його поєднанням із цукровим діабетом 2 типу (ХП+ЦД2) дозволяє оцінити особливості запальної та судинної реакції в цих групах (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Порівняльний аналіз показників калікреїн-кінінової системи у клінічних групах

Показник	Контроль (n=30)	ХП (n=32)	ХП+ЦД2 (n=77)	p ₁ - значен- ня
ПРА, ммоль/(год,л)	25,01 ± 1,52	34,56 ± 1,61*	43,78 ± 1,72*	< 0,05
КК, мкмоль/(хв,л)	106,52 ± 2,11	137,12 ± 2,23*	175,65 ± 2,31*	< 0,05
ПКК, мкмоль/(хв,л)	72,89 ± 2,80	62,12 ± 2,91*	54,30 ± 3,04*	< 0,05
α ₁ -ІІІ, г/л	1,11 ± 0,13	1,42 ± 0,09*	1,79 ± 0,08*	< 0,05
α ₂ -МГ, г/л	1,03 ± 0,11	1,32 ± 0,09*	1,51 ± 0,08*	< 0,05
Активність кінінази-ІІ, мкмоль/(хв,л)	192,65 ± 12,34	181,52 ± 11,81*	175,42 ± 11,61*	< 0,05
Примітка. * – статистично достовірна різниця стосовно групи контролю (p<0,05); p ₁ – статистично достовірна різниця між групами з ХП та ХП+ЦД2				

Аналіз показав, що рівень плазмової ренінової активності (ПРА) у пацієнтів із ХП був підвищений на 38,2 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 75,1 % порівняно з контролем (p<0,05). Це свідчить про підвищену активацію ренін-ангіотензинової системи, особливо при поєднанні панкреатиту з діабетом.

Активність калікреїну (КК) у пацієнтів із ХП була збільшена на 28,8 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 64,9 % порівняно з контролем ($p < 0,05$), що вказує на посилену активацію калікреїн-кінінового каскаду.

Показник прекалікреїнової активності (ПКК) був знижений на 14,8 % у групі ХП та на 25,5 % у пацієнтів із ХП+ЦД2 порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що може свідчити про виснаження резервів ККС у цих пацієнтів.

Концентрація α_1 -інгібітора протеїназ (α_1 -ІП) була підвищена у групі ХП на 27,9 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 61,3 % порівняно з контролем ($p < 0,05$), що свідчить про активацію механізмів протеолізу.

Рівень α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ) був збільшений у групі ХП на 28,2 %, а у пацієнтів із ХП+ЦД2 – на 46,6 % ($p < 0,05$), що може вказувати на компенсаторну реакцію, спрямовану на регуляцію протеолітичної активності.

Активність кінінази-II була знижена на 5,8 % у групі ХП та на 8,9 % у групі ХП+ЦД2 порівняно з контролем ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з порушенням деградації кінінів та накопиченням біологічно активних пептидів.

Таким чином, у пацієнтів із ХП та ХП+ЦД2 відзначається значна дисрегуляція калікреїн-кінінової системи, яка проявляється підвищенням активності ККС, виснаженням прекалікреїнового резерву та зниженням активності кінінази-II. Ці зміни більш виражені у пацієнтів із ХП+ЦД2, що може свідчити про додаткове навантаження на регуляторні механізми у зв'язку з наявністю цукрового діабету.

Дослідження індикаторів ендотоксикозу у пацієнтів із ХП та його поєднанням із цукровим діабетом 2 типу (ХП+ЦД2) дозволяє оцінити ступінь інтоксикації та метаболічних порушень (табл. 3.5).

Аналіз показав, що індекс ендогенної інтоксикації (ІЕІ) у пацієнтів із ХП був підвищений на 94,7 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 110,4% порівняно з

контролем ($p < 0,05$). Це вказує на значну активацію процесів інтоксикації, особливо при поєднанні панкреатиту з цукровим діабетом.

Таблиця 3.5 – Індикатори ендотоксикозу у пацієнтів різних клінічних груп

Показник	Контроль (n=30)	ХП (n=32)	ХП+ЦД2 (n=77)	p ₁ - значення
ІЕІ	18,03 ± 5,52	35,11 ± 5,43*	37,93 ± 5,31*	< 0,05
СМП254, ум, од,	460,15 ± 60,17	533,21 ± 59,83*	559,81 ± 59,52*	< 0,05
СМП280, ум, од,	180,04 ± 30,02	255,27 ± 29,82*	279,87 ± 29,62*	< 0,05
Примітка. * – статистично достовірна різниця стосовно групи контролю ($p < 0,05$); p ₁ – статистично достовірна різниця між групами з ХП та ХП+ЦД2.				

Рівень середньомолекулярних пептидів (СМП) при довжині хвилі 254 нм (СМП254) у пацієнтів із ХП перевищував контрольні значення на 15,9 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 21,7 % ($p < 0,05$).

Показник СМП при довжині хвилі 280 нм (СМП280) у пацієнтів із ХП був вищим за контроль на 41,8 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 55,5 % ($p < 0,05$), що свідчить про накопичення токсичних метаболітів у крові та підвищення рівня циркулюючих білкових токсинів.

Таким чином, у пацієнтів із ХП та ХП+ЦД2 відзначається значне підвищення маркерів ендотоксикозу, що свідчить про порушення детоксикаційної функції організму. Вираженість інтоксикації є більш значною у групі ХП+ЦД2, що може бути обумовлено додатковими метаболічними порушеннями, характерними для цукрового діабету.

Дослідження індексів інтоксикації у пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) та його поєднанням із цукровим діабетом 2 типу

(ХП+ЦД2) дозволяє оцінити вираженість запального процесу та рівень ендогенної інтоксикації (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Оцінка індексів інтоксикації у клінічних групах

Показник	Контроль (n=30)	ХП (n=32)	ХП+ЦД2 (n=77)	p ₁ - значення
Індекс Гаркаві	1,75 ± 0,32	2,67 ± 0,32*	2,85 ± 0,35*	< 0,05
ЛШ	1,06 ± 0,05	1,42 ± 0,06*	1,63 ± 0,05*	< 0,05
ГЛІ	7,71 ± 1,33	10,80 ± 1,35*	12,62 ± 1,31*	< 0,05
ІР	5,32 ± 1,11	9,40 ± 1,05*	10,56 ± 1,12*	< 0,05
ІЗЛФ	0,07 ± 0,02	0,12 ± 0,02*	0,15 ± 0,03*	< 0,05
Примітка. * – статистично достовірна різниця стосовно групи контролю (p<0,05); p ₁ – статистично достовірна різниця між групами з ХП та ХП+ЦД2.				

Аналіз показав, що індекс Гаркаві у пацієнтів із ХП був підвищений на 52,6 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 62,9 % порівняно з контрольною групою (p<0,05), що вказує на активацію стрес-реакцій організму.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛШ) у групі ХП перевищував контрольні значення на 34,0 %, а у пацієнтів із ХП+ЦД2 – на 53,8 % (p<0,05), що свідчить про більш виражену запальну реакцію при поєднанні панкреатиту з цукровим діабетом.

Гематологічний індекс інтоксикації (ГЛІ) у пацієнтів із ХП був вищим за контроль на 40,0 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 63,7 % (p<0,05), що підтверджує розвиток інтоксикаційного синдрому в обох групах.

Індекс інтегральної реактивності (ІР) у групі ХП був підвищений на 76,7 %, а у пацієнтів із ХП+ЦД2 – на 98,5 % порівняно з контрольною групою (p<0,05), що може свідчити про значне напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів.

Індекс зсуву лейкоцитарної формули (ІЗЛФ) у пацієнтів із ХП перевищував контроль на 71,4 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 114,3 % (p<0,05),

що свідчить про посилення нейтрофільного зсуву крові у бік запальної реакції.

Таким чином, отримані результати вказують на наявність вираженого інтоксикаційного синдрому у пацієнтів із ХП, який ще більше посилюється при його поєднанні з ЦД2. Це підтверджується значним підвищенням усіх досліджених індексів інтоксикації, що вказує на необхідність проведення детоксикаційної терапії в комплексному лікуванні таких пацієнтів.

Дослідження біохімічних показників та маркерів запалення у пацієнтів із ХП та поєднанням ХП+ЦД2 дозволяє оцінити рівень функціональних порушень організму та ступінь запального процесу (табл. 3.7).

Аналіз показав, що рівень креатиніну у пацієнтів із ХП був підвищений на 7,4%, а у групі ХП+ЦД2 – на 11,7% порівняно з контролем ($p < 0,05$), що може свідчити про початкові порушення функції нирок, особливо виражені у групі ХП+ЦД2.

Рівень амілази крові у групі ХП зріс на 45,7%, а у пацієнтів із ХП+ЦД2 – на 49,6% ($p < 0,05$), що підтверджує активацію ферментативної активності підшлункової залози.

Активність діастази сечі була значно вищою у пацієнтів із ХП (на 269,7%), а у групі ХП+ЦД2 – на 333,5% порівняно з контролем ($p < 0,05$), що свідчить про виражене ураження підшлункової залози у цих пацієнтів.

Рівень загального білірубіну у пацієнтів із ХП був підвищений на 16,5%, а у групі ХП+ЦД2 – на 34,6% порівняно з контролем ($p < 0,05$), що може свідчити про порушення жовчовидільної функції печінки та застійні явища.

Активність лужної фосфатази зросла на 39,4 % у групі ХП та на 44,7 % у пацієнтів із ХП+ЦД2 ($p < 0,05$), що також свідчить про можливе ураження гепатобіліарної системи.

Таблиця 3.7 – Аналіз біохімічних показників та маркерів запалення у клінічних групах

Показник	Контроль (n=30)	ХП (n=32)	ХП+ЦД2 (n=77)	p- значення
Креатинін, мкмоль/л	81,51 ± 3,47	87,58 ± 8,31*	91,08 ± 6,22*	< 0,05
Амілаза крові, Од/л	93,25 ± 4,78	135,87 ± 4,87*	139,54 ± 5,78*	< 0,05
Діастаза сечі, Од/л	96,56 ± 12,78	357,00 ± 19,69*	418,48 ± 18,18*	< 0,05
Білірубін, мкмоль/л	12,48 ± 2,47	14,54 ± 2,10*	16,80 ± 2,40*	< 0,05
Лужна фосфатаза, Од/л	65,54 ± 6,71	91,38 ± 5,78*	94,80 ± 7,56*	< 0,05
СРБ, мг/л	3,15 ± 0,71	5,77 ± 0,93*	6,62 ± 0,59*	< 0,05
ШОЕ, мм/год	5,54 ± 2,45	25,23 ± 1,61*	28,28 ± 2,89*	< 0,05
D-димер, нг/мл	105,45 ± 22,57	291,31 ± 19,65*	313,32 ± 24,12*	< 0,05
Феритин, нг/мл	42,47 ± 11,79	101,65 ± 12,22*	108,96 ± 14,58*	< 0,05
Прокальцитонін, нг/мл	0,10 ± 0,03	0,75 ± 0,22*	0,98 ± 0,26*	< 0,05
Примітка. * – статистично достовірна різниця стосовно групи контролю (p<0,05); p ₁ – статистично достовірна різниця між групами з ХП та ХП+ЦД2.				

Рівень С-реактивного білка (СРБ) у пацієнтів із ХП був вищим за контроль на 83,2 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 110,2 % (p<0,05), що вказує на хронічний запальний процес.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) у пацієнтів із ХП була підвищена на 355,4 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 410,3 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що свідчить про активацію запальної реакції.

Рівень D-димеру у пацієнтів із ХП перевищував контрольні значення на 176,2 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 197,1 % ($p < 0,05$), що вказує на порушення згортання крові та можливі ризики тромбоутворення.

Концентрація феритину у групі ХП була вищою за контроль на 139,4 %, а у пацієнтів із ХП+ЦД2 – на 156,6 % ($p < 0,05$), що може свідчити про хронічне запалення та оксидативний стрес.

Рівень прокальцитоніну у пацієнтів із ХП перевищував контроль на 650 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 880 % ($p < 0,05$), що є ознакою системного запалення та, ймовірно, бактеріальної транслокації.

Таким чином, у пацієнтів із ХП та особливо у групі ХП+ЦД2 спостерігається виражений запальний процес, порушення функції підшлункової залози, печінки та ознаки системної інтоксикації. Отримані результати підкреслюють необхідність контролю запальних маркерів та корекції метаболічних порушень у комплексному підході до лікування цих пацієнтів.

3.3 Дослідження показників якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу

Дослідження якості життя у пацієнтів із ХП та поєднанням ХП+ЦД2 за допомогою опитувальника SF-36 дозволяє оцінити вплив захворювань на фізичний, соціальний та психоемоційний стан пацієнтів (табл. 3.8).

Аналіз показав, що рівень фізичного функціонування (PF) у пацієнтів із ХП був нижчим на 31,2 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 41,4 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що свідчить про суттєве зниження здатності до виконання повсякденних фізичних навантажень.

Таблиця 3.8 – Оцінка шкал опитувальника SF-36 у клінічних групах

Показник	Контроль (n=30)	ХП (n=32)	ХП+ЦД2 (n=77)	p ₁ - значення
Фізичне функціонування (PF)	90,85 ± 7,24	62,45 ± 7,55*	53,25 ± 6,21*	< 0,05
Рольове фіз. функціонування (RP)	95,12 ± 9,54	49,23 ± 9,22*	38,60 ± 9,35*	< 0,05
Біль (BP)	86,33 ± 8,78	47,52 ± 8,52*	39,10 ± 8,27*	< 0,05
Загальне здоров'я (GH)	91,80 ± 8,69	53,54 ± 8,41*	43,71 ± 7,55*	< 0,05
Життєва активність (VT)	94,57 ± 9,25	46,55 ± 8,11	37,85 ± 8,56	< 0,05
Соціальне функціонування (SF)	95,57 ± 9,46	57,54 ± 9,54*	49,30 ± 9,12*	< 0,05
Рольове емоційне функц. (RE)	96,65 ± 9,17	49,54 ± 9,21*	38,52 ± 9,25*	< 0,05
Психічне здоров'я (MH)	91,96 ± 9,52	55,23 ± 9,43*	45,82 ± 8,63*	< 0,05
Примітка. * – статистично достовірна різниця стосовно групи контролю (p<0,05); p ₁ – статистично достовірна різниця між групами з ХП та ХП+ЦД2				

Рольове фізичне функціонування (RP) у пацієнтів із ХП було знижене на 48,3 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 59,4 % (p<0,05), що свідчить про значні обмеження у виконанні професійних та соціальних обов'язків через проблеми зі здоров'ям.

Інтенсивність болю (BP) у пацієнтів із ХП була нижчою на 44,9 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 54,7 % порівняно з контролем (p<0,05), що вказує на виражений больовий синдром, особливо у пацієнтів із поєднаною патологією.

Загальне здоров'я (GH) у групі ХП було знижене на 41,7 %, а у пацієнтів із ХП+ЦД2 – на 52,3 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що відображає суб'єктивне погіршення стану здоров'я та адаптаційних можливостей.

Життєва активність (VT) була меншою на 50,8 % у пацієнтів із ХП та на 60 % у групі ХП+ЦД2 порівняно з контролем, що свідчить про виснаженість та знижену енергію.

Соціальне функціонування (SF) у групі ХП було нижчим за контроль на 39,8 %, а у пацієнтів із ХП+ЦД2 – на 48,4 % ($p < 0,05$), що вказує на значні обмеження у соціальній активності та взаємодії з оточенням.

Рольове емоційне функціонування (RE) у пацієнтів із ХП було знижене на 48,7 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 60,1 % ($p < 0,05$), що свідчить про емоційні труднощі у виконанні повсякденних обов'язків.

Психічне здоров'я (MH) у групі ХП було нижчим за контроль на 39,9 %, а у пацієнтів із ХП+ЦД2 – на 50,2 % ($p < 0,05$), що відображає підвищений рівень стресу, тривожності та депресивних станів.

Таким чином, у пацієнтів із ХП спостерігається суттєве погіршення якості життя, яке ще більше виражене при поєднанні ХП+ЦД2. Зниження показників SF-36 у групі ХП+ЦД2 свідчить про більш значні порушення фізичного, соціального та емоційного стану, що потребує комплексного підходу до лікування, включаючи медичну, соціальну та психологічну підтримку.

Результати розділу та їх обговорення

У розділі проведено порівняльний аналіз клінічних, біохімічних та функціональних показників у пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) та його поєднанням із цукровим діабетом 2 типу (ХП+ЦД2). Дослідження показали, що у пацієнтів із поєднаною патологією значно вираженіші порушення екзокринної функції підшлункової залози. Вони мали нижчі показники фекальної α -еластази – у групі ХП зниження становило 47,8 %, а у

ХП+ЦД2 – 52,2 % ($p < 0,05$). Крім того, результати копрограми показали збільшення показників на 3,12 раза у групі ХП та на 3,49 раза у групі ХП+ЦД2 ($p < 0,05$), а патологічні зміни за даними УЗД були більш вираженими на 5,06 раза і 5,48 раза відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз вуглеводного обміну показав, що у пацієнтів із ХП+ЦД2 рівень глюкози натще був підвищений на 46,6 %, тоді як у пацієнтів із ХП – лише на 7,5 % ($p < 0,05$). Глікований гемоглобін зріс на 8,2% у ХП та на 20 % у ХП+ЦД2 ($p < 0,05$). Індекс інсулінорезистентності НОМА показав значне підвищення на 130,8% у ХП і на 186,5% у ХП+ЦД2 ($p < 0,05$), що свідчить про прогресуюче порушення чутливості до інсуліну.

Синдром ендогенної інтоксикації у групі ХП+ЦД2 проявлявся ще більш вираженим підвищенням показників інтоксикації. Індекс Гаркаві зріс на 52,6 % у ХП і на 62,9 % у ХП+ЦД2 ($p < 0,05$), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) був підвищений на 34,0 % у ХП і на 53,8 % у ХП+ЦД2 ($p < 0,05$). Рівень середньомолекулярних пептидів (СМП) при 280 нм зріс на 41,8 % у ХП і на 55,5 % у ХП+ЦД2 ($p < 0,05$), що вказує на значне накопичення токсичних метаболітів.

Запальні процеси у пацієнтів із ХП та ХП+ЦД2 також мали суттєві відмінності. У групі ХП+ЦД2 рівень С-реактивного білка був підвищений на 110,2 % (у ХП – на 83,2 %, $p < 0,05$), ШОЕ – на 410,3 % (у ХП – на 355,4 %, $p < 0,05$), D-димер – на 197,1 % (у ХП – на 176,2 %, $p < 0,05$), а прокальцитонін – на 880 % (у ХП – на 650 %, $p < 0,05$). Це свідчить про наявність системного запалення, більш вираженого у групі ХП+ЦД2.

Дослідження якості життя за шкалою SF-36 продемонструвало, що пацієнти із ХП мали значне зниження фізичного та емоційного благополуччя, а у групі ХП+ЦД2 ці показники були ще гіршими. Фізичне функціонування знизилося на 31,2 % у ХП і на 41,4 % у ХП+ЦД2 ($p < 0,05$), рольове фізичне функціонування – на 48,3 % у ХП і на 59,4 % у ХП+ЦД2 ($p < 0,05$), соціальна активність – на 39,8 % у ХП і на 48,4 % у ХП+ЦД2 ($p < 0,05$). Загальне

здоров'я пацієнтів із ХП знизилося на 41,7 %, а у групі ХП+ЦД2 – на 52,3 % ($p < 0,05$), що свідчить про значне погіршення суб'єктивного самопочуття.

Загалом, отримані результати підтверджують, що пацієнти з поєднаним хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу мають більш виражені клінічні та біохімічні порушення, вищий рівень інтоксикації та значно нижчу якість життя. Це обґрунтовує необхідність індивідуалізованого підходу до лікування таких пацієнтів, з урахуванням усіх аспектів їхнього стану.

Результати розділу висвітлено у наукових працях автора [1, 2, 3, 14, 18, 24, 25, 68, 69, 208, 209]

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГРАМ ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

4.1 Аналіз динаміки показників екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2-го типу

Проведено аналіз показників екзокринної недостатності підшлункової залози у пацієнтів із ХП і ЦД2 протягом періоду лікування із застосуванням різних терапевтичних програм (табл. 4.1). Встановлено статистично значущі зміни рівня фекальної еластази-1 у всіх трьох досліджуваних групах протягом періоду спостереження ($p < 0,05$). Також виявлено статистично значущу різницю між рівнями фекальної α -еластази через 10 днів від початку лікування, причому найвагомійший результат спостерігався у 3 групі ($p < 0,05$). Ще більшу статистично значущу різницю між показниками зафіксовано через місяць після початку лікування, при цьому найвиразніший ефект відзначався у 3 групі ($p < 0,01$).

Також було проведено аналіз динаміки змін суми балів копрограми (у балах) у пацієнтів із ХП та ЦД2 протягом курсу лікування із застосуванням різних терапевтичних підходів. Виявлено статистично значуще зниження балів копрограми в усіх трьох досліджуваних групах упродовж періоду спостереження ($p < 0,05$). Через 10 днів від початку лікування зафіксовано достовірну різницю між групами, при цьому більш значуще покращення відзначалося у 3 групі ($p < 0,05$). Через місяць після початку терапії розбіжності між показниками стали ще більш значущими, а найкращі результати зафіксовано в 3 групі ($p < 0,01$).

Таблиця 4.1 – Динаміка змін рівня α -еластази, суми балів копрограми та УЗД ПЗ у пацієнтів різних груп

Показник		До лікування	10 днів	1 місяць	Δ	p_1
α -еластаза, мкг/г	1 група (n=26)	95,30 \pm 12,45*	100,55 \pm 10,12*	105,70 \pm 8,33*	10,41 \pm 1,45	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	97,20 \pm 11,30*	102,10 \pm 9,87*	108,40 \pm 7,50*	11,09 \pm 9,58	< 0,05
207,32 \pm 12,45	3 група (n=25)	99,10 \pm 10,75*	103,50 \pm 9,24*	110,00 \pm 6,60*	11,29 \pm 8,54	< 0,05
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Копрограма, бали	1 група (n=26)	3,80 \pm 0,50*	3,10 \pm 0,40*	2,42 \pm 0,30*	-1,39 \pm -0,29	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	3,74 \pm 0,60*	3,04 \pm 0,45*	2,50 \pm 0,35*	-1,69 \pm -0,47	< 0,05
0,81 \pm 0,53	3 група (n=25)	3,60 \pm 0,55*	2,90 \pm 0,50*	2,30 \pm 0,40*	-1,37 \pm -0,52	< 0,05
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
УЗД ПЗ, бали	1 група (n=26)	3,54 \pm 0,52*	3,12 \pm 0,40*	2,43 \pm 0,30*	-1,11 \pm -0,47	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	3,57 \pm 0,43*	3,00 \pm 0,45*	2,31 \pm 0,35*	-1,26 \pm -0,41	< 0,05
0,54 \pm 0,52	3 група (n=25)	3,52 \pm 0,51*	2,87 \pm 0,50*	2,25 \pm 0,40*	-1,29 \pm -0,45	< 0,05
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-

Примітка. p₁ – статистична значуща різниця між показниками у одній групі протягом періоду спостереження; p₂ – статистично значуща різниця між групами у один період спостереження; * – статистична значуща різниця стосовно групи контролю (p < 0,05); ** – статистична значуща різниця дельт показників до лікування і через 1 місяць.

Проведено аналіз динаміки змін суми балів УЗД ПЗ (у балах) у пацієнтів із ХП та ЦД2 протягом періоду лікування із застосуванням різних терапевтичних методик. Виявлено статистично значуще зниження балів УЗД ПЗ в усіх трьох досліджуваних групах упродовж періоду спостереження ($p < 0,05$). Через 10 днів від початку лікування зафіксовано достовірну різницю між групами, при цьому найвираженіше покращення відзначалося у 3 групі ($p < 0,05$). Через місяць після початку терапії розбіжності між показниками стали ще більш значущими, а найкращі результати зафіксовано в 3 групі ($p < 0,01$).

Також виявлено статистично достовірну різницю значень Δ -показників до початку лікування та через місяць після його завершення ($p < 0,05$), що свідчить про виражений позитивний ефект запропонованої терапії.

Ці результати свідчать про доцільність застосування малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії у лікуванні пацієнтів із ХП та ЦД2 при терапевтичному загостренні ХП за показниками екзокринної недостатності підшлункової залози.

Проведено аналіз динаміки змін показників вуглеводного обміну у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних терапевтичних програм (табл. 4.2). Встановлено статистично значуще зниження рівня глюкози натще у всіх трьох досліджуваних групах протягом періоду спостереження ($p < 0,05$). Через 10 днів від початку лікування виявлено достовірну різницю між групами, при цьому найвираженіше зниження рівня глюкози натще спостерігалось у 3 групі ($p < 0,05$). Через місяць після початку терапії статистично значуща різниця між показниками стала ще більш вираженою, а найкращий результат зафіксовано у 3 групі ($p < 0,01$).

Було проведено аналіз динаміки змін рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних терапевтичних стратегій. Виявлено статистично значуще зниження рівня HbA1c у всіх трьох досліджуваних групах протягом періоду спостереження ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2 – Динаміка змін показників вуглеводного обміну у пацієнтів з ХП та ЦД2

Показник		До лікування	10 днів	1 місяць	Δ	p_1
Глюкоза натще, ммоль/л	1 група (n=26)	6,54 ± 0,67*	6,12 ± 0,51*	5,64 ± 0,45*	-0,91 ± -0,61	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	6,55 ± 0,54*	6,09 ± 0,45*	5,50 ± 0,42*	-1,05 ± -0,43	< 0,05
4,51 ± 0,63	3 група (n=25)	6,61 ± 0,53*	5,90 ± 0,42*	5,41 ± 0,35*	-1,19 ± -0,43	< 0,05
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
HbA1c, %	1 група (n=26)	6,50 ± 0,72*	6,20 ± 0,62*	5,82 ± 0,55*	-0,68 ± -0,63	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	6,55 ± 0,67*	6,14 ± 0,55*	5,70 ± 0,53*	-0,85 ± -0,54	< 0,05
5,50 ± 0,72	3 група (n=25)	6,61 ± 0,60*	6,03 ± 0,50*	5,61 ± 0,45*	-1,03 ± -0,52	< 0,05
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Індекс НОМА	1 група (n=26)	4,33 ± 0,40*	4,07 ± 0,35*	3,73 ± 0,30*	-0,59 ± -0,34	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	4,07 ± 0,37*	3,73 ± 0,33*	3,42 ± 0,28*	-0,65 ± -0,32	< 0,05
1,33 ± 0,41	3 група (n=25)	3,80 ± 0,35*	3,38 ± 0,32*	3,12 ± 0,30*	-0,68 ± -0,32	< 0,05
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
С-пептид, нг/мл	1 група (n=26)	3,56 ± 0,40*	3,03 ± 0,35*	2,52 ± 0,32*	-1,05 ± -0,35	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	3,61 ± 0,45*	3,10 ± 0,46*	2,62 ± 0,35*	-1,06 ± -0,42	< 0,05
3,50 ± 0,43	3 група (n=25)	3,70 ± 0,50*	3,20 ± 0,45*	2,71 ± 0,40*	-0,99 ± -0,43	< 0,05
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Примітка. p ₁ – статистична значуща різниця між показниками у одній групі протягом періоду спостереження; p ₂ – статистично значуща різниця між групами у один період спостереження; * – статистична значуща різниця стосовно групи контролю (p < 0,05); ** – статистична значуща різниця дельт показників до лікування і через 1 місяць.						

Через 10 днів після початку лікування встановлено достовірну різницю між групами, при цьому найвираженіше зниження рівня HbA1c спостерігалось у 3 групі ($p < 0,05$). Через місяць після початку терапії статистично значуща різниця між показниками стала ще більш вираженою, а найкращий терапевтичний ефект спостерігався у 3 групі ($p < 0,01$).

Проведено аналіз динаміки змін індексу НОМА у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних терапевтичних підходів. Виявлено статистично значуще зниження значень індексу НОМА у всіх трьох досліджуваних групах протягом періоду спостереження ($p < 0,05$). Через 10 днів після початку лікування зафіксовано достовірні міжгрупові відмінності, причому найвираженіше покращення показників інсулінорезистентності спостерігалось у 3 групі ($p < 0,05$). Через місяць після початку терапії статистично значуща різниця між групами стала ще більш вираженою, а найкращий результат зафіксовано у 3 групі ($p < 0,01$).

Досліджено динаміку змін рівня С-пептиду у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних терапевтичних підходів. Встановлено статистично значуще зниження рівня С-пептиду в усіх трьох досліджуваних групах протягом періоду спостереження ($p < 0,05$). Через 10 днів після початку лікування зафіксовано достовірні відмінності між групами, причому найвираженіше зниження рівня С-пептиду спостерігалось у 3 групі. Через місяць після початку терапії міжгрупові відмінності стали ще більш статистично значущими, а найкращий терапевтичний ефект було відзначено в 3 групі ($p < 0,01$).

Також виявлено статистично достовірну різницю значень Δ -показників до початку лікування та через місяць після його завершення ($p < 0,05$), що свідчить про виражений позитивний ефект запропонованої терапії.

Ці результати підтверджують доцільність використання малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії у лікуванні пацієнтів із ХП та ЦД2 при загостренні ХП за показниками вуглеводного обміну.

Проведено аналіз динаміки змін симптомів екзокринної недостатності підшлункової залози у пацієнтів із ХП та ЦД2 за шкалою PEI-Q у процесі застосування різних терапевтичних підходів (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Динаміка змін показників шкали REI-Q у пацієнтів з ХП та ЦД2

Показник		До лікування	10 днів	1 місяць	Δ	p_1
Абдомінальні симптоми	1 група (n=26)	1,80 ± 0,18*	1,50 ± 0,20*	1,20 ± 0,15*	-0,59 ± -0,20	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	1,75 ± 0,17*	1,40 ± 0,18*	1,10 ± 0,13*	-0,65 ± -0,15	< 0,05
0,20 ± 0,17	3 група (n=25)	1,73 ± 0,16*	1,30 ± 0,17*	1,00 ± 0,12*	-0,74 ± -0,16	< 0,05
p_2 -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Симптоми з боку дефекації	1 група (n=26)	1,87 ± 0,19*	1,60 ± 0,18*	1,30 ± 0,15*	-0,58 ± -0,16	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	1,85 ± 0,17*	1,50 ± 0,20*	1,20 ± 0,14*	-0,65 ± -0,17	< 0,05
0,27 ± 0,14	3 група (n=25)	1,83 ± 0,16*	1,40 ± 0,18*	1,10 ± 0,12*	-0,73 ± -0,18	< 0,05
p_2 -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	-**< 0,05	
Загальна бальна оцінка симптомів	1 група (n=26)	1,85 ± 0,18*	1,55 ± 0,20*	1,25 ± 0,15*	-0,61 ± -0,15	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	1,84 ± 0,17*	1,50 ± 0,18*	1,20 ± 0,13*	-0,63 ± -0,16	< 0,05
0,25 ± 0,18	3 група (n=25)	1,84 ± 0,16*	1,45 ± 0,19*	1,12 ± 0,12*	-0,72 ± -0,14	< 0,05
p_2 -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Вплив	1 група (n=26)	1,78 ± 0,18	1,55 ± 0,20	1,32 ± 0,15	-0,46 ± -0,16	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	1,76 ± 0,17	1,50 ± 0,18	1,25 ± 0,13	-0,52 ± -0,14	< 0,05
-	3 група (n=25)	1,77 ± 0,16	1,45 ± 0,19	1,21 ± 0,12	-0,56 ± -0,15	< 0,05
p_2 -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Загальна підсумкова бальна оцінка	1 група	1,81 ± 0,18	1,57 ± 0,19	1,40 ± 0,15	-0,41 ± -0,16	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група	1,80 ± 0,17	1,55 ± 0,19	1,38 ± 0,14	-0,42 ± -0,17	< 0,05
-	3 група	1,81 ± 0,16	1,50 ± 0,18	1,35 ± 0,16	-0,47 ± -0,17	< 0,05
p -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-

Примітка. p_1 – статистична значуща різниця між показниками у одній групі протягом періоду спостереження; p_2 – статистично значуща різниця між групами у один період спостереження; * – статистична значуща різниця стосовно групи контролю ($p < 0,05$); ** – статистична значуща різниця дельт показників до лікування і через 1 місяць.

Встановлено статистично значуще зменшення вираженості абдомінальних симптомів, симптомів з боку дефекації та загальної бальної оцінки симптомів у всіх трьох досліджуваних групах протягом періоду спостереження ($p < 0,05$).

Через 10 днів після початку лікування зафіксовано достовірні міжгрупові відмінності, при цьому найвираженіше зниження проявів екзокринної недостатності спостерігалось у третій групі ($p < 0,05$). Через місяць після початку терапії статистично значущі відмінності стали ще більш вираженими, що проявилось у зниженні загальної підсумкової бальної оцінки симптомів та зменшенні їх негативного впливу на якість життя, при цьому найкращі результати спостерігалися у третій групі ($p < 0,01$).

Також виявлено статистично достовірну різницю значень Δ -показників до початку лікування та через місяць після його завершення ($p < 0,05$), що свідчить про виражений позитивний ефект запропонованої терапії.

Ці результати підтверджують доцільність використання малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії у лікуванні пацієнтів із ХП та ЦД2 при загостренні ХП, що підтверджується показниками шкал опитувальника PEI-Q.

4.2 Аналіз динаміки показників синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2-го типу під впливом різних методик лікування

Проведено аналіз змін показників калікреїн-кінінової системи у пацієнтів з ХП та ЦД2 під впливом різних лікувальних стратегій (табл. 4.4). У першій групі протягом лікування спостерігалися статистично значущі зміни протеолітичної активності плазми (ПРА) ($p < 0,05$). У другій групі також зафіксовано статистично значущі зміни рівня ПРА ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4 – Динаміка змін показників калікреїн-кінінової системи у пацієнтів з ХП та ЦД2

Показник		До лікування	10 днів	1 місяць	Δ	p ₁
1		2	3	4	5	6
ПРА, ммоль/(год,л)	1 група (n=26)	44,00 ± 1,50*	43,50 ± 1,43*	43,20 ± 1,30*	-0,81 ± -0,21	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	44,50 ± 1,62*	43,04 ± 1,50*	42,81 ± 1,41*	-1,68 ± -0,52	< 0,05
25,01 ± 1,52	3 група (n=25)	43,78 ± 1,70*	42,52 ± 1,60*	42,00 ± 1,52*	-1,79 ± -0,39	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,05	**< 0,05	-
КК, мкмоль/(хв,л)	1 група (n=26)	176,52 ± 2,10*	175,80 ± 2,05*	175,32 ± 2,06*	-1,21 ± -0,47	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	177,00 ± 2,26*	176,03 ± 2,10*	175,60 ± 2,11*	-1,40 ± -0,61	< 0,05
106,52 ± 2,11	3 група (n=25)	175,65 ± 2,30*	174,07 ± 2,24*	173,31 ± 2,10*	-2,34 ± -0,53	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,05	**< 0,05	-
ПКК, мкмоль/(хв,л)	1 група (n=26)	53,89 ± 2,81*	54,10 ± 2,72*	55,32 ± 2,60*	1,43 ± 0,59	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	54,10 ± 2,90*	55,52 ± 2,80*	57,80 ± 2,73*	3,70 ± 0,71	< 0,05
72,89 ± 2,80	3 група (n=25)	54,34 ± 3,06*	57,00 ± 2,93*	59,51 ± 2,80*	5,17 ± 0,87	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,05	**< 0,05	-
α ₁ -ІІІ, г/л	1 група (n=26)	1,81 ± 0,10*	1,78 ± 0,09*	1,71 ± 0,07*	-0,11 ± -0,06	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	1,80 ± 0,09*	1,66 ± 0,07*	1,66 ± 0,04*	-0,14 ± -0,07	< 0,05
1,11 ± 0,13	3 група (n=25)	1,79 ± 0,05*	1,60 ± 0,06*	1,51 ± 0,05*	-0,28 ± -0,02	< 0,01

Продовження таблиці 4.4

1		2	3	4	5	6
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,05	**< 0,05	-
α ₂ -МГ, г/л	1 група (n=26)	1,53 ± 0,10*	1,51 ± 0,08*	1,48 ± 0,09*	-0,05 ± -0,02	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	1,52 ± 0,09*	1,49 ± 0,07*	1,45 ± 0,06*	-0,08 ± -0,03	< 0,05
1,03 ± 0,11	3 група (n=25)	1,51 ± 0,11*	1,41 ± 0,04*	1,35 ± 0,05*	-0,16 ± -0,07	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,05	**< 0,05	-
Активність кінінази- II, мкмоль/(хв,л)	1 група (n=26)	173,65 ± 12,30*	178,45 ± 11,70*	182,35 ± 11,26*	8,71 ± 3,11	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	174,53 ± 11,82*	180,34 ± 11,52*	185,21 ± 10,90*	10,69 ± 3,77	< 0,01
192,65 ± 12,34	3 група (n=25)	175,40 ± 11,61*	183,25 ± 10,90*	189,10 ± 10,58*	13,73 ± 3,89	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,05	**< 0,05	-
Примітка. p ₁ – статистична значуща різниця між показниками у одній групі протягом періоду спостереження; p ₂ – статистично значуща різниця між групами у один період спостереження; * – статистична значуща різниця стосовно групи контролю (p < 0,05); ** – статистична значуща різниця дельт показників до лікування і через 1 місяць.						

У третій групі спостерігалася більш виражена позитивна динаміка ПРА ($p < 0,01$). При порівнянні рівня даного показника між групами на 10-й день лікування була виявлена статистично значуща різниця ($p < 0,05$), яка зберігалася та стала ще більш значущою через місяць лікування ($p < 0,05$).

Проведено аналіз змін показників калікреїну (КК) в пацієнтів з ХП та ЦД2 під впливом різних лікувальних стратегій. У першій групі протягом лікування було виявлено статистично значущі зміни рівня калікреїну ($p < 0,05$). У другій групі також спостерігалися статистично значущі зміни рівня калікреїну ($p < 0,05$).

У третій групі спостерігалася виражена позитивна динаміка рівня калікреїну ($p < 0,01$). При порівнянні рівня калікреїну між групами на 10-й день лікування була виявлена статистично значуща різниця ($p < 0,05$), а через місяць лікування ця різниця стала ще більш вираженою ($p < 0,05$).

Було проведено оцінку динаміки рівня прекалікреїну (ПКК) у пацієнтів з ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування. У першій групі протягом лікування зафіксовано статистично значущі зміни рівня прекалікреїну ($p < 0,05$). У другій групі також спостерігалися статистично значущі зміни рівня цього показника ($p < 0,05$).

У третій групі відзначалася більш виражена позитивна динаміка рівня прекалікреїну ($p < 0,01$). Порівняння рівня прекалікреїну між групами на 10-й день лікування виявило статистично значущу різницю ($p < 0,05$), а через місяць лікування ця різниця стала ще більш значущою ($p < 0,05$).

За результатами аналізу динаміки рівня α_1 -інгібітора протеаз (α_1 -ІП) у пацієнтів з ХП та ЦД2 за різними методами лікування у першій групі протягом лікування виявлено статистично значущі зміни рівня α_1 -ІП ($p < 0,05$). Також у другій групі відзначені статистично значущі зміни рівня цього показника ($p < 0,05$).

У третій групі спостерігалася більш виражена позитивна динаміка рівня α_1 -ІП ($p < 0,01$). При порівнянні рівня цього показника між групами на

10-й день лікування була виявлена статистично значуща різниця ($p < 0,05$), а через місяць лікування ця різниця стала ще більш вираженою ($p < 0,05$).

Вивчено зміну рівня α_2 -мікроглобуліну (α_2 -МГ) у пацієнтів з ХП та ЦД2 за різними терапевтичними схемами. У першій групі протягом усього періоду лікування було виявлено статистично значущі зміни цього показника ($p < 0,05$). Водночас у другій групі також спостерігалися суттєві зміни рівня α_2 -МГ ($p < 0,05$). У третій групі відзначено значну позитивну динаміку цього показника ($p < 0,01$).

При порівнянні між групами на 10-й день лікування була зафіксована статистично значуща різниця ($p < 0,05$), яка стала ще більш вираженою через місяць терапії ($p < 0,05$).

Було здійснено оцінку динаміки активності кінінази-II у пацієнтів з ХП та ЦД2 під впливом різних лікувальних схем. У першій групі протягом лікування було зафіксовано статистично значущі зміни активності кінінази-II ($p < 0,05$). У другій групі спостерігалася статистично значуща зміна цього показника ($p < 0,05$).

У третій групі відзначалася виражена позитивна динаміка активності кінінази-II ($p < 0,01$). При порівнянні рівня активності кінінази-II між групами на 10-й день лікування була виявлена статистично значуща різниця ($p < 0,05$), а через місяць терапії ця різниця стала ще більш вираженою ($p < 0,05$).

Ці результати підтверджують доцільність використання малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії у лікуванні пацієнтів із ХП та ЦД2 при загостренні ХП, що обґрунтовується динамікою показників калікреїн-кінінової системи.

Проведено аналіз динаміки змін показників ендотоксикозу у досліджуваних групах під впливом різних методів лікування (табл. 4.5). Аналіз змін рівня ІЕІ виявив статистично значущі зміни у першій і другій групах протягом періоду лікування ($p < 0,05$). У третій групі зафіксовано вираженіші статистично значущі зміни рівня ІЕІ ($p < 0,01$).

Таблиця 4.5 – Динаміка змін показників ендотоксикозу у пацієнтів з ХП та ЦД2

Показник		До лікування	10 днів	1 місяць	Δ	p_1
ІЕІ	1 група	38,00 ±	37,87 ±	37,60 ±	-0,39 ±	< 0,05
	(n=26)	5,52*	5,30*	5,14*	-0,07	
Контроль (n=30)	2 група	38,14 ±	35,80 ±	36,56 ±	-1,58 ±	< 0,05
	(n=26)	5,40*	5,24*	5,30*	-0,21	
18,03 ± 5,52	3 група	37,90 ±	34,02 ±	32,51 ±	-5,40 ±	< 0,01
	(n=25)	5,35*	5,00*	4,87*	-0,37	
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
СМП254, ум. од,	1 група	560,00 ±	559,50 ±	558,00 ±	-2,36 ±	< 0,05
	(n=26)	60,12*	58,50*	57,09*	-0,52	
Контроль (n=30)	2 група	560,20 ±	550,09 ±	555,04 ±	-5,16 ±	< 0,05
	(n=26)	59,87*	58,03*	57,50*	-2,54	
460,15 ± 60,17	3 група	559,80 ±	540,11 ±	530,07 ±	-29,74 ±	< 0,01
	(n=25)	59,52*	55,07*	52,04*	-1,25	
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
СМП280, ум. од,	1 група	280,01 ±	279,51 ±	279,07 ±	-0,94 ±	< 0,05
	(n=26)	30,06*	29,81*	29,67*	-0,52	
Контроль (n=30)	2 група	280,27 ±	270,04 ±	275,16 ±	-5,11 ±	< 0,05
	(n=26)	29,80*	28,50*	29,02*	-0,98	
180,04 ± 30,02	3 група	279,80 ±	260,02 ±	250,03 ±	-29,79 ±	< 0,01
	(n=25)	29,67*	27,07*	26,50*	1,25	
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Примітка. p_1 – статистична значуща різниця між показниками у одній групі протягом періоду спостереження; p_2 – статистично значуща різниця між групами у один період спостереження; * – статистична значуща різниця стосовно групи контролю ($p < 0,05$); ** – статистична значуща різниця дельт показників до лікування і через 1 місяць.						

Крім того, виявлено достовірні міжгрупові відмінності за цим показником на 10-й день спостереження ($p < 0,05$) та через один місяць після початку лікування ($p < 0,01$).

Проведено оцінку динаміки змін рівня СМП254 у досліджуваних групах під впливом різних методів лікування. У першій і другій групах протягом періоду терапії зафіксовано статистично значущі зміни рівня СМП254 ($p < 0,05$). У третій групі також виявлено статистично значущі зміни рівня СМП254 ($p < 0,01$).

Окрім того, встановлено достовірні міжгрупові відмінності за цим показником на 10-й день спостереження ($p < 0,05$) та через один місяць після початку терапії ($p < 0,01$).

У першій і другій групах протягом періоду спостереження виявлено статистично значущих змін рівня СМП280 ($p < 0,05$). У третій групі зафіксовано статистично значуще зниження рівня СМП280 ($p < 0,01$).

Крім того, виявлено достовірні міжгрупові відмінності за цим показником на 10-й день спостереження ($p < 0,05$) та через один місяць після початку лікування ($p < 0,01$).

Також виявлено статистично достовірну різницю значень Δ -показників до початку лікування та через місяць після його завершення ($p < 0,05$), що свідчить про виражений позитивний ефект запропонованої терапії.

Ці результати підтверджують доцільність використання малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії у лікуванні пацієнтів із ХП та ЦД2 при загостренні ХП, що обґрунтовується результатами динаміки показників ендотоксикозу.

Досліджено динаміку змін індексів інтоксикації у пацієнтів із ХП та ЦД2 протягом лікування (табл. 4.6). Аналіз змін індексу Гаркаві виявив статистично значущі зміни у першій групі протягом періоду лікування ($p < 0,05$). У другій групі також встановлено статистично значущі зміни цього показника ($p < 0,05$). У третій групі спостерігалася ще більш виражена позитивна динаміка за індексом Гаркаві ($p < 0,01$).

Таблиця 4.6 – Динаміка змін індексів інтоксикації у пацієнтів з ХП та ЦД2

Показник		До лікування	10 днів	1 місяць	Δ	p_1
Індекс Гаркаві	1 група (n=26)	2,75 ± 0,30*	2,70 ± 0,28*	2,65 ± 0,25*	-0,11 ± 0,08	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	2,80 ± 0,32*	2,60 ± 0,30*	2,65 ± 0,28*	-0,15 ± 0,09	< 0,05
1,75 ± 0,32	3 група (n=25)	2,85 ± 0,35*	2,50 ± 0,25*	2,30 ± 0,22*	-0,55 ± 0,12	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
ЛШ	1 група (n=26)	1,70 ± 0,05*	1,68 ± 0,06*	1,65 ± 0,05*	-0,06 ± 0,02	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	1,72 ± 0,06*	1,60 ± 0,05*	1,62 ± 0,05*	-0,11 ± 0,05	< 0,05
1,06 ± 0,05	3 група (n=25)	1,63 ± 0,05*	1,50 ± 0,04*	1,45 ± 0,03*	-0,18 ± 0,08	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
ГЛІ	1 група (n=26)	12,70 ± 1,34*	12,60 ± 1,25*	12,50 ± 1,22*	-0,19 ± 0,09	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	12,80 ± 1,35*	12,30 ± 1,25*	12,40 ± 1,20*	-0,41 ± 0,08	< 0,05
7,71 ± 1,33	3 група (n=25)	12,60 ± 1,30*	11,80 ± 1,10*	11,50 ± 1,05*	-1,12 ± -0,04	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
ІПР	1 група (n=26)	10,30 ± 1,03*	10,25 ± 0,95*	10,20 ± 0,91*	-0,11 ± 0,05	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	10,42 ± 1,05*	10,12 ± 1,06*	10,15 ± 0,95*	-0,27 ± 0,07	< 0,05
5,32 ± 1,11	3 група (n=25)	10,53 ± 1,10*	9,90 ± 0,85*	9,70 ± 0,84*	-0,84 ± 0,09	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
ІЗЛФ	1 група (n=26)	0,13 ± 0,02*	0,12 ± 0,07*	0,11 ± 0,04*	-0,02 ± 0,01	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	0,14 ± 0,06*	0,11 ± 0,02*	0,12 ± 0,01*	-0,02 ± 0,01	< 0,05
0,07 ± 0,02	3 група (n=25)	0,15 ± 0,03*	0,10 ± 0,02*	0,08 ± 0,02*	-0,07 ± 0,02	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-

Примітка. p₁ – статистична значуща різниця між показниками у одній групі протягом періоду спостереження; p₂ – статистично значуща різниця між групами у один період спостереження; * – статистична значуща різниця стосовно групи контролю (p < 0,05); ** – статистична значуща різниця дельт показників до лікування і через 1 місяць.

При порівнянні рівня цього показника між групами на 10-й день лікування виявлено статистично значиму різницю ($p < 0,05$), а ще більшу статистично значиму різницю зафіксовано через місяць лікування ($p < 0,01$).

Проведено оцінку динаміки змін лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних терапевтичних методів. У першій групі протягом періоду лікування виявлено статистично значущі зміни рівня ЛІІ ($p < 0,05$). У другій групі також зафіксовано статистично значущі зміни цього показника протягом періоду спостереження ($p < 0,05$). У третій групі спостерігалася ще більш виражена позитивна динаміка лейкоцитарного індексу інтоксикації ($p < 0,01$). При порівнянні цього показника між групами на 10-й день лікування виявлено статистично значущу різницю ($p < 0,05$), а через місяць лікування статистична значущість різниці стала ще більш вираженою ($p < 0,01$).

Аналіз змін гемато-лейкоцитарного індексу (ГЛІ) у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування показав, що у першій групі протягом лікування виявлено статистично значущі зміни цього індексу ($p < 0,05$). У другій групі встановлено статистично значущі зміни рівня ГЛІ ($p < 0,05$). У третій групі спостерігалася ще більш виражена позитивна динаміка цього показника ($p < 0,01$). При порівнянні рівня ГЛІ між групами на 10-й день лікування виявлено статистично значиму різницю ($p < 0,05$), а через місяць лікування різниця стала ще більш значущою ($p < 0,01$).

Проведено аналіз динаміки змін індексу імунного реагування (ІІР) у пацієнтів з ХП та ЦД2 за різними терапевтичними підходами. У першій групі протягом періоду лікування було виявлено статистично значущих змін цього індексу ($p < 0,05$). У другій групі спостерігалися статистично значущі зміни рівня ІІР ($p < 0,05$).

У третій групі було зафіксовано ще більш виражену позитивну динаміку цього показника ($p < 0,01$).

При порівнянні рівня ІІР між групами на 10-й день лікування була

виявлена статистично значуща різниця ($p < 0,05$), а через місяць лікування різниця стала ще більш значущою ($p < 0,01$).

Було проведено оцінку змін індексу зсуву лейкоцитарної формули (ІЗЛФ) у пацієнтів з ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування. У першій групі протягом лікування виявлено статистично значущі зміни цього індексу ($p < 0,05$). У другій групі спостерігалися статистично значущі зміни рівня ІЗЛФ ($p < 0,05$). У третій групі спостерігалася більш виражена позитивна динаміка цього показника ($p < 0,01$).

При порівнянні рівня індексу між групами на 10-й день лікування була виявлена статистично значуща різниця ($p < 0,05$), а через місяць лікування ця різниця стала ще більш вираженою ($p < 0,01$). Також виявлено статистично достовірну різницю значень Δ -показників до початку лікування та через місяць після його завершення ($p < 0,05$), що свідчить про виражений позитивний ефект запропонованої терапії.

Ці результати підтверджують доцільність використання малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії у лікуванні пацієнтів із ХП та ЦД2 при загостренні ХП, що обґрунтовується динамікою індексів інтоксикації.

Аналіз динаміки рівня креатиніну у пацієнтів з ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування (табл. 4.7) засвідчив, що у першій і другій групах спостерігалася статистично значущі зміни рівня креатиніну протягом періоду лікування ($p < 0,05$). У третій групі відзначено статистично значущі зміни рівня креатиніну ($p < 0,01$). Також виявлено статистично значущі міжгрупові відмінності рівня креатиніну на 10-й день спостереження ($p < 0,05$) та через місяць лікування ($p < 0,01$).

За результатами проведеного аналізу динаміки рівня амілази крові у пацієнтів з ХП та ЦД2 внаслідок застосування різних методів лікування у першій і другій групах не виявлено статистично значущих змін рівня амілази крові протягом лікувального процесу ($p < 0,05$). У третій групі було виявлено статистично значущі зміни рівня амілази крові ($p < 0,01$).

Таблиця 4.7 – Динаміка змін біохімічних показників та маркерів запалення у пацієнтів з ХП та ЦД2

Показник		До лікування	10 днів	1 місяць	Δ	p_1
1		2	3	4	5	6
Креатинін, мкмоль/л	1 група (n=26)	89,51±3,47*	82,21±4,36*	86,88±3,84*	-2,64 ±-0,15	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	87,58±8,31*	75,65±7,55*	76,58±7,02*	-11,12 ±-0,54	< 0,05
81,51 ± 3,47	3 група (n=25)	91,08±6,22*	70,03±6,15*	60,01±7,06*	-31,04 ±-0,73	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Амілаза крові, Од/л	1 група (n=26)	137,25±4,78*	130,12±2,55*	121,57±3,47*	-15,68 ±-0,99	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	135,87±4,87*	127,56±3,79*	120,44±2,74*	-15,89 ±-1,15	< 0,05
93,25 ± 4,78	3 група (n=25)	139,54±5,78*	124,56±3,78*	115,74±3,57*	-23,81 ±-1,16	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Діастаза сечі, Од/л	1 група (n=26)	402,56±12,78*	387,43±11,71*	390,45±10,54*	-12,11 ±-0,83	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	398,00±19,69*	379,44±15,87*	368,25±14,96*	-29,75 ±-1,08	< 0,05
96,56 ± 12,78	3 група (n=25)	418,48±18,18*	360,02±19,54*	335,55±19,73*	-82,93 ±-1,27	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Білірубін, мкмоль/л	1 група	15,48±2,47*	14,58±1,93*	14,02±2,43*	-1,46 ±-0,25	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група	14,54±2,10*	12,34±1,87*	13,57±2,09*	-0,97 ±-0,21	< 0,05
12,48 ± 2,47	3 група	16,80±2,40*	11,89±2,49*	10,89±2,73*	-5,91 ±-0,34	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Лужна фосфатаза, Од/л	1 група (n=26)	93,54±6,71*	91,73±2,58*	89,94±5,87*	-3,61 ±-0,13	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	91,38±5,78*	78,54±5,44*	85,69±6,07*	-5,69 ±-0,54	< 0,05
65,54 ± 6,71	3 група (n=25)	94,80±7,56*	75,43±7,98*	62,55±7,44*	-32,25 ±-1,19	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
СРБ, мг/л	1 група (n=26)	6,15±0,71*	6,05±0,52*	5,86±0,44*	-0,29 ±-0,09	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	5,77±0,93*	5,43±0,34*	4,89±0,83*	-0,89 ±+-0,11	< 0,05

Продовження таблиці 4.7

1		2	3	4	5	6
3,15 ± 0,71	3 група (n=25)	6,62±0,59*	4,57±0,42*	4,44±0,68*	-2,18 ±-0,14	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
ШОЕ, мм/год	1 група (n=26)	27,54±2,45*	26,54±1,81*	24,73±2,05*	-2,81 ±-0,17	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	25,23±1,61*	22,05±1,58*	18,65±1,73*	-6,59 ±-0,16	< 0,05
5,54 ± 2,45	3 група (n=25)	28,28±2,89*	20,45±2,94*	16,58±2,56*	-11,71 ±-0,17	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
D-димер, нг/мл	1 група (n=26)	305,45±22,57*	295,77±21,87*	290,54±20,47*	-14,91 ± -1,11	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	291,31±19,65*	255,26±18,43*	260,51±19,46*	-30,81 ± -1,27	< 0,05
105,45 ± 22,57	3 група (n=25)	313,32±24,12*	244,87±22,84*	214,87±26,89*	-108,45 ± -1,28	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Феритин, нг/мл	1 група (n=26)	105,47±11,79*	100,73±12,44*	95,55±15,25*	-9,92 ± -0,19	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	101,65±12,22*	78,84±11,73*	83,77±10,58*	-17,88 ± -1,15	< 0,05
42,47 ± 11,79	3 група (n=25)	108,96±14,58*	75,54±14,55*	44,87±16,02*	-64,05 ± -1,87	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Прокальцитонін, нг/мл	1 група (n=26)	0,85±0,11*	0,82±0,25*	0,74±0,15*	-0,12 ± -0,05	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	0,75±0,22*	0,40±0,18*	0,45±0,25*	-0,31 ± -0,11	> 0,05
0,10 ± 0,03	3 група (n=25)	0,98±0,26*	0,33±0,28*	0,30±0,21*	-0,69 ± -0,16	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Примітка. p ₁ – статистична значуща різниця між показниками у одній групі протягом періоду спостереження; p ₂ – статистично значуща різниця між групами у один період спостереження; * – статистична значуща різниця стосовно групи контролю (p < 0,05); ** – статистична значуща різниця дельт показників до лікування і через 1 місяць.						

Крім того, при порівнянні між групами на 10-й день лікування була зафіксована статистично значуща різниця ($p < 0,05$), а через місяць лікування ця різниця стала ще більш вираженою ($p < 0,01$).

Було здійснено оцінку змін рівня діастази сечі у пацієнтів з ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування. У першій і другій групах протягом лікування виявлено статистично значущі зміни цього показника ($p < 0,05$). У третій групі спостерігалось статистично значуще зниження рівня діастази сечі ($p < 0,01$). Крім того, при порівнянні між групами на 10-й день лікування було виявлено статистично значущу різницю ($p < 0,05$), а через місяць лікування ця різниця стала ще більш вираженою ($p < 0,01$).

Проведено аналіз динаміки рівня білірубіну у пацієнтів з ХП та ЦД2 під впливом різних терапевтичних підходів. У першій і другій групах виявлено статистично значущі зміни рівня білірубіну протягом лікування ($p < 0,05$). У третій групі спостерігалася статистично значуща зміна рівня білірубіну ($p < 0,01$). При порівнянні між групами на 10-й день лікування була виявлена статистично значуща різниця ($p < 0,05$), а через місяць терапії ця різниця стала ще більш вираженою ($p < 0,01$).

Були проведені дослідження динаміки рівня лужної фосфатази у пацієнтів з ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування. У першій і другій групах спостерігалось значущі зміни рівня цього показника протягом лікувального періоду ($p < 0,05$). У третій групі було зафіксовано статистично значущі зміни рівня лужної фосфатази ($p < 0,01$). Також між групами виявлені статистично значущі відмінності за рівнем лужної фосфатази на 10-й день спостереження ($p < 0,05$) і через місяць після початку лікування ($p < 0,01$).

За результатами проведеного аналізу динаміки рівня С-реактивного білка (СРБ) у пацієнтів з ХП та ЦД2 внаслідок застосування різних методів лікування у першій і другій групах не виявлено статистично значущих змін рівня СРБ протягом лікувального процесу ($p < 0,05$). У третій групі було виявлено статистично значущі зміни рівня СРБ ($p < 0,01$). Крім того, при

порівнянні між групами на 10-й день лікування була зафіксована статистично значуща різниця ($p < 0,05$), а через місяць лікування різниця між групами стала ще більш вираженою ($p < 0,01$).

Здійснено оцінку змін рівня швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) у пацієнтів з ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування. У першій і другій групах спостерігалось статистично значущі зміни цього показника протягом періоду терапії ($p < 0,05$). У третій групі було зафіксовано суттєві зміни рівня ШОЕ, що виявилися статистично значущими ($p < 0,01$).

Крім того, при порівнянні між групами на 10-й день лікування була виявлена статистично значуща різниця ($p < 0,05$), а через місяць лікування ця різниця стала більш вираженою ($p < 0,01$).

За результатами оцінки змін рівня D-димеру у пацієнтів з ХП та ЦД2 під час застосування різних терапевтичних схем встановлено, що у пацієнтів першої та другої груп спостерігалось значні змін рівня D-димеру протягом лікування ($p < 0,05$). У третій групі було виявлено статистично значуще зниження рівня D-димеру ($p < 0,05$). Крім того, порівняння між групами показало статистично значущу різницю в рівні D-димеру на 10-й день спостереження ($p < 0,05$) та ще більшу різницю через місяць лікування ($p < 0,01$).

У процесі дослідження здійснено моніторинг змін рівня феритину у пацієнтів з ХП та ЦД2 за умов застосування різних терапевтичних підходів. У групах пацієнтів першого та другого лікувальних протоколів виявлено статистично значущі зміни рівня феритину протягом періоду лікування ($p < 0,05$). Водночас, у пацієнтів третьої групи зафіксовано статистично значущі зміни рівня феритину ($p < 0,01$). Порівняння рівня феритину між групами на 10-й день спостереження виявило значущу різницю ($p < 0,05$), а через місяць лікування ця різниця стала ще більш вираженою ($p < 0,01$).

Проведено дослідження змін рівня прокальцитоніну у пацієнтів з ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування. У пацієнтів першої та другої груп

виявлено статистично значущі змін рівня прокальцитоніну протягом періоду лікування ($p < 0,05$). У третій групі було зафіксовано статистично значущі зміни рівня прокальцитоніну ($p < 0,01$). Також між групами виявлено статистично значущі відмінності рівня прокальцитоніну на 10-й день спостереження ($p < 0,05$) та через місяць після початку лікування ($p < 0,01$).

Також виявлено статистично достовірну різницю значень Δ -показників до початку лікування та через місяць після його завершення ($p < 0,05$), що свідчить про виражений позитивний ефект запропонованої терапії.

Ці результати підтверджують доцільність застосування малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії у лікуванні пацієнтів із ХП та ЦД2 при загостренні ХП, що обґрунтовується змінами біохімічних показників та маркерів запалення.

4.3 Аналіз динаміки показників якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2-го типу під впливом різних методик лікування

Проведено аналіз динаміки якості життя пацієнтів з ХП та ЦД2 протягом періоду спостереження за шкалами опитувальника SF-36 (табл. 4.8).

За результатами дослідження змін фізичного функціонування (PF) за опитувальником SF-36 у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування у пацієнтів першої та другої груп виявлено статистично значущі покращення фізичного функціонування протягом періоду лікування ($p < 0,05$). У третій групі ці покращення були ще більш вираженими ($p < 0,01$). Також між групами зафіксовано статистично значущі відмінності рівня фізичного функціонування за опитувальником SF-36 на 10-й день спостереження ($p < 0,05$), які через місяць від початку лікування стали ще більш значущими ($p < 0,01$).

Таблиця 4.8 – Динаміка показників шкал опитувальника SF-36 у пацієнтів з ХП та ЦД2

Показник		До лікування	10 днів	1 місяць	Δ	p_1
1		2	3	4	5	6
Фізичне функціонування (PF)	1 група (n=26)	50,84 ± 7,32*	57,17 ± 7,62*	63,51 ± 7,93*	12,67 ± 1,17	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	52,40 ± 7,16*	59,62 ± 7,40*	65,91 ± 7,82*	13,51 ± 1,25	< 0,05
90,85 ± 7,24	3 група (n=25)	55,21 ± 6,82*	61,31 ± 7,24*	67,80 ± 7,56*	12,59 ± 1,47	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Рольове фіз. функціонування (RP)	1 група (n=26)	35,81 ± 9,90*	46,31 ± 9,50*	53,22 ± 9,31*	17,41 ± 1,46	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	39,20 ± 9,73*	48,54 ± 9,33*	55,96 ± 9,17*	16,74 ± 1,69	< 0,05
95,12 ± 9,54	3 група (n=25)	42,62 ± 9,47*	50,80 ± 9,12*	58,72 ± 8,93*	16,13 ± 1,11	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Біль (BP)	1 група (n=26)	36,52 ± 8,81*	48,92 ± 9,14*	55,34 ± 9,42*	18,82 ± 1,16	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	38,70 ± 8,67*	50,40 ± 8,91*	57,85 ± 9,21*	19,15 ± 1,17	< 0,05
86,33 ± 8,78	3 група (n=25)	40,11 ± 8,31*	52,63 ± 8,70*	60,27 ± 9,06*	20,16 ± 1,49	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Загальне здоров'я (GH)	1 група (n=26)	41,81 ± 8,32*	49,90 ± 8,61*	54,60 ± 8,92*	12,79 ± 1,29	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	43,31 ± 8,16*	51,27 ± 8,40*	56,71 ± 8,70*	13,41 ± 1,54	< 0,05
91,80 ± 8,69	3 група (n=25)	45,71 ± 7,94*	53,40 ± 8,29*	59,13 ± 8,57*	13,42 ± 1,61	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Життєва активність (VT)	1 група (n=26)	36,24 ± 9,11*	44,57 ± 9,41*	50,16 ± 9,70*	15,92 ± 1,87	< 0,05

Продовження таблиці 4.8

1		2	3	4	5	6
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	36,40 ± 8,94*	45,80 ± 9,21*	51,90 ± 9,52*	15,57 ± 1,59	< 0,05
94,57 ± 9,25	3 група (n=25)	36,93 ± 8,72*	47,22 ± 9,05*	53,61 ± 9,33*	16,68 ± 1,61	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Соціальне функціонування (SF)	1 група (n=26)	45,24 ± 9,51*	53,10 ± 9,82*	58,50 ± 10,12*	13,26 ± 1,19	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	47,97 ± 9,30*	55,48 ± 9,61*	60,84 ± 9,91*	12,87 ± 1,42	< 0,05
95,57 ± 9,46	3 група (n=25)	57,30 ± 9,12*	57,84 ± 9,40*	63,27 ± 9,72*	12,97 ± 1,45	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Рольове емоційне функц. (RE)	1 група (n=26)	36,17 ± 9,91*	45,70 ± 0,25*	51,91 ± 0,52*	15,74 ± 1,54	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	36,66 ± 9,72*	47,21 ± 0,04*	53,74 ± 0,31*	15,18 ± 1,35	< 0,05
96,65 ± 9,17	3 група (n=25)	38,50 ± 9,52*	49,87 ± 9,81*	56,30 ± 0,12*	17,77 ± 1,66	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Психічне здоров'я (MH)	1 група (n=26)	41,91 ± 9,32*	49,84 ± 9,60*	54,31 ± 9,94*	12,41 ± 1,55	< 0,05
Контроль (n=30)	2 група (n=26)	41,25 ± 9,12*	51,32 ± 9,41*	56,43 ± 9,71*	15,18 ± 1,36	< 0,05
91,96 ± 9,52	3 група (n=25)	42,82 ± 8,91*	53,50 ± 9,27*	58,72 ± 9,51*	15,91 ± 1,25	< 0,01
p ₂ -значення		> 0,05	< 0,05	< 0,01	**< 0,05	-
Примітка. p ₁ – статистична значуща різниця між показниками у одній групі протягом періоду спостереження; p ₂ – статистично значуща різниця між групами у один період спостереження; * – статистична значуща різниця стосовно групи контролю (p < 0,05); ** – статистична значуща різниця дельт показників до лікування і через 1 місяць.						

За результатами дослідження змін рольового фізичного функціонування (RP) за опитувальником SF-36 у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування у пацієнтів першої та другої груп виявлено статистично значущі покращення рольового фізичного функціонування протягом періоду лікування ($p < 0,05$). У третій групі ці покращення були ще більш вираженими ($p < 0,01$). Крім того, між групами зафіксовано статистично значущі відмінності рівня рольового фізичного функціонування за опитувальником SF-36 на 10-й день спостереження ($p < 0,05$), які через місяць після початку лікування стали ще більш вираженими ($p < 0,01$).

Проведено дослідження змін болю (BP) за опитувальником SF-36 у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування. У пацієнтів першої та другої груп спостерігалось статистично значуще зменшення болю протягом лікування ($p < 0,05$). У третій групі це зменшення було ще більш вираженим ($p < 0,01$). Також між групами були зафіксовані статистично значущі відмінності рівня болю (BP) на 10-й день спостереження ($p < 0,05$), які через місяць після початку лікування стали ще більш вираженими ($p < 0,01$).

Було проведено дослідження змін загального здоров'я (GH) за опитувальником SF-36 у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування. У пацієнтів першої та другої груп спостерігалось статистично значуще покращення загального стану здоров'я протягом лікування ($p < 0,05$). У третій групі покращення було ще більш вираженим ($p < 0,01$).

Також між групами були зафіксовані статистично значущі відмінності рівня загального здоров'я (GH) на 10-й день спостереження ($p < 0,05$), які через місяць після початку лікування стали ще більш вираженими ($p < 0,01$).

Дослідження змін життєвої активності (VT) за опитувальником SF-36 у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування показало, що у пацієнтів першої та другої груп спостерігалось статистично значуще покращення життєвої активності протягом лікування ($p < 0,05$). У третій групі це покращення було ще більш вираженим ($p < 0,01$). Також між групами були

зафіксовані статистично значущі відмінності рівня життєвої активності (VT) на 10-й день спостереження ($p < 0,05$), які через місяць після початку лікування стали ще більш значущими ($p < 0,01$).

Проведено дослідження змін соціального функціонування (SF) за опитувальником SF-36 у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування. У пацієнтів першої та другої груп спостерігалось статистично значуще покращення соціального функціонування протягом лікування ($p < 0,05$). У третій групі це покращення було ще більш вираженим ($p < 0,01$).

Також між групами були зафіксовані статистично значущі відмінності рівня соціального функціонування (SF) на 10-й день спостереження ($p < 0,05$), які через місяць після початку лікування стали ще більш значущими ($p < 0,01$).

Було проведено дослідження змін рольового емоційного функціонування (RE) за опитувальником SF-36 у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування. У пацієнтів першої та другої груп спостерігалось статистично значуще покращення рольового емоційного функціонування протягом лікування ($p < 0,05$). У третій групі це покращення було ще більш вираженим ($p < 0,01$). Також між групами зафіксовано статистично значущі відмінності рівня рольового емоційного функціонування (RE) на 10-й день спостереження ($p < 0,05$), які через місяць після початку лікування стали ще більш значущими ($p < 0,01$).

Дослідження змін психічного здоров'я (MH) за опитувальником SF-36 у пацієнтів із ХП та ЦД2 під впливом різних методів лікування показало, що у пацієнтів першої та другої груп спостерігалось статистично значуще покращення психічного здоров'я протягом лікування ($p < 0,05$). У третій групі це покращення було ще більш вираженим ($p < 0,01$). Також між групами були зафіксовані статистично значущі відмінності рівня психічного здоров'я (MH) на 10-й день спостереження ($p < 0,05$), які через місяць після початку лікування стали ще більш значущими ($p < 0,01$). Також виявлено статистично достовірну різницю значень Δ -показників до початку лікування та через

місяць після його завершення ($p < 0,05$), що свідчить про виражений позитивний ефект запропонованої терапії.

Ці результати свідчать про доцільність використання малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії в лікуванні пацієнтів із ХП та ЦД2 при загостренні ХП, що підтверджується динамікою показників за шкалами опитувальника SF-36.

Результати розділу та їх обговорення

У розділі 4 проведено детальний комплексний аналіз динаміки біохімічних показників у пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) за умов застосування різних методик лікування. Дослідження охоплювало багатопараметричну оцінку функціонального стану підшлункової залози, показників вуглеводного обміну, рівня синдрому ендогенної інтоксикації, а також зміни запальних маркерів. Окрім цього, здійснено комплексний аналіз впливу терапевтичних втручань на якість життя пацієнтів, що дозволило оцінити не лише клінічні, а й соціально-психологічні аспекти перебігу захворювання. Такий підхід забезпечив всебічне розуміння ефективності застосованих методик лікування та їх впливу на загальний стан хворих.

Встановлено статистично значущі зміни рівня фекальної еластази-1 у всіх групах ($p < 0,05$), що вказує на покращення екзокринної функції підшлункової залози. Найвираженіші зміни спостерігалися у третій групі: через місяць після початку терапії рівень фекальної еластази-1 зріс із $(99,10 \pm 10,75)$ мкг/г до $(110,00 \pm 6,60)$ мкг/г ($p < 0,01$), тоді як у першій і другій групах ці показники також покращилися, але менш виражено. Аналіз динаміки копрограми показав статистично значуще зниження кількості балів у всіх групах ($p < 0,05$), що свідчить про покращення травної функції. У третій групі цей показник зменшився з $(3,60 \pm 0,55)$ до $(2,30 \pm 0,40)$ бала через місяць ($p < 0,01$), тоді як у першій і другій групах також спостерігалось зниження, але менш значуще.

Аналіз рівня глюкози натще засвідчив статистично значуще зниження у всіх групах ($p < 0,05$), однак у третій групі ефект був найбільш вираженим: рівень глюкози натще зменшився з $(6,61 \pm 0,53)$ ммоль/л до $(5,41 \pm 0,35)$ ммоль/л ($p < 0,01$), тоді як у першій і другій групах також відзначалися покращення, проте без такої вираженої динаміки. Значущі зміни також відзначено у рівнях глікованого гемоглобіну (HbA1c): у третій групі він знизився з $(6,61 \pm 0,60)$ % до $(5,61 \pm 0,45)$ % ($p < 0,01$), а у першій і другій групах також зафіксовано покращення, але менш значне. Аналіз інсулінорезистентності показав достовірне зниження індексу НОМА у третій групі з $(3,80 \pm 0,35)$ до $(3,12 \pm 0,30)$ ($p < 0,01$), тоді як у першій і другій групах також відзначалося зменшення, але воно було менш вираженим.

Проведений аналіз динаміки змін показників калікреїн-кінінової системи показав значущі покращення у всіх групах, однак у третій групі рівень прекалікреїну (ПКК) збільшився з $(54,34 \pm 3,06)$ мкмоль/(хв,л) до $(59,51 \pm 2,80)$ мкмоль/(хв,л) ($p < 0,01$), що свідчить про більш виражений ефект. Активність кінінази-II також зросла у третій групі з $(175,40 \pm 11,61)$ мкмоль/(хв,л) до $(189,10 \pm 10,58)$ мкмоль/(хв,л) ($p < 0,01$), тоді як у першій і другій групах також відзначалася позитивна динаміка, але менш значуща. Індекс ендогенної інтоксикації (ІЕІ) у третій групі знизився з $37,90 \pm 5,35$ до $32,51 \pm 4,87$ ($p < 0,01$), що свідчить про зменшення інтоксикаційного навантаження, тоді як у першій і другій групах також зафіксовано покращення, проте менш виражене.

Рівень С-реактивного білка (СРБ) у третій групі зменшився з $(6,62 \pm 0,59)$ мг/л до $(4,44 \pm 0,68)$ мг/л ($p < 0,01$), тоді як у першій і другій групах зниження також спостерігалось, але менш значне. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) у третій групі знизилася з $(28,28 \pm 2,89)$ мм/год до $(16,58 \pm 2,56)$ мм/год ($p < 0,01$), що також підтверджує протизапальний ефект терапії. У першій і другій групах ці показники також покращилися, проте зміни не були настільки вираженими. Креатинін у третій групі зменшився до

(60,01 ± 7,06) мкмоль/л ($p < 0,01$), що свідчить про покращення функції нирок, тоді як у першій і другій групах також відзначалося зниження, але менш значуще.

Аналіз динаміки якості життя за шкалами SF-36 показав суттєві покращення у всіх групах, проте найкращі результати зафіксовано у третій групі. Показники фізичного функціонування (PF) у третій групі покращилися з (55,21 ± 6,82) до (67,80 ± 7,56) ($p < 0,01$), тоді як у першій і другій групах також спостерігалось зростання, але не настільки виражене. Показник болю (BP) зменшився з (40,11 ± 8,31) до (60,27 ± 9,06) ($p < 0,01$), що свідчить про зниження больового синдрому, при цьому у першій і другій групах також зафіксовано позитивну динаміку, але менш значущу. Загальний стан здоров'я (GH) у третій групі покращився з (45,71 ± 7,94) до (59,13 ± 8,57) ($p < 0,01$), а соціальне функціонування (SF) підвищилось від (50,30 ± 9,12) до (63,27 ± 9,72) ($p < 0,01$), що вказує на покращення якості життя.

Отримані дані підтверджують ефективність малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії у лікуванні пацієнтів із ХП та ЦД2 при загостренні ХП. Використання цієї методики сприяє покращенню екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози, нормалізації вуглеводного обміну, зменшенню проявів ендогенної інтоксикації та запальних процесів. Крім того, відзначено покращення якості життя, що проявляється у підвищенні фізичного та соціального функціонування, зниженні больового синдрому та загальному покращенні самопочуття пацієнтів. Проте залишається відкритим питання щодо оптимальної кількості вливань у межах малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії, що потребує подальших досліджень для визначення найбільш ефективної схеми лікування.

Результати висвітлено у наукових працях автора [1, 3, 4, 24, 65, 66, 208, 209].

РОЗДІЛ 5

СТРАТЕГІЇ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ НА ОСНОВІ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ

5.1 Аналіз патогенетичних маркерів та визначення ключових предикторів ефективності терапевтичних підходів

При аналізі лікувальних програм, які включали стандартну протокольну терапію, підсилену застосуванням малооб'ємної інфузійної дезітоксикаційної терапії було виявлено її статистично достовірну ефективність порівняно з лікуванням суто відповідно до стандартного протоколу. Проте основною проблемою залишається вибір оптимального курсу терапії, що вимагає ретельного підходу та індивідуалізації лікування. З метою покращення цього процесу було застосовано визначення предикторів, які можуть допомогти в оптимізації вибору кількості інфузій у пацієнтів з ХП та ЦД2 при терапевтичному загостренні ХП.

Проведено аналіз усіх патогенетичних маркерів, які потенційно могли б мати вплив на вибір стратегії лікуванні пацієнтів з ХП та ЦД2. У ході дослідження визначено ключові предиктори, що можуть слугувати орієнтирами для встановлення порогових значень ефективності різних терапевтичних підходів.

У 1 групі за результатами дисперсійного аналізу (ANOVA) виявлено статистично достовірні зміни за рівнями креатиніну, діастази сечі, лужної фосфатази, білірубіну протягом періоду спостереження ($p < 0,05$). При проведенні post-hoc аналізу виявлено статистично значимі зміни між усіма досліджуваними показниками до лікування та через 10 днів після початку лікування ($p < 0,05$). Не виявлено статистично значимих змін між рівнями даних показників через 10 днів і через 1 місяць ($p > 0,05$). Також встановлено

статистично значимі зміни між рівнями даних показників до лікування та через 1 місяць у 1 групі ($p < 0,05$) (табл. 5.1).

За результатами дисперсійного аналізу (ANOVA) встановлено, що рівні креатиніну, діастази сечі, білірубіну, лужної фосфатази зазнали статистично значущих змін протягом періоду спостереження у 2 групі ($p < 0,05$). При проведенні *post hoc* аналізу виявлено статистично значущі покращення рівнів креатиніну, діастази сечі, лужної фосфатази, білірубіну, порівнюючи показники до лікування та через 10 днів ($p < 0,05$). Також виявлено статистично значущі відмінностей у 2 групі у рівнях цих біохімічних показників отриманих на 10-й день та через 1 місяць спостереження ($p < 0,05$), а також між показниками, отриманими до лікування та через місяць ($p < 0,05$) (табл. 5.1).

У 3 групі, де застосовувалася друга схема лікування, за результатами дисперсійного аналізу (ANOVA) виявлено статистично значущі зміни рівнів креатиніну, діастази сечі, білірубіну, лужної фосфатази протягом періоду спостереження ($p < 0,05$). При проведенні *post hoc* аналізу встановлено статистично значущі відмінності за всіма показниками до лікування та через 10 днів ($p < 0,05$), а також між рівнями цих показників через 10 днів і через 1 місяць ($p < 0,05$). Статистично достовірно вагоміші зміни було виявлено між показниками до лікування та через 1 місяць у 3 групі спостереження ($p < 0,01$) (табл. 5.1).

При порівнянні показників між групами не виявлено статистично значущих відмінностей за рівнями креатиніну, діастази сечі, білірубіну та лужної фосфатази до початку лікування ($p > 0,05$). Також встановлено відсутність статистично значущої різниці між зазначеними біохімічними показниками у досліджуваних групах через 10 днів спостереження ($p > 0,05$). Проте через один місяць зафіксовано статистично значущі відмінності між рівнями креатиніну, діастази сечі, білірубіну та лужної фосфатази у досліджуваних групах ($p < 0,05$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Аналіз потенційних патогенетичних біохімічних маркерів для визначення порогових значень предикторів різних схем лікування

Показник		До лікування		10 днів		1 місяць		р-значення
1		2		3		4		5
Креатинін, мкмоль/л	1 група (n=26)	89,51 ± 3,47		82,21 ± 4,36		86,88 ± 3,84		p ₁ <0,05
		p ₇ <0,05		p ₁₀ >0,05		p ₁₃ <0,05		
	2 група (n=26)	87,58 ± 8,31		75,65 ± 7,55		76,58 ± 7,02		p ₂ <0,05
		p ₈ <0,05		p ₁₁ <0,05		p ₁₄ <0,05		
	3 група (n=25)	91,08 ± 6,22		70,03 ± 6,15		60,01 ± 7,06		p ₃ <0,01
		p ₄ >0,05	p ₉ <0,05	p ₅ >0,05	p ₁₂ <0,05	p ₆ <0,05		p ₁₅ <0,01
Діастаза сечі, Од/л	1 група (n=26)	402,56 ± 12,78		387,43 ± 11,71		390,45 ± 10,54		p ₁ <0,05
		p ₇ <0,05		p ₁₀ >0,05		p ₁₃ <0,05		
	2 група (n=26)	398,00 ± 19,69		379,44 ± 15,87		368,25 ± 14,96		p ₂ <0,05
		p ₈ <0,05		p ₁₁ <0,05		p ₁₄ <0,05		
	3 група (n=25)	418,48 ± 18,18		360,02 ± 19,54		335,55 ± 19,73		p ₃ <0,01
		p ₄ >0,05	p ₇ <0,05	p ₅ >0,05	p ₉ <0,05	p ₆ <0,05		p ₁₅ <0,05

Продовження таблиці 5.1

1		2		3		4	5
Білірубін, мкмоль/л	1 група (n=26)	15,48 ± 2,47		14,58 ± 1,93		14,02 ± 2,43	p ₁ <0,05
		p ₇ <0,05		p ₁₀ >0,05		p ₁₃ <0,05	
	2 група (n=26)	14,54 ± 2,10		12,34 ± 1,87		13,57 ± 2,09	p ₂ <0,05
		p ₈ <0,05		p ₁₁ <0,05		p ₁₄ <0,05	
	3 група (n=25)	16,80 ± 2,40		11,89 ± 2,49		10,89 ± 2,73	p ₃ <0,01
		p ₄ >0,05	p ₉ <0,05	p ₅ >0,05	p ₁₂ <0,05	p ₆ >0,05	p ₁₅ <0,01
Лужна фосфатаза, Од/л	1 група (n=26)	93,54 ± 6,71		91,73 ± 2,58		89,94 ± 5,87	p ₁ <0,05
		p ₇ <0,05		p ₁₀ >0,05		p ₁₃ <0,05	
	2 група (n=26)	91,38 ± 5,78		78,54 ± 5,44		85,69 ± 6,07	p ₂ <0,05
		p ₈ <0,05		p ₁₁ <0,05		p ₁₄ <0,05	
	3 група (n=25)	94,80 ± 7,56		75,43 ± 7,98		62,55 ± 7,44	p ₃ <0,01
		p ₄ >0,05	p ₉ <0,05	p ₅ >0,05	p ₁₂ <0,05	p ₆ <0,05	p ₁₅ <0,01
Примітка. p ₁ – статистична значущість різниці показника протягом періоду спостереження у 1 групі; p ₂ – статистична значущість різниці показника протягом періоду спостереження у 2 групі; p ₃ – статистична значущість різниці показника протягом періоду спостереження у 3 групі; p ₄ – статистична значущість різниці показника у між групами до лікування; p ₅ – статистична значущість різниці показника у між групами через 10 днів; p ₆ – статистична значущість різниці показника у між групами через 1 місяць; p ₇ – статистична значущість різниці показника до лікування і через 10 днів у 1 групі; p ₈ – статистична значущість різниці показника до лікування і через 10 днів у 2 групі; p ₉ – статистична значущість різниці показника до лікування і через 10 днів у 3 групі; p ₁₀ – статистична значущість різниці показника через 10 днів і через 1 місяць у 1 групі; p ₁₁ – статистична значущість різниці показника через 10 днів і через 1 місяць у 2 групі; p ₁₂ – статистична значущість різниці показника через 10 днів і через 1 місяць у 3 групі; p ₁₃ – статистична значущість різниці показника до лікування і через 1 місяць у 2 групі; p ₁₄ – статистична значущість різниці показника до лікування і через 1 місяць у 3 групі; p ₁₅ – статистична значущість різниці показника до лікування і через 1 місяць у 3 групі.							

У 1-й групі, згідно з результатами дисперсійного аналізу (ANOVA), встановлено статистично достовірні зміни рівнів СРБ, ШОЕ, D-димеру, феритину та прокальцитоніну впродовж усього періоду спостереження ($p < 0,05$). Проведений post-hoc аналіз засвідчив наявність статистично значущих відмінностей між усіма досліджуваними біомаркерами до лікування та через 10 днів після початку терапії ($p < 0,05$). Водночас, при порівнянні показників, отриманих на 10-й день та через 1 місяць спостереження, статистично значущих змін не виявлено ($p > 0,05$). Проте зафіксовано статистично значущі відмінності між показниками до лікування та через 1 місяць у 1-й групі ($p < 0,05$) (табл. 5.2).

Аналогічно, дисперсійний аналіз (ANOVA), проведений у 2-й групі, виявив статистично значущі зміни рівнів СРБ, ШОЕ, D-димеру, феритину та прокальцитоніну протягом періоду спостереження ($p < 0,05$). Подальший post-hoc аналіз засвідчив наявність статистично значущих покращень у динаміці зазначених показників при порівнянні їх значень до початку лікування та через 10 днів лікування ($p < 0,05$). Крім того, встановлено статистично значущі відмінності між результатами, отриманими на 10-й день та через 1 місяць спостереження ($p < 0,05$), а також між початковими значеннями та показниками через один місяць лікування ($p < 0,05$) (табл. 5.2).

У 3-й групі, де застосовувалася друга схема терапії, результати дисперсійного аналізу (ANOVA) також засвідчили наявність статистично значущих змін рівнів СРБ, ШОЕ, D-димеру, феритину та прокальцитоніну протягом усього періоду дослідження ($p < 0,05$). Проведений post-hoc аналіз підтвердив наявність статистично значущих відмінностей між досліджуваними біохімічними показниками до початку лікування та через 10 днів терапії ($p < 0,05$), а також між їх значеннями через 10 днів та через один місяць спостереження ($p < 0,05$). Найбільш виражені статистично достовірні зміни зафіксовано при порівнянні початкових значень із показниками через один місяць у 3-й групі ($p < 0,01$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Аналіз потенційних патогенетичних маркерів запалення для визначення порогових значень предикторів різних схем лікування

Показник		До лікування	10 днів	1 місяць	р-значення	
1		2	3	4	5	
СРБ, мг/л	1 група (n=26)	6,15 ± 0,71	6,05 ± 0,52	5,86 ± 0,44	p ₁ <0,05	
		p ₇ <0,05		p ₁₀ >0,05		p ₁₃ <0,05
	2 група (n=26)	5,77 ± 0,93	5,43 ± 0,34	4,89 ± 0,83	p ₁ <0,05	
		p ₈ <0,05		p ₁₁ <0,05		p ₁₄ <0,05
	3 група (n=25)	6,62 ± 0,59	4,57 ± 0,42	4,44 ± 0,68	p ₂ <0,01	
		p ₄ >0,05	p ₉ <0,05	p ₅ >0,05	p ₁₂ <0,05	p ₆ <0,05
ШОЕ, мм/год	1 група (n=26)	27,54 ± 2,45	26,54 ± 1,81	24,73 ± 2,05	p ₁ <0,05	
		p ₇ <0,05		p ₁₀ >0,05		p ₁₃ <0,05
	2 група (n=26)	25,23 ± 1,61	22,05 ± 1,58	18,65 ± 1,73	p ₁ <0,05	
		p ₈ <0,05		p ₁₁ <0,05		p ₁₄ <0,05
	3 група (n=25)	28,28 ± 2,89	20,45 ± 2,94	16,58 ± 2,56	p ₃ <0,01	
		p ₄ >0,05	p ₉ <0,05	p ₅ >0,05	p ₁₂ <0,05	p ₆ <0,05
D-димер, нг/мл	1 група (n=26)	305,45 ± 22,57	295,77 ± 21,87	290,54 ± 20,47	p ₁ <0,05	
		p ₇ <0,05		p ₁₀ >0,05		p ₁₃ <0,05
	2 група (n=26)	291,31 ± 19,65	255,26 ± 18,43	260,51 ± 19,46	p ₁ <0,05	
		p ₈ <0,05		p ₁₁ <0,05		p ₁₄ <0,05
	3 група (n=25)	313,32 ± 24,12	244,87 ± 22,84	214,87 ± 26,89	p ₃ <0,01	
		p ₄ >0,05	p ₉ <0,05	p ₅ >0,05	p ₁₂ <0,05	p ₆ <0,05

Продовження таблиці 5.2

1		2		3		4	5
Феритин, нг/мл	1 група (n=26)	105,47 ± 11,79		100,73 ± 12,44		95,55 ± 15,25	p ₁ <0,05
		p ₇ <0,05		p ₁₀ >0,05		p ₁₃ <0,05	
	2 група (n=26)	101,65 ± 12,22		78,84 ± 11,73		83,77 ± 10,58	p ₁ <0,05
		p ₈ <0,05		p ₁₁ <0,05		p ₁₄ <0,05	
	3 група (n=25)	108,96 ± 14,58		75,54 ± 14,55		44,87 ± 16,02	p ₃ <0,01
		p ₄ >0,05	p ₉ <0,05	p ₅ >0,05	p ₁₂ <0,05	p ₆ <0,05	p ₁₅ <0,01
Прокаль- цитонін, нг/мл	1 група (n=26)	0,85 ± 0,11		0,82 ± 0,25		0,74 ± 0,15	p ₁ <0,05
		p ₇ <0,05		p ₁₀ >0,05		p ₁₃ <0,05	
	2 група (n=26)	0,75 ± 0,22		0,40 ± 0,18		0,45 ± 0,25	p ₁ <0,05
		p ₈ <0,05		p ₁₁ <0,05		p ₁₄ <0,05	
	3 група (n=25)	0,98 ± 0,26		0,33 ± 0,28		0,30 ± 0,21	p ₃ <0,01
		p ₄ >0,05	p ₉ <0,05	p ₅ >0,05	p ₁₂ <0,05	p ₆ <0,05	p ₁₅ <0,01
Примітка. p ₁ – статистична значущість різниці показника протягом періоду спостереження у 1 групі; p ₂ – статистична значущість різниці показника протягом періоду спостереження у 2 групі; p ₃ – статистична значущість різниці показника протягом періоду спостереження у 3 групі; p ₄ – статистична значущість різниці показника у між групами до лікування; p ₅ – статистична значущість різниці показника у між групами через 10 днів; p ₆ – статистична значущість різниці показника у між групами через 1 місяць; p ₇ – статистична значущість різниці показника до лікування і через 10 днів у 1 групі; p ₈ – статистична значущість різниці показника до лікування і через 10 днів у 2 групі; p ₉ – статистична значущість різниці показника до лікування і через 10 днів у 3 групі; p ₁₀ – статистична значущість різниці показника через 10 днів і через 1 місяць у 1 групі; p ₁₁ – статистична значущість різниці показника через 10 днів і через 1 місяць у 2 групі; p ₁₂ – статистична значущість різниці показника через 10 днів і через 1 місяць у 3 групі; p ₁₃ – статистична значущість різниці показника до лікування і через 1 місяць у 2 групі; p ₁₄ – статистична значущість різниці показника до лікування і через 1 місяць у 2 групі; p ₁₅ – статистична значущість різниці показника до лікування і через 1 місяць у 3 групі.							

При порівнянні показників між групами не виявлено статистично значущих відмінностей за рівнями С-реактивного білка (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), D-димеру, феритину та прокальцитоніну до початку лікування ($p > 0,05$). Також встановлено відсутність статистично значущої різниці між зазначеними біохімічними показниками у досліджуваних групах через 10 днів спостереження ($p > 0,05$). Проте через один місяць зафіксовано статистично значущі відмінності між рівнями СРБ, ШОЕ, D-димеру, феритину та прокальцитоніну у досліджуваних групах ($p < 0,05$) (див. табл. 5.2).

5.2 Кореляційний та регресійний аналіз взаємозв'язків між досліджуваними показниками та індексом еритроцитарної інтоксикації

Проведено кореляційний та регресійний аналіз між досліджуваними показниками та ІЕІ для встановлення наявності взаємозв'язків між даними параметрами у пацієнтів з додатковим застосуванням малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії.

У дослідженні встановлено кореляційні зв'язки різної інтенсивності між індексом ІЕІ та усіма досліджуваними біохімічними параметрами у пацієнтів з ХП та ЦД2. Найбільш виражена кореляція спостерігалась між ІЕІ та рівнем феритину ($r = 0,560$, $p < 0,05$) (рис. 5.8), що свідчить про значний лінійний зв'язок, та діастазою сечі ($r = 0,526$, $p < 0,05$) (рис. 5.2), що також відображає значний лінійний зв'язок. Також було виявлено значну кореляцію між ІЕІ та рівнем D-димера ($r = 0,526$, $p < 0,05$) (рис. 5.7), що свідчить про лінійний зв'язок у цих показниках. Помірною кореляцією мала місце між ІЕІ та лужною фосфатазою ($r = 0,401$, $p < 0,05$) (рис. 5.4), СРБ ($r = 0,465$, $p < 0,05$) (рис. 5.5) креатиніну ($r = 0,482$, $p < 0,05$) (рис. 5.1), прокальцитоніну ($r = 0,454$, $p < 0,05$) (рис. 5.9), білірубіну ($r = 0,486$, $p < 0,05$) (рис. 5.3) та ШОЕ ($r = 0,409$, $p < 0,05$) (рис. 5.6), що вказує на лінійний зв'язок між цими

параметрами. Всі ці кореляції мають статистичну значущість ($p < 0,05$), що вказує на взаємовплив між ІЕІ та іншими біохімічними показниками, що підтверджує складний патологічний механізм при ХП та ЦД2.

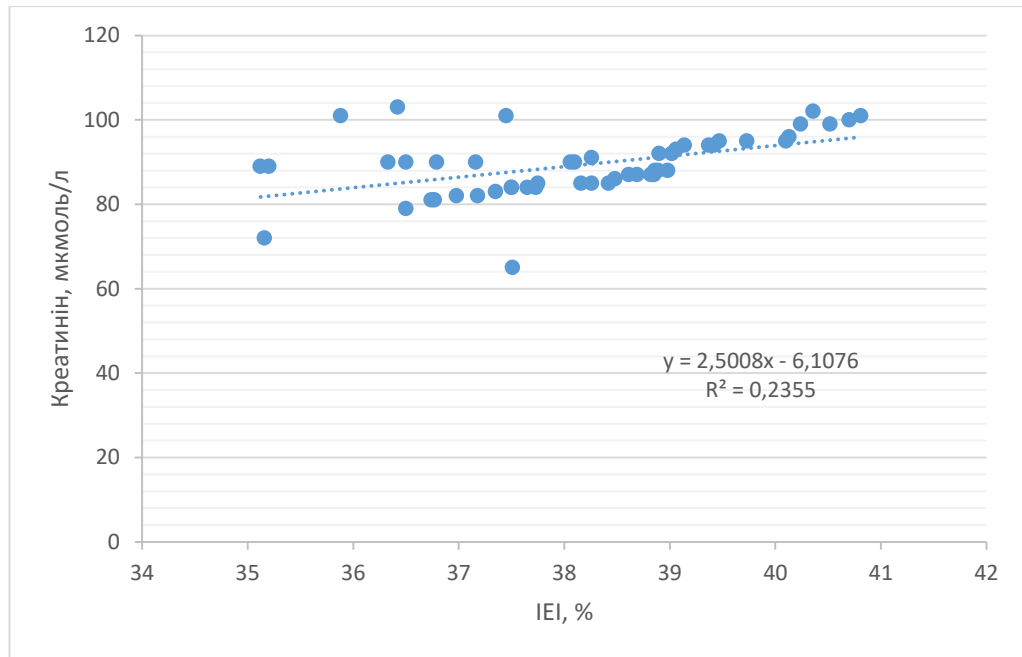


Рисунок 5.1 – Взаємозв'язок між ІЕІ та рівнем креатиніну

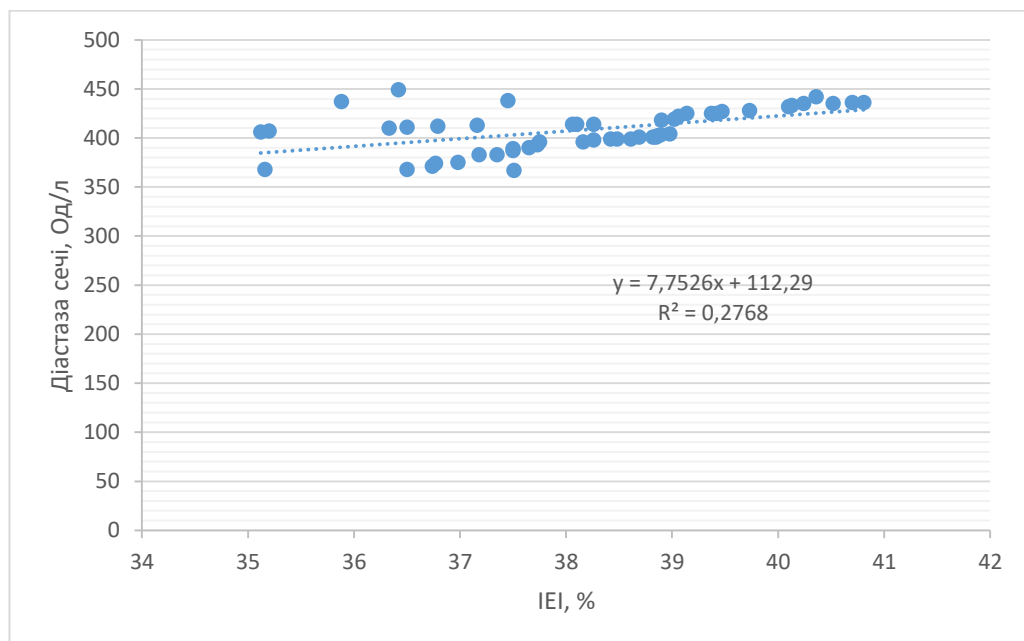


Рисунок 5.2 – Взаємозв'язок між ІЕІ та рівнем діастази сечі

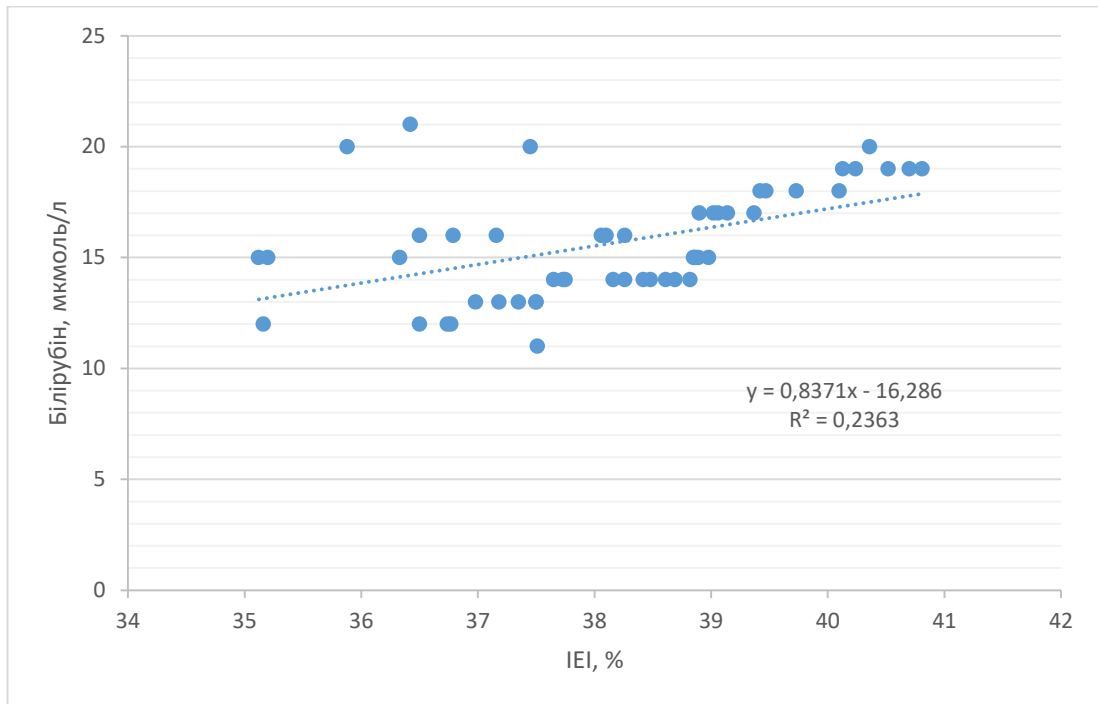


Рисунок 5.3 – Взаємозв'язок між ІЕІ та рівнем білірубіну

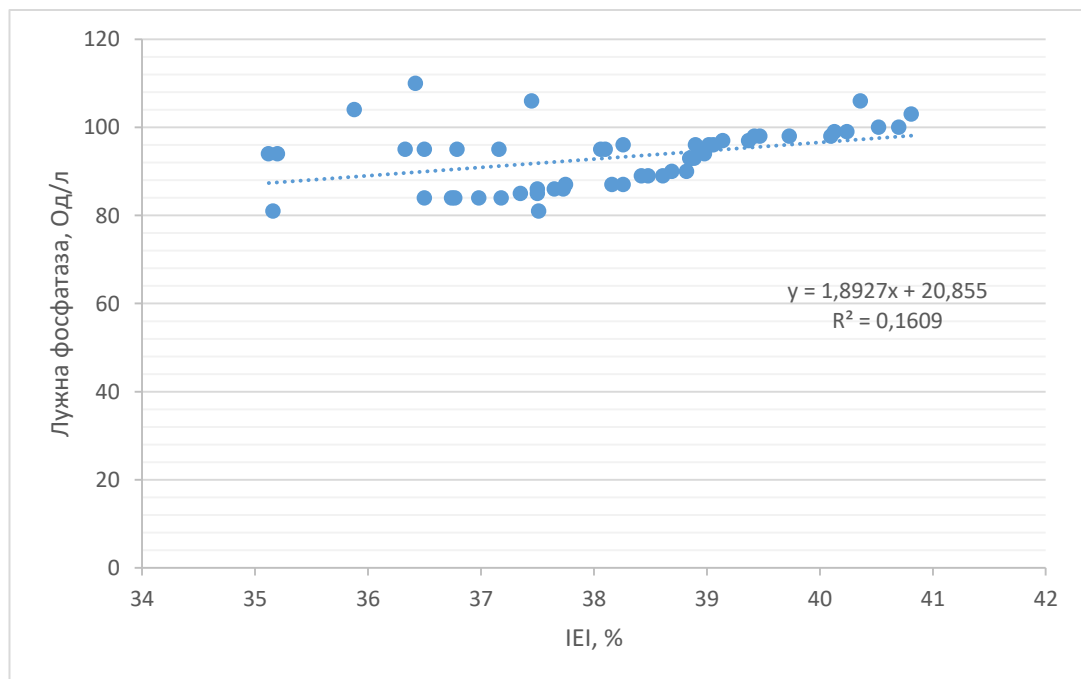


Рисунок 5.4 – Взаємозв'язок між ІЕІ та рівнем лужної фосфатази

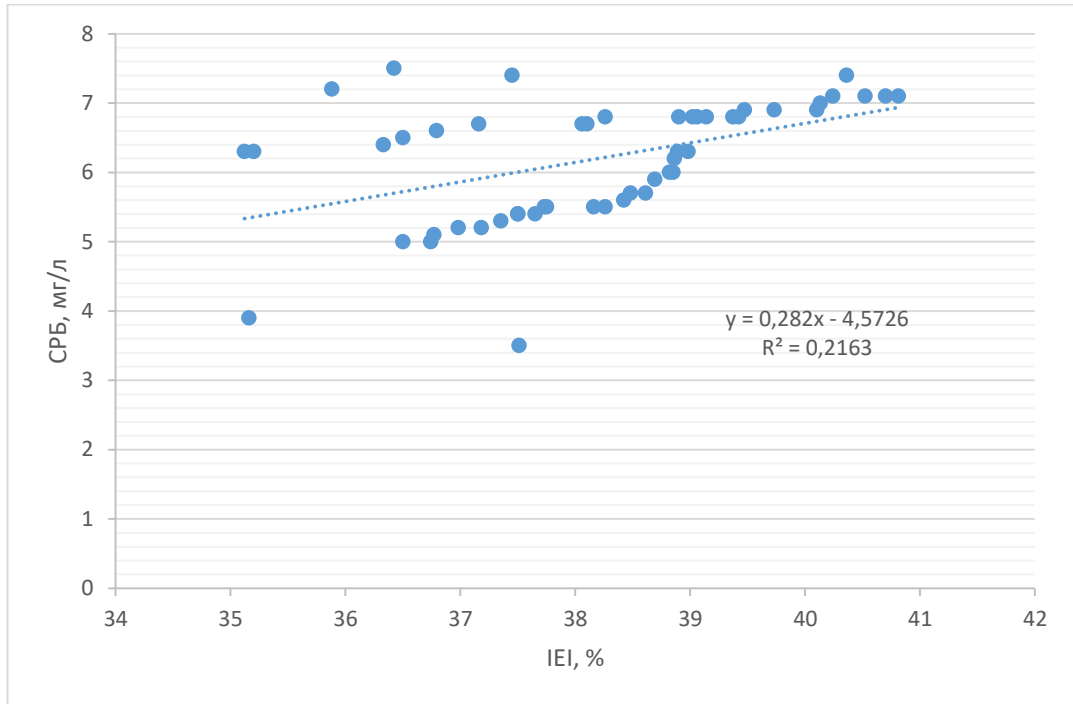


Рисунок 5.5 – Взаємозв'язок між ІЕІ та рівнем СРБ

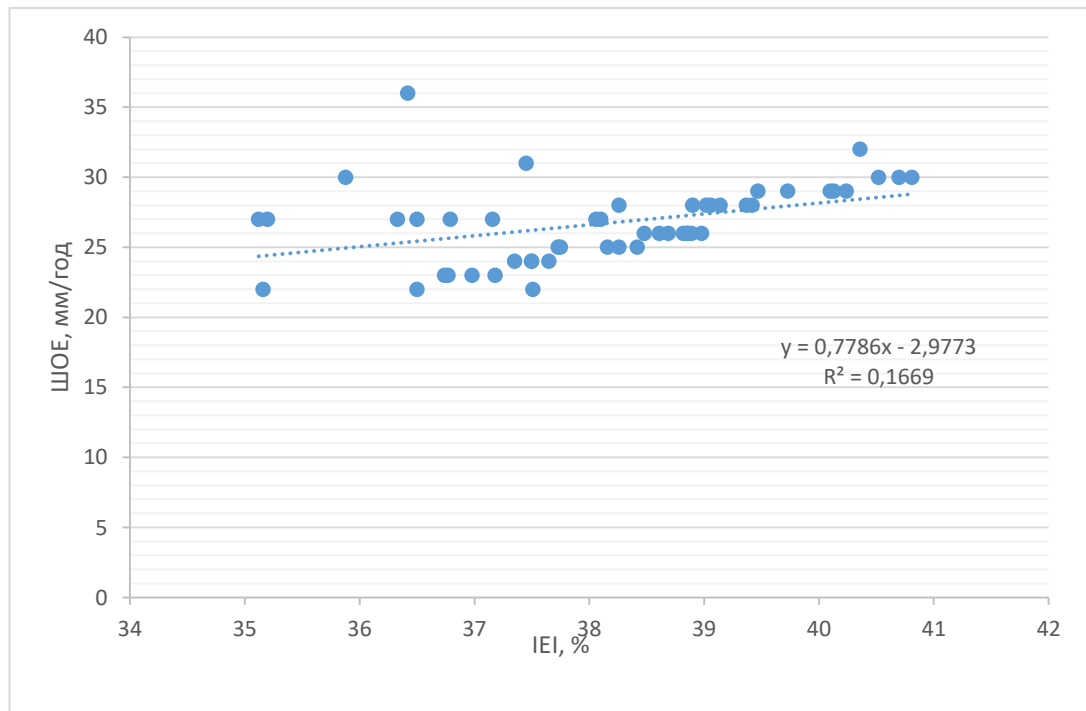


Рисунок 5.6 – Взаємозв'язок між ІЕІ та рівнем ШОЕ

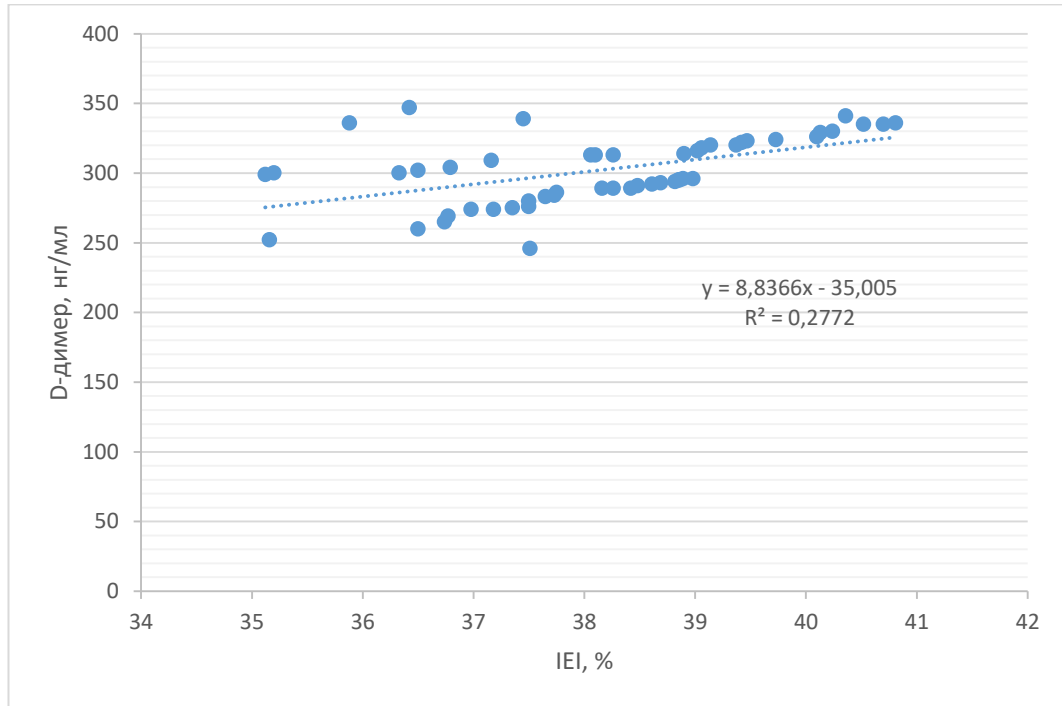


Рисунок 5.7 – Взаємозв'язок між ІЕІ та рівнем D-димеру

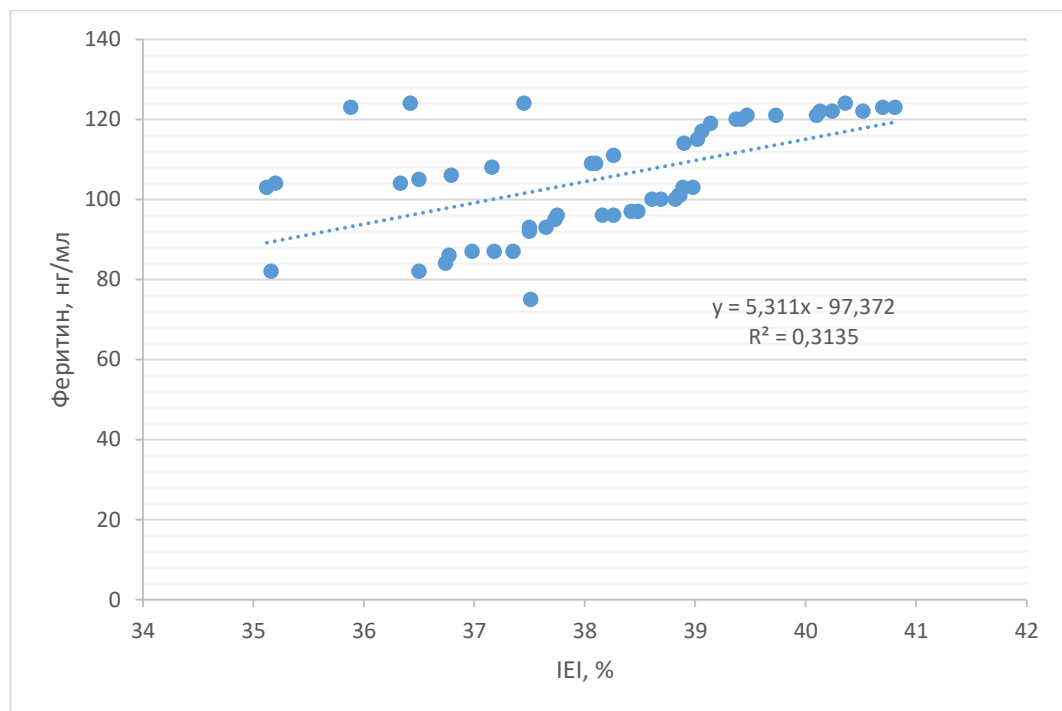


Рисунок 5.8 – Взаємозв'язок між ІЕІ та рівнем феритину

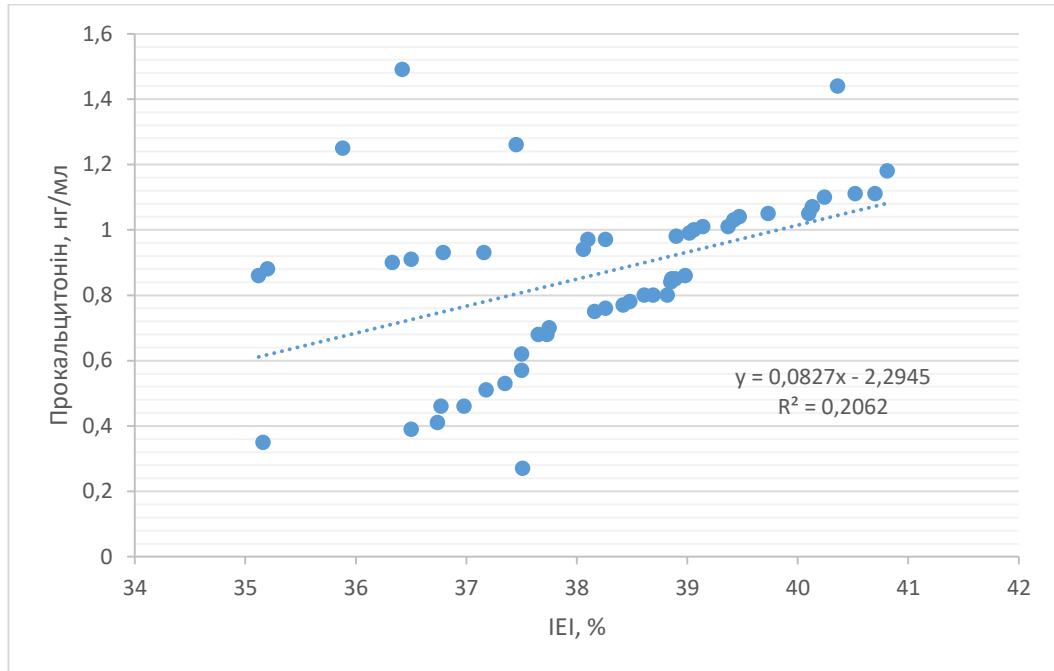


Рисунок 5.9 – Взаємозв'язок між IELI та рівнем прокальцитоніну

5.3 Оцінка можливих предикторів для стратегій диференційованого підходу до лікування у пацієнтів з хронічним панкреатитом та цукровим діабетом 2 типу за допомогою бінарної логістичної регресії

Для визначення можливих предикторів стратегій диференційованого підходу до лікування у пацієнтів із ХП та ЦД2 було застосовано бінарну логістичну регресію з метою аналізу досліджуваних показників. Позитивним результатом (1) вважалось зниження рівня ендогенної інтоксикації після проведеного лікування, тоді як негативним (0) – відсутність цього ефекту.

Оцінка прогностичної здатності та діагностичної важливості рівня креатиніну для вибору стратегій диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2 була проведена за допомогою ROC-аналізу (рис. 5.10). Результати показали, що значення AUC для цього показника становило $0,918 \pm 0,053$ з 95 % довірчим інтервалом 0,857–0,929 ($p < 0,001$), що свідчить про високу прогностичну значущість рівня креатиніну при виборі лікувальної стратегії.

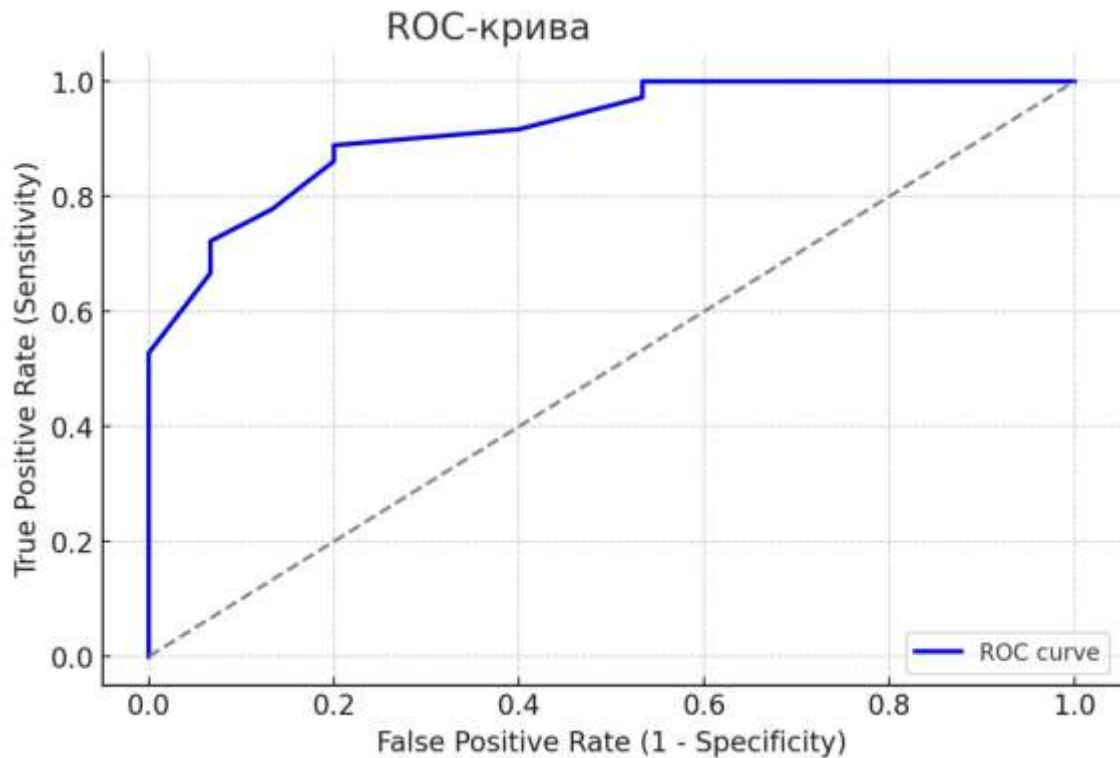


Рисунок 5.10 – ROC-крива оцінки впливу креатиніну на стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Чутливість тесту становила 88,89 %, а специфічність – 80,00 % (рис. 5.11). Індекс Юдена був рівний 0,689, що вказує на хорошу загальну діагностичну ефективність тесту та оптимальний баланс між чутливістю і специфічністю.

Порогове значення (associated cutoff point) для визначення стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2 становило більше 86. Отже, якщо рівень креатиніну у пацієнта перевищує цей показник, це свідчить про необхідність застосування відповідної схеми лікування.

Оцінка прогностичної здатності діастази сечі для вибору стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2 була проведена за допомогою ROC-аналізу. Для цього було проаналізовано взаємозв'язок між рівнем діастази сечі та результатами лікування, що дозволило оцінити точність прогностичного інструменту. Результати ROC-аналізу показали, що значення AUC для діастази сечі становило

0,875 ± 0,087, з 95 % довірчим інтервалом 0,856–0,894 ($p < 0,001$) (рис. 5.12), що свідчить про високу прогностичну здатність цього показника при виборі стратегії лікування.

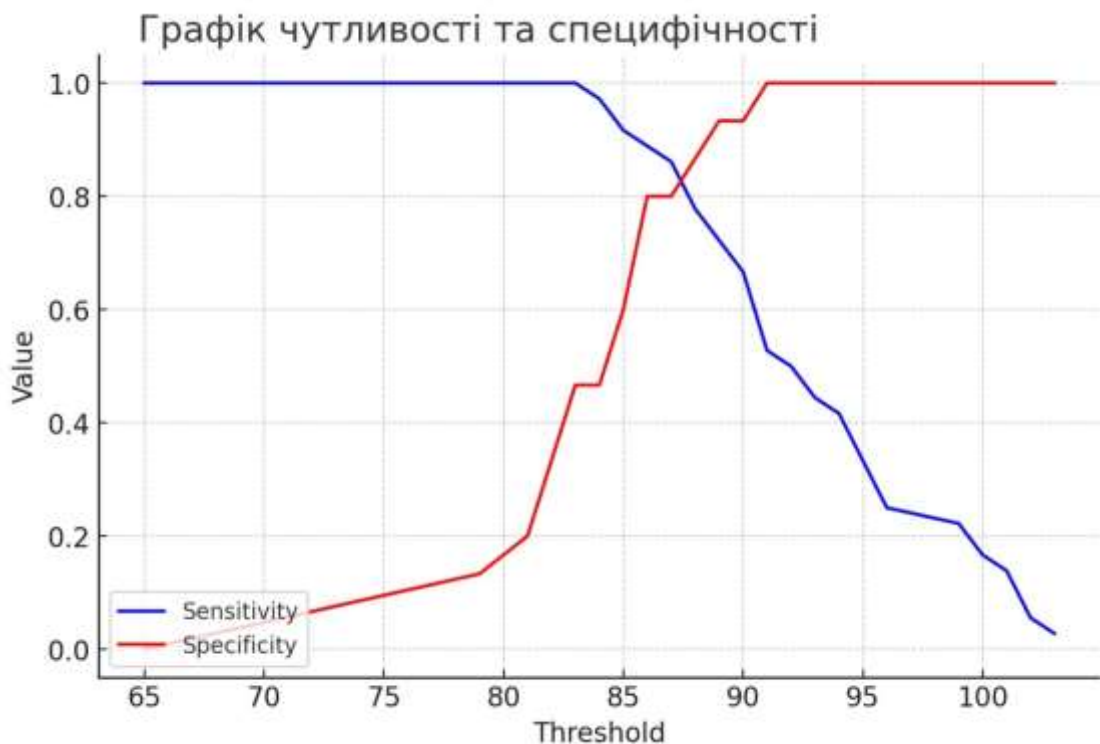


Рисунок 5.11 – Аналіз чутливості та специфічності моделі залежно від порогових значень креатиніну для стратегій диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Чутливість тесту склала 72,22 %, що означає здатність тесту правильно ідентифікувати пацієнтів із необхідністю лікування, в той час як специфічність досягла 93,33 %, що вказує на високу здатність тесту виключати пацієнтів, які не потребують цієї стратегії лікування (рис. 5.13). Індекс Юдена, що дорівнює 0,656, підтверджує хорошу діагностичну ефективність тесту, вказуючи на збалансовану чутливість і специфічність.

Порогове значення (cutoff point) для діастази сечі було визначено на рівні 406. Це означає, що при рівні діастази сечі, який перевищує зазначений

поріг, пацієнтам слід застосовувати відповідну стратегію лікування, що підтверджує високу кореляцію цього показника з ефективністю лікування в контексті ХП та ЦД2.

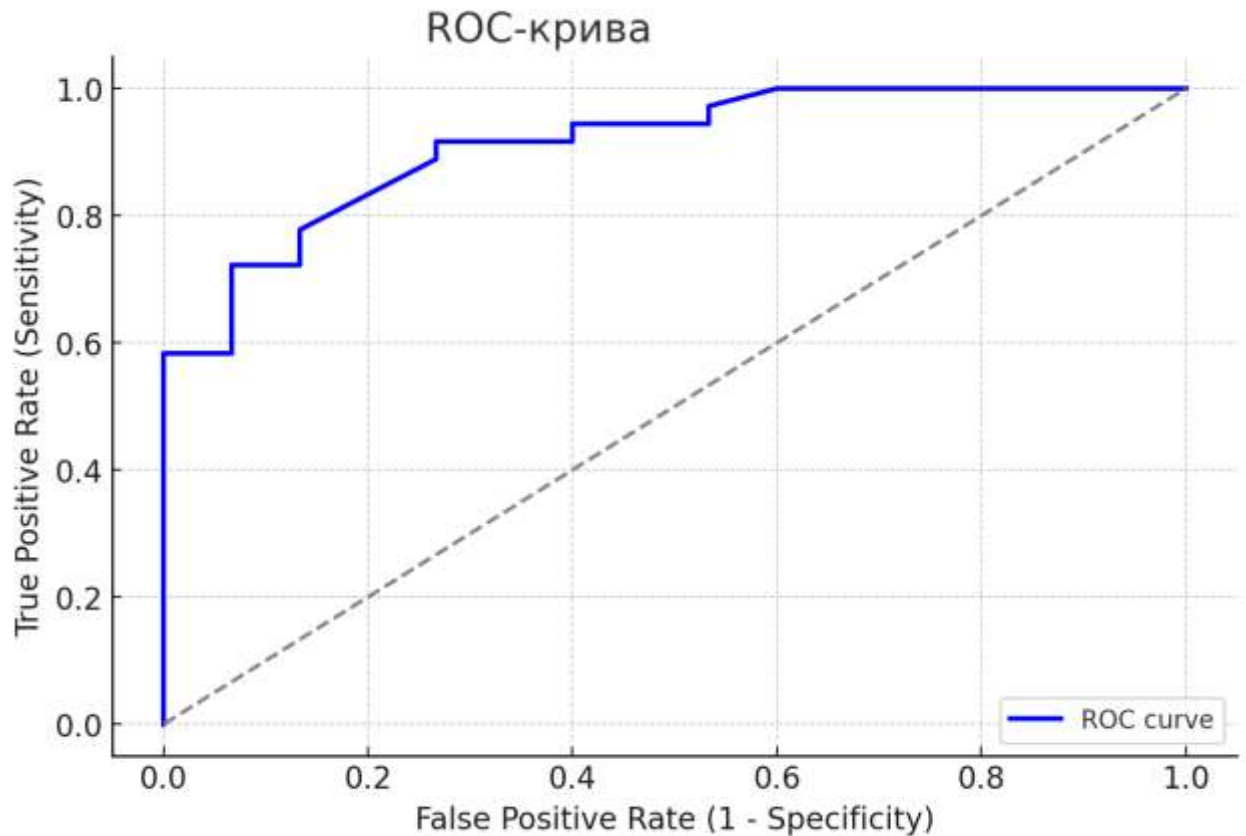


Рисунок 5.12 – ROC-крива оцінки впливу діастази сечі на стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Оцінка прогностичної здатності білірубіну для вибору стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та цукровим діабетом 2 типу була проведена за допомогою ROC-аналізу. Результати показали, що значення AUC для білірубіну становило $0,893 \pm 0,041$, з 95 % довірчим інтервалом 0,864–0,905 ($p < 0,001$) (рис. 5.14), що свідчить про високу прогностичну здатність цього показника при визначенні стратегії лікування.

Чутливість тесту склала 80,56 %, що означає здатність білірубіну точно ідентифікувати пацієнтів, яким необхідно застосувати відповідну

терапевтичну стратегію. Специфічність тесту дорівнювала 86,67%, що вказує на його здатність точно виключити пацієнтів, які не потребують цієї стратегії (рис. 5.15). Така висока специфічність є важливою для мінімізації помилково негативних результатів.

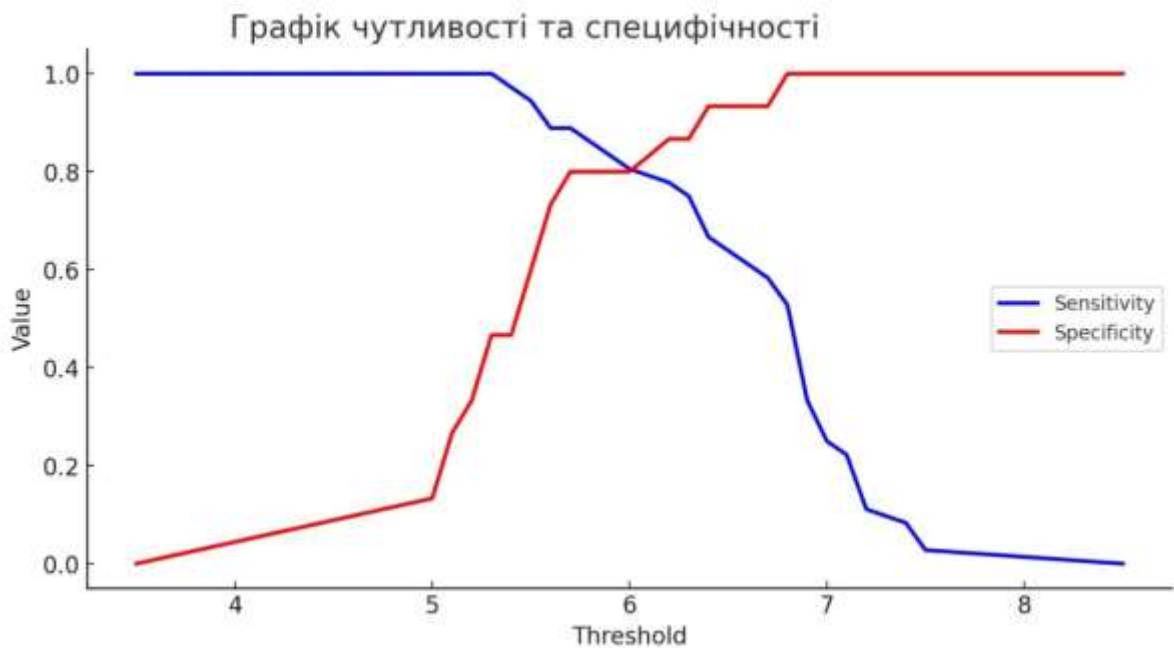


Рисунок 5.13 – Аналіз чутливості та специфічності моделі залежно від порогових значень діастази сечі для стратегій диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Індекс Юдена, який становив 0,672, свідчить про добрий баланс між чутливістю і специфічністю тесту, що підтверджує його загальну діагностичну ефективність. Це значення також вказує на достатню точність тесту для класифікації пацієнтів за відповідною терапевтичною стратегією.

Порогове значення (cutoff point) для білірубіну було визначено на рівні 15, що означає, що пацієнтам із показником білірубіну, який перевищує це значення, рекомендовано застосування відповідної стратегії лікування. Цей поріг є важливим критерієм для прийняття клінічних рішень у контексті терапії пацієнтів з ХП та ЦД2.

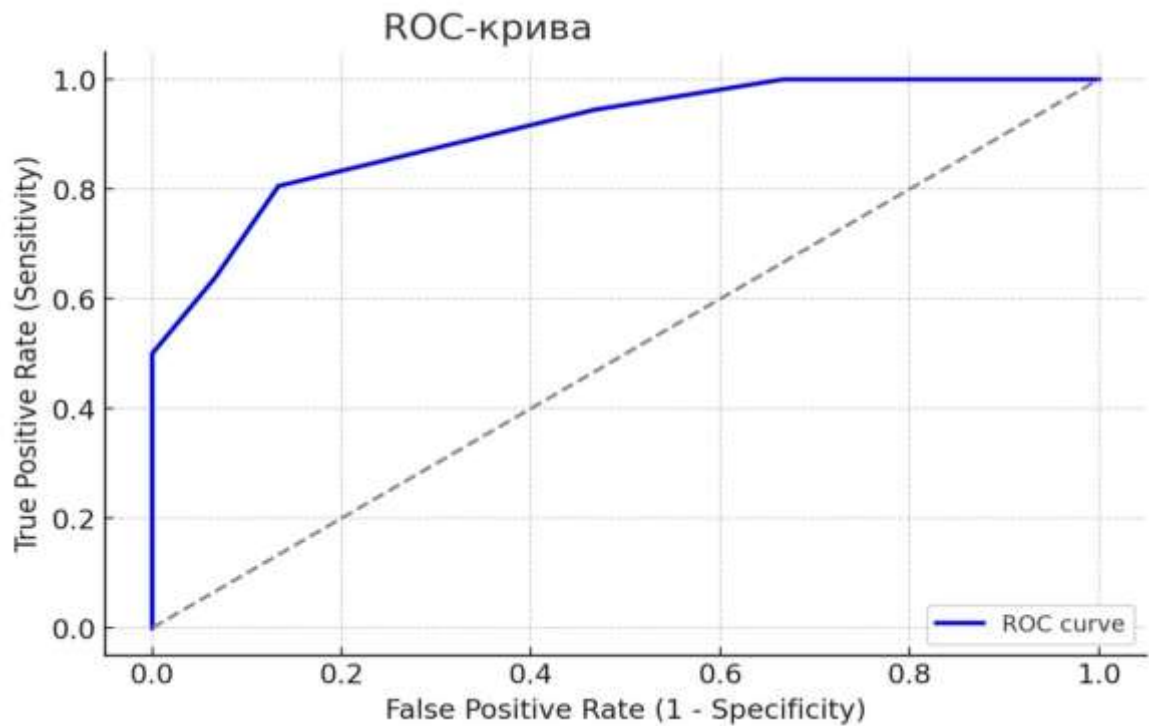


Рисунок 5.14 – ROC-крива оцінки впливу білірубіну на стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

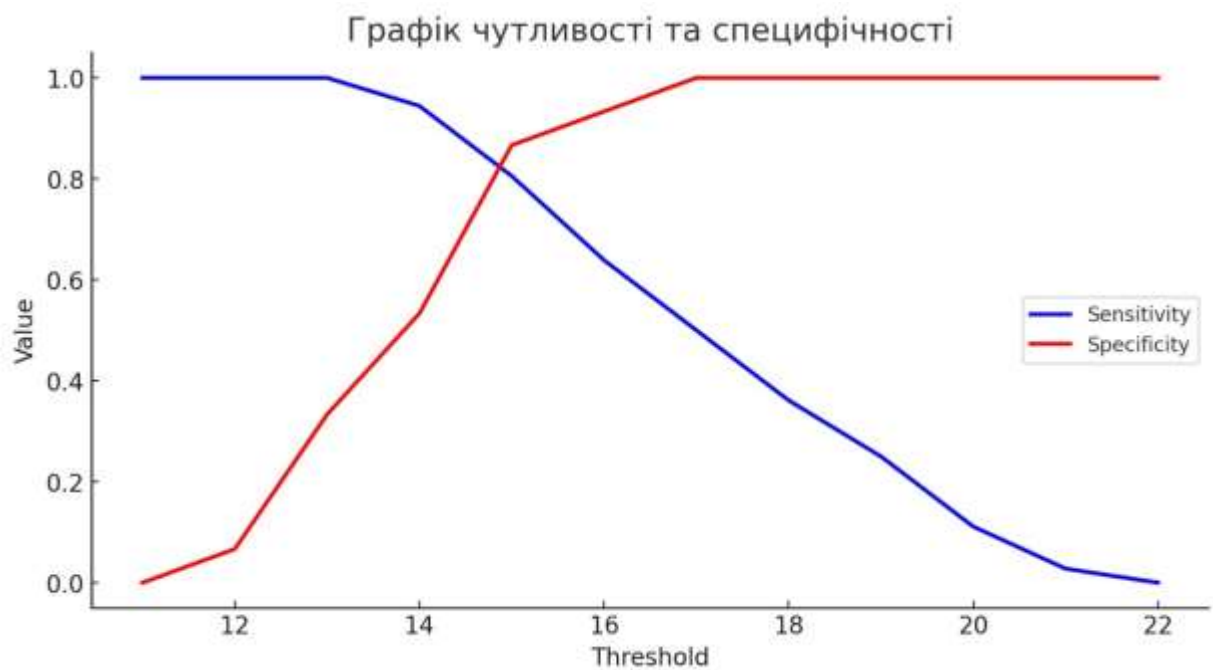


Рисунок 5.15 – Аналіз чутливості та специфічності моделі залежно від порогових значень білірубіну для стратегій диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2.

Оцінка прогностичної здатності лужної фосфатази для вибору стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів з ХП та ЦД2 була здійснена за допомогою ROC-аналізу. Значення площі під кривою (AUC) для лужної фосфатази становило $0,873 \pm 0,026$, з 95 % довірчим інтервалом $0,852-0,907$ ($p < 0,001$) (рис. 5.16), що свідчить про високу прогностичну цінність цього показника для визначення оптимальної лікувальної стратегії.

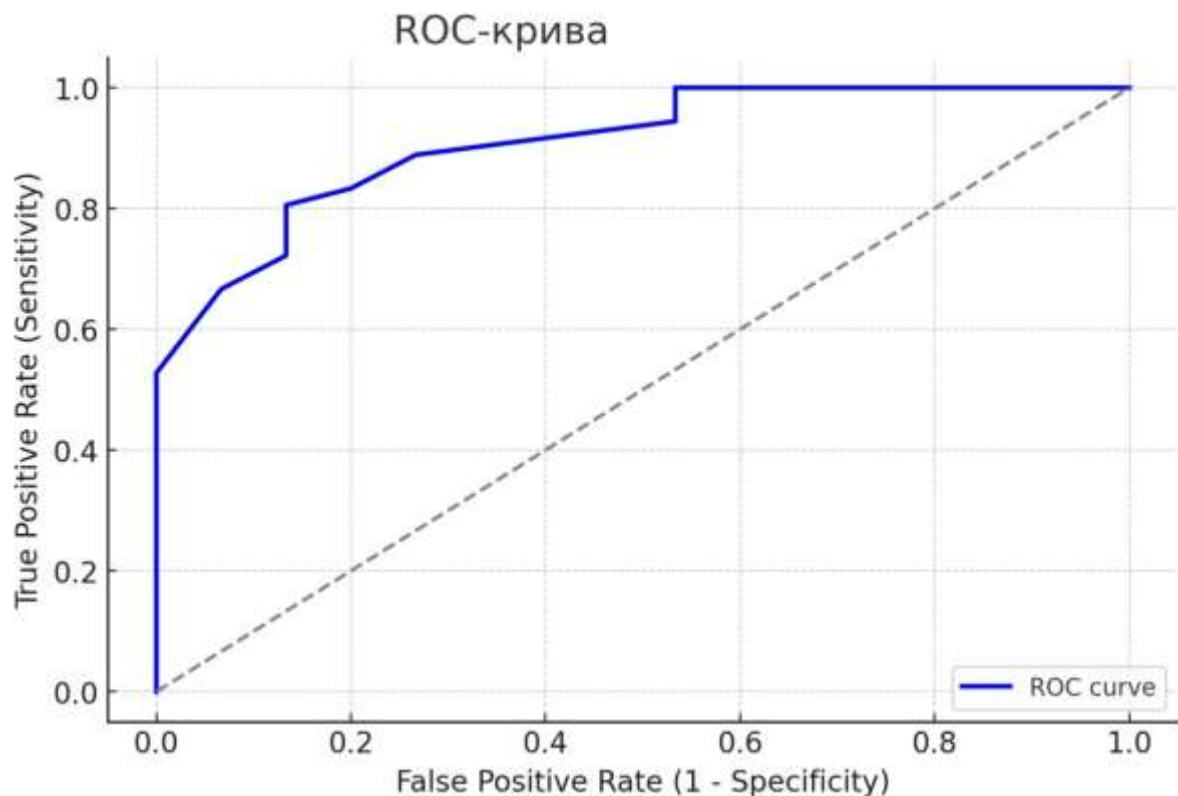


Рисунок 5.16 – ROC-крива оцінки впливу лужної фосфатази на стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Чутливість тесту склала 81,43 %, що свідчить про його здатність ефективно ідентифікувати пацієнтів, яким необхідно призначити відповідну терапевтичну стратегію. Специфічність тесту дорівнювала 87,56 %, що вказує на його здатність точно відрізнити пацієнтів, які не потребують цієї стратегії лікування, тим самим зменшуючи кількість помилково негативних результатів (рис. 5.17).

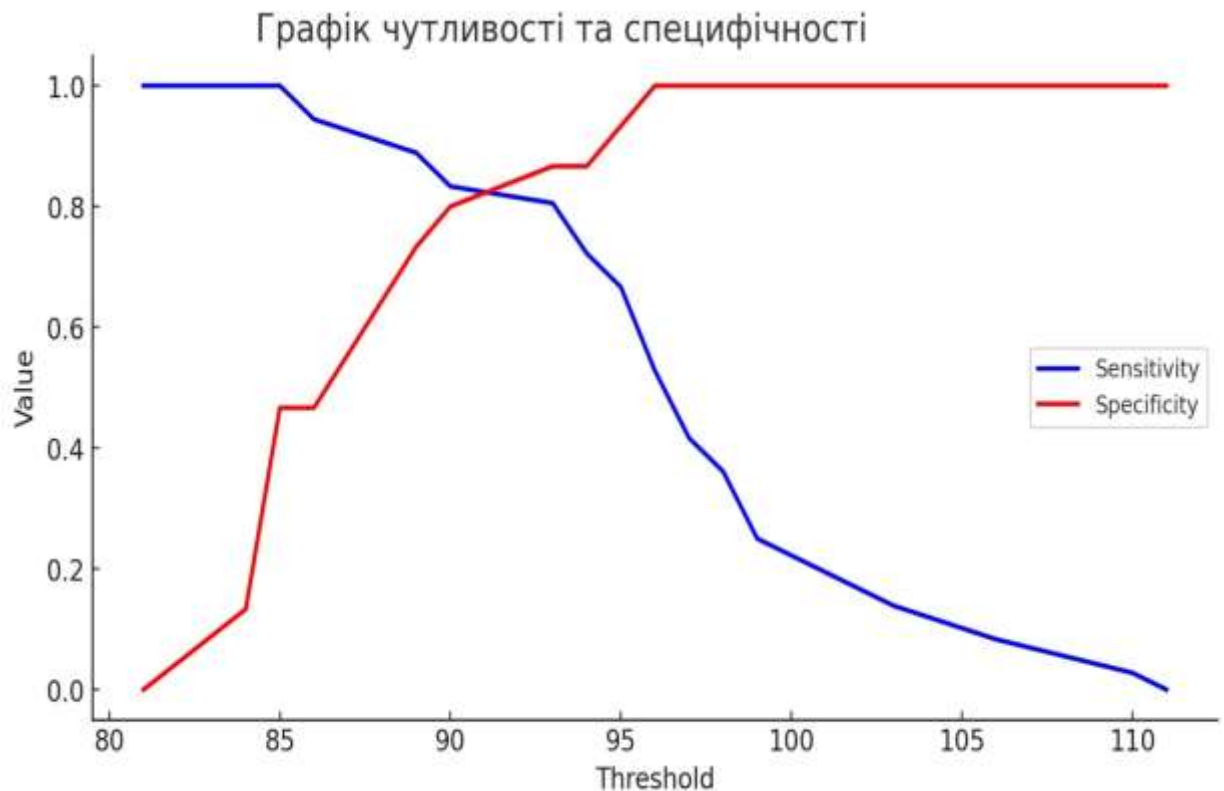


Рисунок 5.17 – Аналіз чутливості та специфічності моделі залежно від порогових значень лужної фосфатази для стратегій диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Індекс Юдена, що становив 0,681, вказує на хорошу загальну діагностичну ефективність тесту та оптимальний баланс між чутливістю і специфічністю. Це значення підтверджує високу надійність тесту для класифікації пацієнтів, що потребують конкретної стратегії лікування.

Порогове значення (cutoff point) для лужної фосфатази склало 93, що означає, що при перевищенні цього рівня в пацієнта необхідно застосовувати відповідну терапевтичну стратегію.

Оцінка прогностичної здатності СРБ для визначення стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів з ХП та ЦД2 була проведена за допомогою ROC-аналізу. Результати показали, що площа під кривою (AUC) для СРБ становить $0,843 \pm 0,043$, з 95 % довірчим інтервалом

0,824–0,863 ($p < 0,001$) (рис. 5.18), що свідчить про високу прогностичну цінність цього показника для вибору оптимальної стратегії лікування.

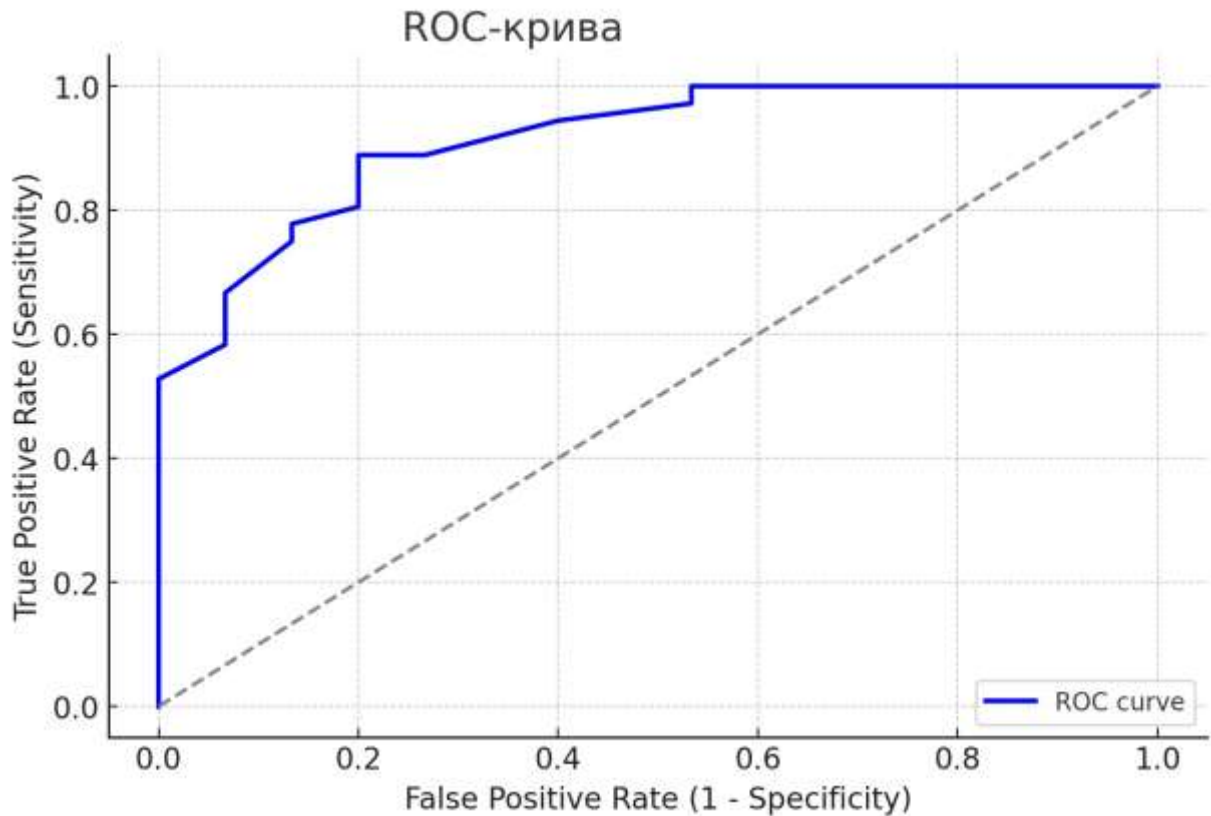


Рисунок 5.18 – ROC-крива оцінки впливу СРБ на стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Чутливість тесту становить 88,89 %, що свідчить про здатність СРБ точно ідентифікувати пацієнтів, яким необхідно призначити відповідну терапію. Специфічність тесту дорівнює 80,00 %, що вказує на його здатність точно визначати пацієнтів, яким не показано застосування цієї стратегії (рис. 5.19).

Індекс Юдена, що склав 0,689, підтверджує хорошу діагностичну ефективність тесту та оптимальний баланс між чутливістю та специфічністю. Порогове значення для СРБ було визначено на рівні 5,7, що свідчить про

необхідність застосування відповідної стратегії лікування при перевищенні цього рівня.

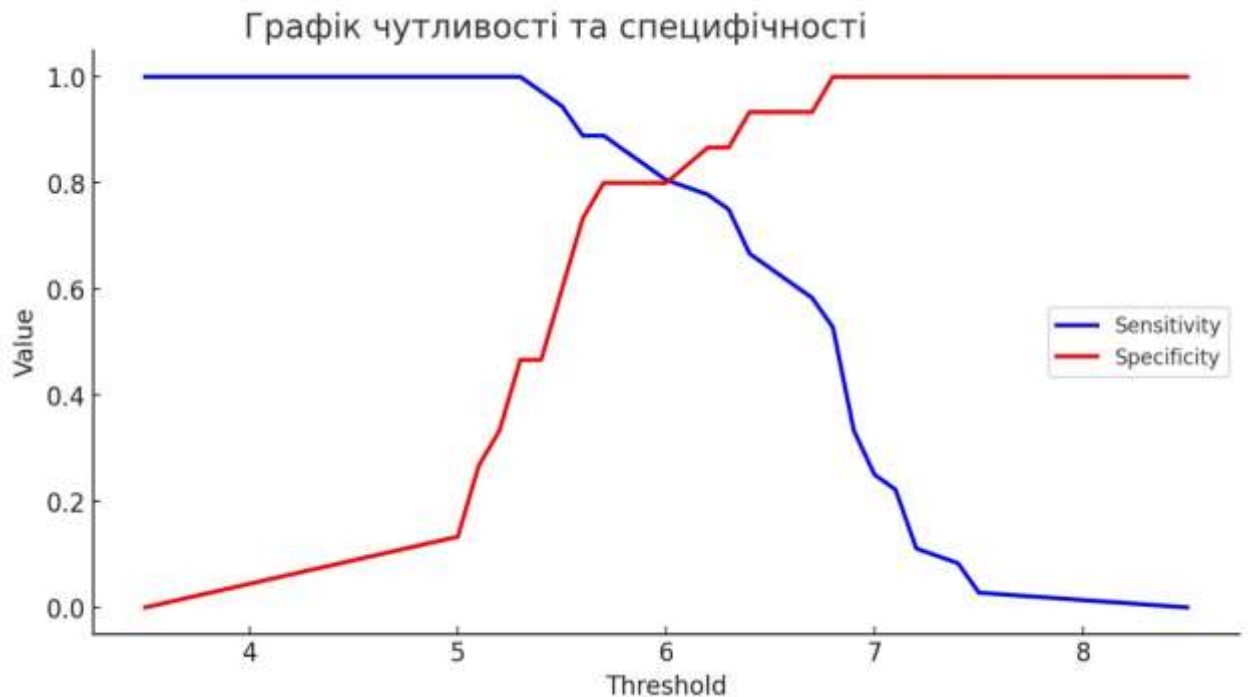


Рисунок 5.19 – Аналіз чутливості та специфічності моделі залежно від порогових значень СРБ для стратегій диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2.

Прогностичну здатність ШОЕ для визначення стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів з ХП та ЦД2 оцінено за допомогою ROC-аналізу. За результатами аналізу площа під кривою (AUC) для ШОЕ склала $0,921 \pm 0,052$, з 95 % довірчим інтервалом 0,883–0,947 ($p < 0,001$) (рис. 5.20), що свідчить про високу прогностичну цінність цього показника у виборі терапевтичної стратегії.

Чутливість тесту становила 86,54 %, що демонструє ефективність ШОЕ у виявленні пацієнтів, яким необхідно призначити певну терапевтичну стратегію. Специфічність тесту дорівнювала 79,21 %, що підтверджує його здатність точно визначати пацієнтів, які не потребують цієї стратегії лікування (рис. 5.21).

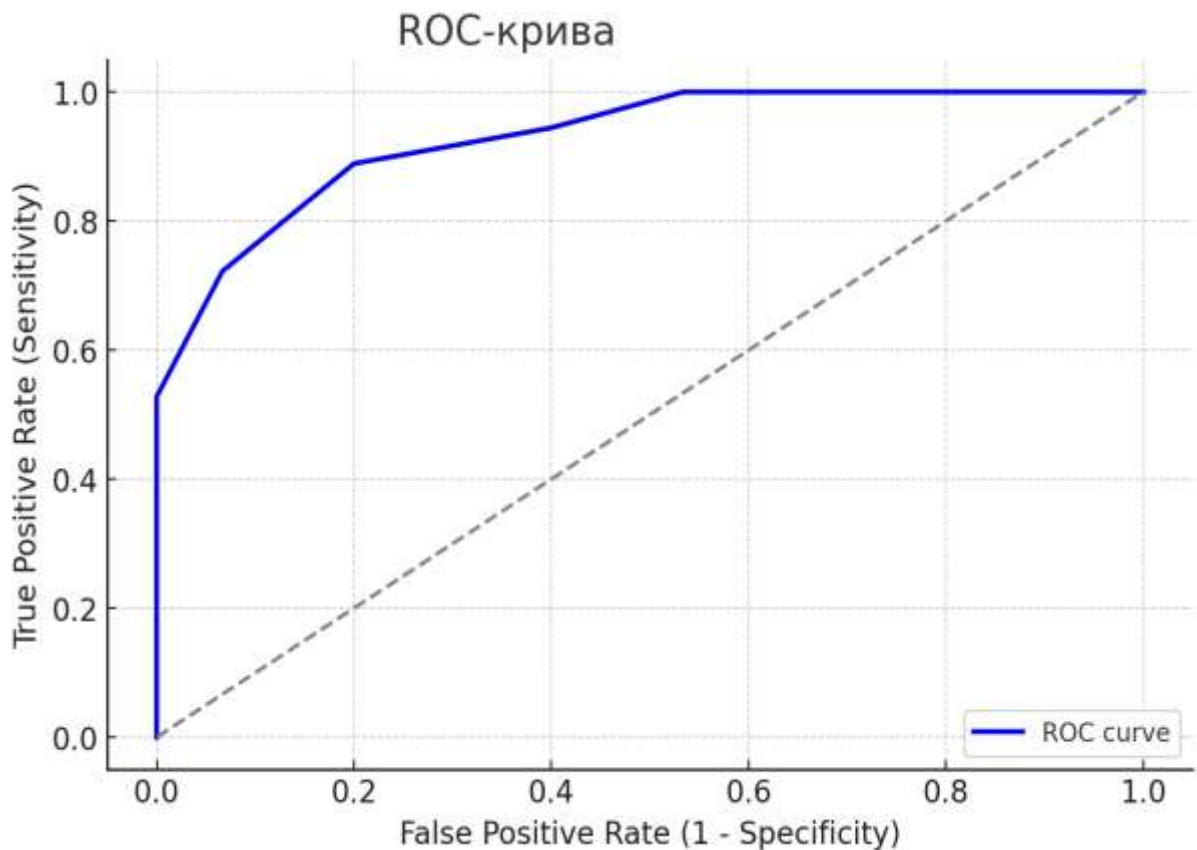


Рисунок 5.20 – ROC-крива оцінки впливу ШОЕ на стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Індекс Юдена склав 0,671, що свідчить про хорошу діагностичну ефективність тесту та оптимальне співвідношення між чутливістю і специфічністю. Порогове значення для ШОЕ було встановлено на рівні 26, що вказує на необхідність застосування відповідної терапевтичної стратегії у разі перевищення цього рівня.

Оцінку прогностичної здатності D-димера для визначення стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів з ХП та ЦД2 проведено за допомогою ROC-аналізу. Результати аналізу показали, що значення площі під кривою (AUC) для D-димера складає $0,865 \pm 0,053$, з 95 % довірчим інтервалом 0,849–0,861 ($p < 0,001$) (рис. 5.22), що свідчить про високу прогностичну здатність цього показника при виборі оптимальної терапевтичної стратегії.

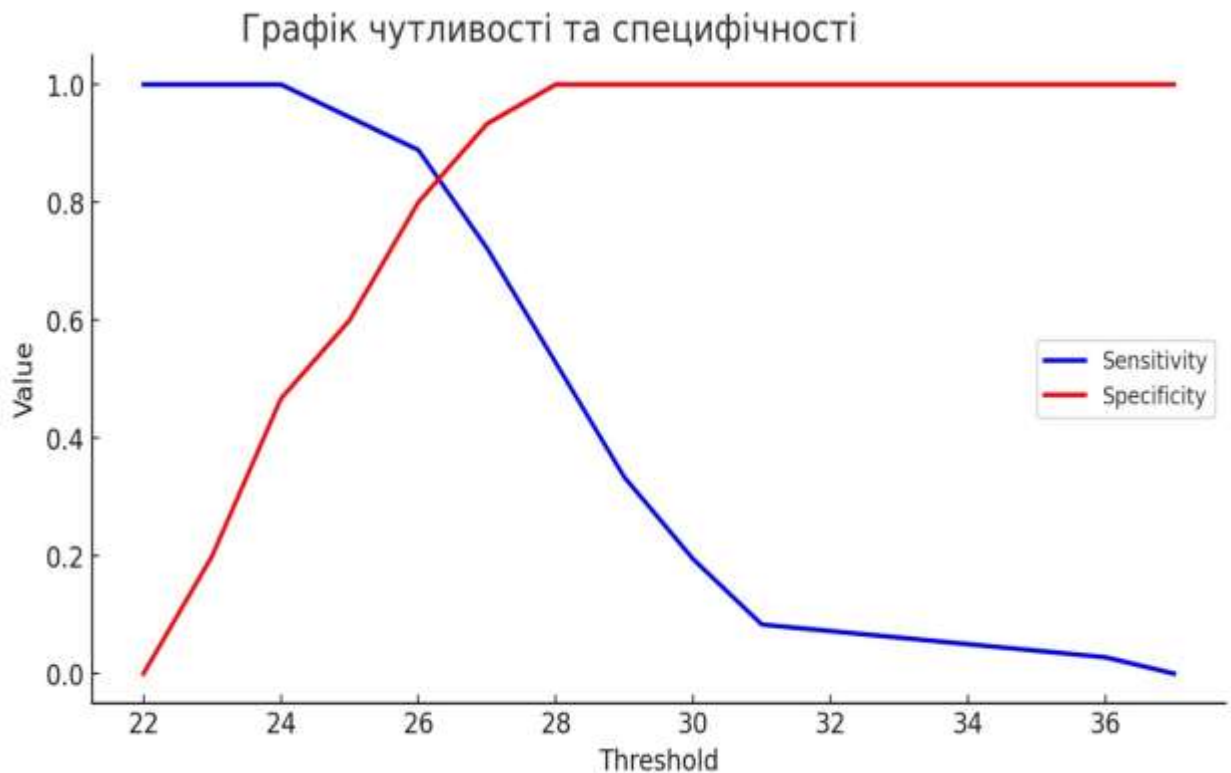


Рисунок 5.21 – Аналіз чутливості та специфічності моделі залежно від порогових значень ШОЕ для стратегій диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2.

Чутливість тесту дорівнює 84,87 %, що свідчить про його ефективність у виявленні пацієнтів, яким необхідно застосувати специфічну стратегію лікування. Специфічність тесту становить 76,52 %, що вказує на здатність точно ідентифікувати пацієнтів, які не потребують цієї терапевтичної стратегії (рис. 5.23).

Індекс Юдена дорівнює 0,643, що підтверджує добру діагностичну ефективність тесту та оптимальне співвідношення між чутливістю і специфічністю. Порогове значення для D-димера було встановлено на рівні 291, що вказує на необхідність застосування відповідної стратегії лікування у разі перевищення цього рівня.

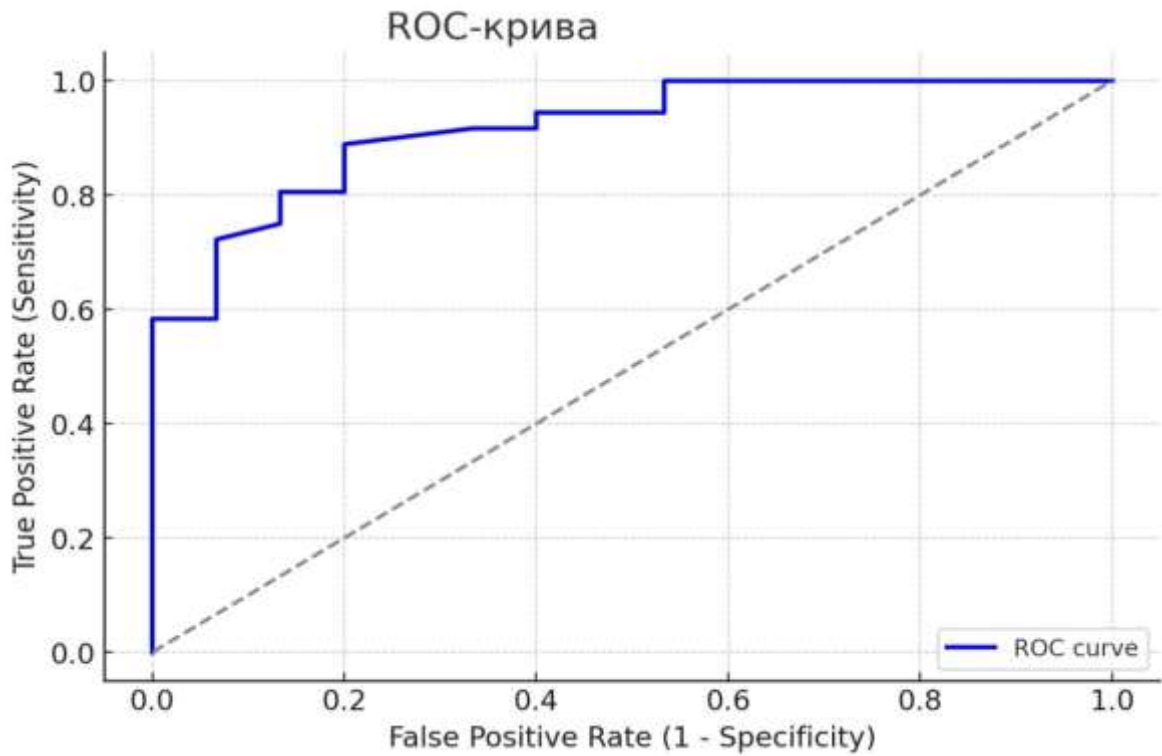


Рисунок 5.22 – ROC-крива оцінки впливу D-димеру на стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

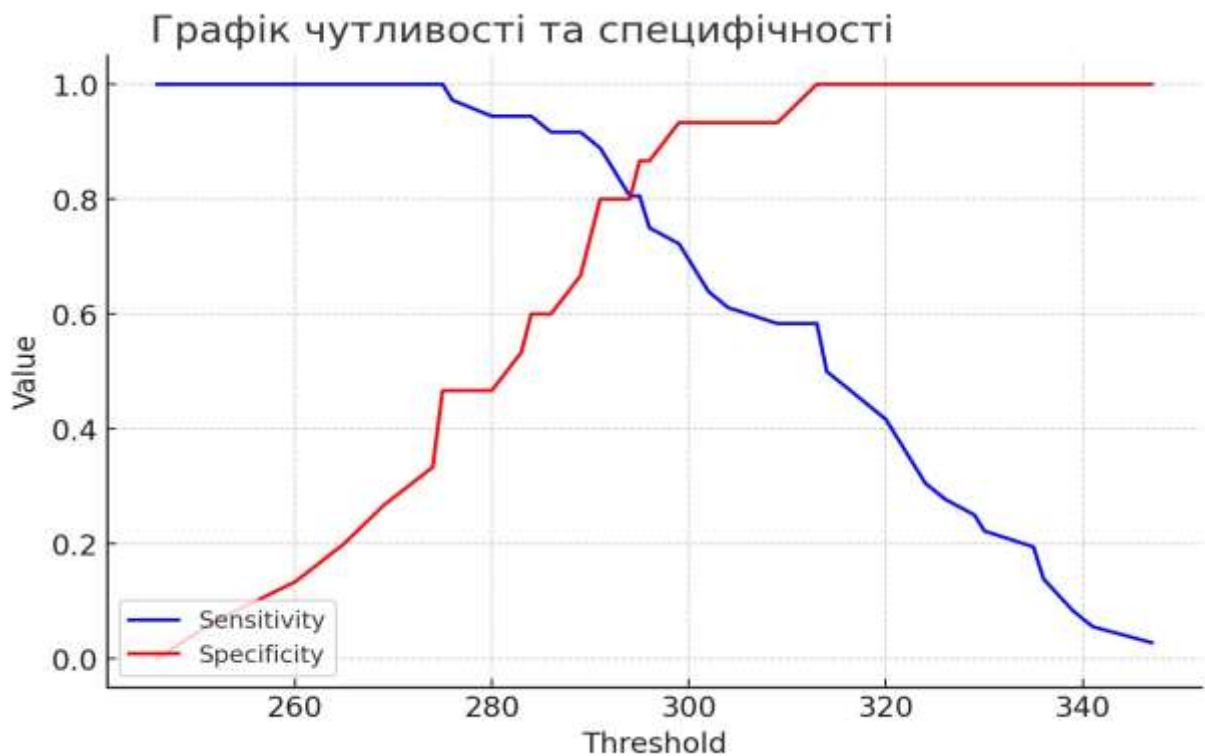


Рисунок 5.23 – Аналіз чутливості та специфічності моделі залежно від порогових значень D-димеру для стратегій диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Оцінка прогностичної здатності феритину щодо вибору стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів з ХП та ЦД2 була проведена за допомогою ROC-аналізу. За результатами аналізу, площа під кривою (AUC) для феритину склала $0,921 \pm 0,027$, з 95 % довірчим інтервалом 0,901–0,939 ($p < 0,001$) (рис. 5.24), що вказує на високу прогностичну значущість цього маркера при виборі терапевтичної стратегії.

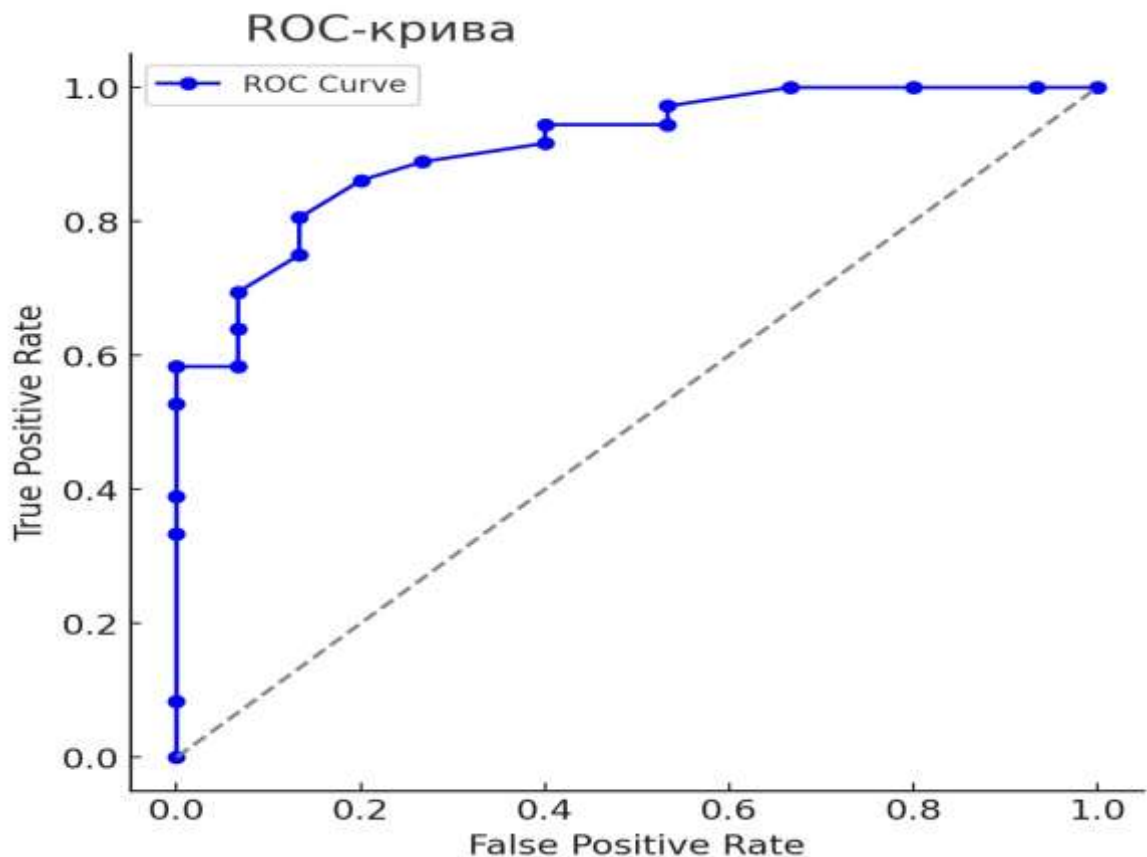


Рисунок 5.24 – ROC-крива оцінки впливу феритину на стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Чутливість тесту дорівнює 80,56 %, що вказує на його здатність ефективно ідентифікувати пацієнтів, яким необхідно призначити відповідну стратегію лікування. Специфічність тесту становить 86,67 %, що свідчить про його здатність точно виявляти пацієнтів, які не потребують цієї стратегії лікування (рис. 5.25).

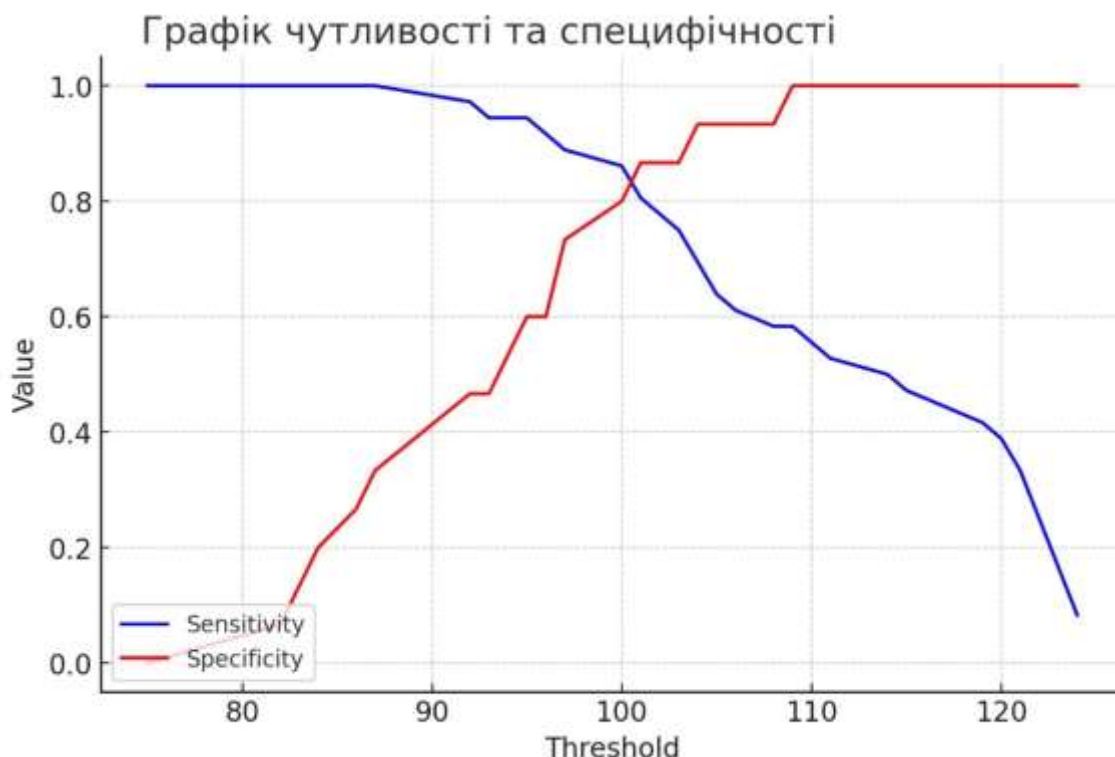


Рисунок 5.25 – Аналіз чутливості та специфічності моделі залежно від порогових значень феритину для стратегій диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Індекс Юдена складає 0,672, що підтверджує хорошу діагностичну ефективність тесту і оптимальне співвідношення між чутливістю та специфічністю. Порогове значення для феритину було встановлено на рівні 101, що означає необхідність застосування відповідної терапевтичної стратегії, якщо рівень феритину перевищує це значення.

Оцінка прогностичної здатності прокальцитоніну для визначення стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів з ХП та ЦД2 була проведена за допомогою ROC-аналізу. Отримані результати показують, що площа під кривою (AUC) для прокальцитоніну становить $0,887 \pm 0,035$ з 95 % довірчим інтервалом 0,853–0,899 ($p < 0,001$) (рис. 5.26), що підтверджує його високу прогностичну значущість у виборі терапевтичної стратегії.

Чутливість тесту склала 88,89 %, що свідчить про здатність прокальцитоніну з високою точністю ідентифікувати пацієнтів, які

потребують конкретної лікувальної стратегії. Специфічність тесту досягла 80 %, що вказує на ефективне виключення пацієнтів, яким не показано застосування цієї стратегії (рис. 5.27).

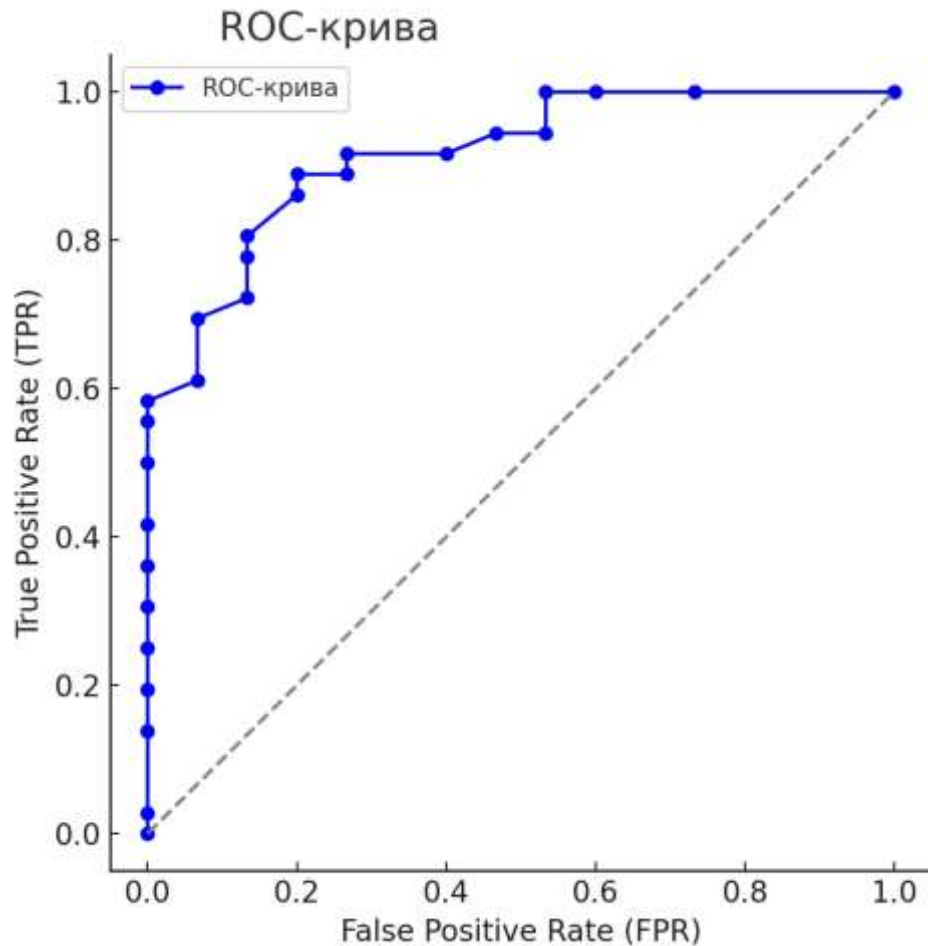


Рисунок 5.26 – ROC-крива оцінки впливу прокальцитоніну на стратегії диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Індекс Юдена, рівний 0,689, що відображає добру діагностичну ефективність тесту, що забезпечує оптимальний баланс між чутливістю та специфічністю і є важливим чинником при клінічному використанні цього показника. Порогове значення для прокальцитоніну було встановлено на рівні 0,78, що означає необхідність застосування відповідної терапевтичної стратегії, якщо рівень даного показника перевищує це значення.

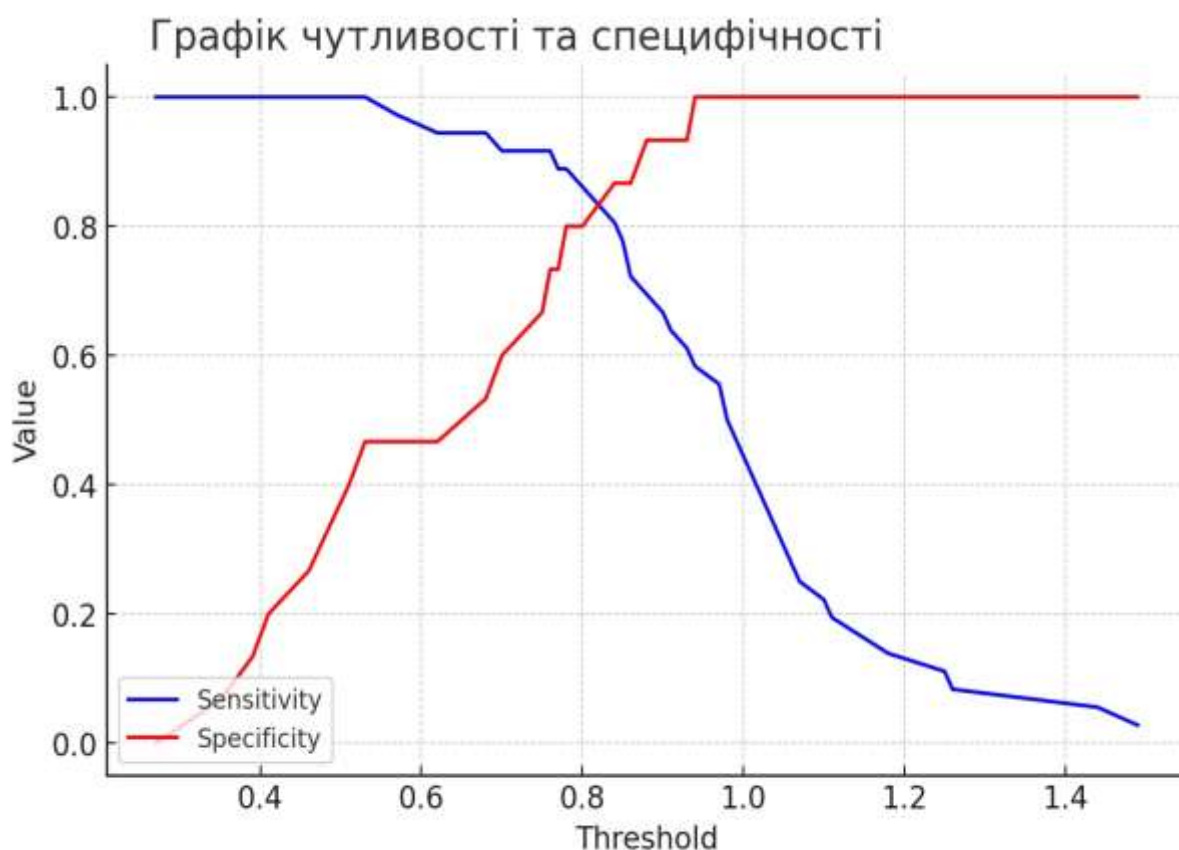


Рисунок 5.27 – Аналіз чутливості та специфічності моделі залежно від порогових значень прокальцитоніну для стратегій диференційованого підходу до лікування пацієнтів із ХП та ЦД2

Також було розроблено комп'ютерну програму, що інтегрує предиктори вибору стратегії лікування пацієнтів із ХП та ЦД2, визначені за допомогою бінарної логістичної регресії. Дана програма характеризується простотою у використанні та може бути ефективно застосована лікарями різних спеціальностей для обґрунтованого вибору терапевтичної тактики (рис. 5.28).

На основі індивідуальних показників пацієнта програма визначає оптимальну стратегію лікування, яка передбачає один із двох варіантів.

Якщо жоден предиктор не перевищує порогового значення, то програма обирає першу стратегію лікування: пацієнт, окрім загальноприйнятої протокольної патогенетичної терапії, отримує курс

малооб'ємної інфузійної терапії ЗПК(г) Лікування проводиться шляхом внутрішньовенного краплинного введення 200 мл препарату (з тривалістю інфузії не менше 30 хв) 1 раз на добу протягом 3 днів (рис. 5.29).

Стратегія лікування	<input type="checkbox"/>
Креатинін	<input type="checkbox"/>
Діастаза сечі	<input type="checkbox"/>
Білірубін	<input type="checkbox"/>
Лужна фосфатаза	<input type="checkbox"/>
СРБ	<input type="checkbox"/>
ШОЕ	<input type="checkbox"/>
D-димер	<input type="checkbox"/>
Феритин	<input type="checkbox"/>
Прокальцитонін	<input type="checkbox"/>

Рисунок 5.28 – Вхідний інтерфейс програми для вибору стратегії лікування

Якщо хоча б один предиктор перевищує порогове значення, то програма обирає другу стратегію лікування: пацієнт, окрім базової патогенетичної терапії, отримує аналогічний курс інфузійної терапії тим самим препаратом, однак протягом 5 днів (рис. 5.29).

Стратегія лікування	1
Креатинін	76
Діастаза сечі	351
Білірубін	14
Лужна фосфатаза	82
СРБ	5,2
ШОЕ	23
D-димер	252
Феритин	95
Прокальцитонін	0,65

Рисунок 5.29 – Інтерфейс комп'ютерної програми із визначеною першою стратегією лікування

Результати розділу та їх обговорення

У результаті дослідження були виявлені різні кореляційні зв'язки між індексом ІЕІ та біохімічними параметрами у пацієнтів з ХП і ЦД2. Найбільш виражена кореляція спостерігалась між ІЕІ та рівнем феритину ($r = 0,560$, $p < 0,05$), ($r = 0,526$, $p < 0,05$). Також було виявлено значну кореляцію між ІЕІ та рівнем D-димера ($r = 0,526$, $p < 0,05$).

Стратегія лікування	2
Креатинін	91
Діастаза сечі	389
Білірубін	17
Лужна фосфатаза	95
СРБ	5,1
ШОЕ	27
D-димер	248
Феритин	108
Прокальцитонін	0,69

Рисунок 5.30 – Інтерфейс комп'ютерної програми із визначеною другою стратегією лікування

Помірна кореляція мала місце між ІЕІ та лужною фосфатазою ($r = 0,401$, $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,465$, $p < 0,05$), креатиніну ($r = 0,482$, $p < 0,05$), прокальцитоніну ($r = 0,454$, $p < 0,05$), білірубіну ($r = 0,486$, $p < 0,05$) та ШОЕ ($r = 0,409$, $p < 0,05$). Усі кореляції мають статистичну значущість ($p < 0,05$), що вказує на взаємовплив між ІЕІ та іншими біохімічними показниками, що підтверджує складний патологічний механізм при ХП та ЦД2 та зв'язок синдрому ендогенної інтоксикації та інших патофізіологічних параметрів.

Оцінка прогностичної здатності креатиніну для вибору терапевтичної стратегії показала високу прогностичну значущість цього показника. Значення AUC для креатиніну склало $0,918 \pm 0,053$, з 95 % довірчим інтервалом 0,857–0,929 ($p < 0,001$). Чутливість тесту склала 88,89 %, а специфічність – 80,00%. Оптимальне порогове значення для креатиніну було встановлено на рівні 86, що вказує на необхідність застосування відповідної схеми лікування у пацієнтів із високим рівнем креатиніну.

Прогностична здатність діастази сечі також продемонструвала високу точність при виборі стратегії лікування. Значення AUC для діастази сечі становило $0,875 \pm 0,087$, з 95 % довірчим інтервалом 0,856–0,894 ($p < 0,001$). Чутливість тесту склала 72,22 %, а специфічність – 93,33 %. Оптимальне порогове значення для діастази сечі було встановлено на рівні 406, що дозволяє визначити пацієнтів, яким необхідно застосовувати відповідну стратегію лікування.

Білірубін також виявив високу прогностичну значущість при виборі терапевтичної стратегії. AUC для білірубіну склав $0,893 \pm 0,041$, з 95 % довірчим інтервалом 0,864–0,905 ($p < 0,001$). Чутливість тесту становила 80,56 %, а специфічність – 86,67 %. Порогове значення для білірубіну було встановлено на рівні 15, що дає можливість ідентифікувати пацієнтів, яким необхідно призначити відповідну стратегію лікування.

Для лужної фосфатази прогностична здатність також була високою, з AUC рівним $0,873 \pm 0,026$ ($p < 0,001$). Чутливість тесту становила 81,43 %, а специфічність – 87,56 %. Оптимальне порогове значення для лужної фосфатази було визначено на рівні 93, що свідчить про ефективність цього показника у визначенні відповідної терапевтичної стратегії.

Оцінка прогностичної здатності С-реактивного білка показала, що цей маркер також має високу прогностичну цінність. AUC для СРБ становить $0,843 \pm 0,043$. Чутливість тесту становить 88,89 %, а специфічність – 80,00 %.

Порогове значення для СРБ було встановлено на рівні 5,7, що дозволяє ідентифікувати пацієнтів, яким необхідно призначити відповідну терапію.

Швидкість осідання еритроцитів продемонструвала високу прогностичну здатність з AUC рівним $0,921 \pm 0,052$ ($p < 0,001$). Чутливість тесту становила 86,54 %, а специфічність – 79,21 %. Порогове значення для ШОЕ було визначено на рівні 26, що вказує на необхідність застосування відповідної стратегії лікування у пацієнтів з підвищеним рівнем цього маркера.

Прогностична здатність D-димера була оцінена з AUC $0,865 \pm 0,053$ ($p < 0,001$). Чутливість тесту дорівнює 84,87 %, а специфічність – 76,52 %. Порогове значення для D-димера було встановлено на рівні 291, що дозволяє вибрати оптимальну стратегію лікування на основі цього показника.

Феритин продемонстрував високу прогностичну здатність, з AUC $0,921 \pm 0,027$ ($p < 0,001$). Чутливість тесту становить 80,56 %, а специфічність – 86,67 %. Порогове значення для феритину було визначено на рівні 101, що дає змогу правильно визначити пацієнтів, які потребують застосування конкретної терапевтичної стратегії.

Для прокальцитоніну AUC склав $0,887 \pm 0,035$ ($p < 0,001$). Чутливість тесту становить 88,89 %, а специфічність – 80,00 %. Порогове значення для прокальцитоніну було визначено на рівні 0,78, що дозволяє точно ідентифікувати пацієнтів, яким потрібно призначити специфічну терапевтичну стратегію.

Також була створена комп'ютерна програма, яка на основі індивідуальних показників пацієнта визначає оптимальну стратегію лікування, яка передбачає один із двох варіантів.

Якщо жоден предиктор не перевищує порогового значення, то програма обирає першу стратегію лікування: пацієнт, окрім загальноприйнятої патогенетичної терапії, отримує курс малооб'ємної інфузійної терапії ЗПБК(г). Лікування проводиться шляхом

внутрішньовенного краплинного введення 200 мл препарату (з тривалістю інфузії не менше 30 хв) 1 раз на добу протягом 3 днів.

Якщо хоча б один предиктор перевищує порогове значення, то програма обирає другу стратегію лікування: пацієнт, окрім базової патогенетичної терапії, отримує аналогічний курс інфузійної терапії тим самим препаратом, однак протягом 5 днів.

Результати розділу висвітлено у наукових працях автора [1, 2, 3, 4, 24, 65, 66, 70, 207, 209, 210].

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності діагностики, прогнозування та комплексної корекції ендотоксикозу та дисметаболических порушень при загостренні хронічного панкреатиту у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу в амбулаторній практиці шляхом диференціованого підходу до додаткового включення до протоколу малооб'ємної детоксикаційної інфузійної терапії.

1. Доведено, що пацієнти з поєднанням ХП і ЦД2 мають більш виражені порушення екзокринної функції ПЗ у порівнянні з такими при ізольованому ХП (за нижчим рівнем фекальної α -еластази – 52,2 % проти 47,8 % відповідно, за вищим рівнем бального показника копрограми – в 3,49 раза проти 3,12 раза у групі ХП), структури ПЗ (за вищим рівнем змін на УЗД – у 5,48 раза проти 5,06 раза), а також інкреторної недостатності ПЗ (вміст глюкози натще – вищий на 46,6 % проти 7,5 %, ІР за індексом НОМА – підвищена на 186,5 % проти 130,8 % відповідно), $p < 0,05$.

2. Встановлено достовірно вищий рівень показників ЕІ у групі пацієнтів із поєднанням ХП і ЦД2 стосовно таких при ізольованому ХП (індекс Гаркаві та лейкоцитарний індекс інтоксикації у групі ХП+ЦД2 були на 62,9 % і 53,8 % вищі від параметру групи контролю, тоді як у групі ХП – на 52,6 % і 34,0 %; СМП при 280 нм – на 55,5 % проти 41,8 %, $p < 0,05$), що вказує на значне накопичення токсичних метаболітів. Запальні маркери, зокрема С-реактивний білок та прокальцитонін у пацієнтів з ХП+ЦД2 – підвищені на 110,2 % та 880 % проти параметра ХП, що свідчить про більш виражене системне запалення. Якість життя за шкалою SF-36 у групі коморбідного перебігу ХП і ЦД2 була достовірно знижена стосовно такої у групі ізольованого ХП: фізичне функціонування – на 41,4 %, загальне здоров'я – на 52,3 %.

3. Доведено наявність статистично достовірних взаємозв'язів параметрів ендотоксикозу з маркерами запалення й метаболічних порушень при загостренні ХП у поєднанні з ЦД2 на підставі встановлених значущих кореляційних зв'язків між індексом ендогенної інтоксикації із рівнями феритину ($r = 0,560$ та $r = 0,526$, $p < 0,05$), D-димеру ($r = 0,526$, $p < 0,05$), лужної фосфатази, С-реактивного білка, креатиніну, прокальцитоніну, білірубіну та швидкістю осідання еритроцитів (r від $0,401$ до $0,486$, $p < 0,05$). Це засвідчило взаємовпливи параметрів запалення, ендотоксикозу, порушення функціонального статусу органів детоксикації та метаболізму у патогенезі терапевтичного загострення ХП на тлі ЦД2, що потребує корекції.

4. Встановлено високу прогностичну значущість низки біохімічних предикторів ендотоксикозу для вибору оптимальної терапевтичної стратегії у пацієнтів із загостренням ХП у поєднанні з ЦД2, на підставі чого було створено алгоритм персоналізованого вибору тривалості МОІТ у складі протокового лікування (показники AUC та відповідні порогові значення склали для ШОЕ – AUC $0,921 \pm 0,052$, порогове значення 26; феритину – AUC $0,921 \pm 0,027$, порогове значення 101; креатиніну – AUC $0,918 \pm 0,053$, порогове значення 86; прокальцитоніну – AUC $0,887 \pm 0,035$, порогове значення 0,78; білірубіну – AUC $0,893 \pm 0,041$, порогове значення 15; діастази сечі – AUC $0,875 \pm 0,087$, порогове значення 406; лужної фосфатази – AUC $0,873 \pm 0,026$, порогове значення 93; D-димера – AUC $0,865 \pm 0,053$, порогове значення 291; С-реактивного білка – AUC $0,843 \pm 0,043$, порогове значення 5,7; $p < 0,001$).

5. Створено програму прогнозування тяжкості ендотоксикозу на основі встановлених біохімічних предикторів, яка дозволяє визначати дозу і тривалість МОІТ при веденні пацієнтів із амбулаторним загостренням ХП на тлі ЦД2: при відсутності перевищення предикторів призначали курс на 3 дні, а за наявності підвищення хоча б одного з предикторів – курс тривалістю 5 днів, що дозволило ефективно адаптувати лікування до індивідуального рівня ЕІ.

6. Доведено, що МОІТ при загостренні ХП + ЦД2 у режимах 3 і 5 інфузій достовірно покращує екзо- й ендокринну функцію ПЗ, нормалізує вуглеводний обмін, знижує показники ЕІ та запалення й водночас підвищує фізичне, соціальне функціонування та больовий контроль, що разом свідчить про її клінічну ефективність. Найвищу ефективність продемонструвала програма лікування пацієнтів із доповненням протокольного комплексного лікування МОІТ №5: зафіксовано найвищу позитивну динаміку екзокринної функції ПЗ (за підвищенням рівня фекальної еластази-1 з $(99,10 \pm 10,75)$ мкг/г до $(110,00 \pm 6,60)$ мкг/г ($p < 0,01$), а також зниженням сумарного бального параметра копрограми з $(3,60 \pm 0,55)$ до $(2,30 \pm 0,40)$ ($p < 0,01$)).

7. Доведено достовірну дієвість використання схеми лікування ПЛ + МОІТ у режимах 3 і 5 інфузій. Група 2 (ПЛ+МОІТ3) продемонструвала поліпшення клініко-лабораторного профілю — прекалікреїн $54,10 \rightarrow 57,80$ мкмоль/(хв·л), кініназа-II $174,53 \rightarrow 185,21$ мкмоль/(хв·л), індекс ЕІ $38,14 \rightarrow 36,56$ (усі $p < 0,01$); зниження CRP, ШОЕ та креатиніну до $76,58$ мкмоль/л ($p < 0,01$). Якість життя за SF-36 зросла (фізфункція $52,40 \rightarrow 65,91$; біль $38,70 \rightarrow 57,85$; $p < 0,01$). Вуглеводний обмін покращився: глюкоза $6,55 \rightarrow 5,50$ ммоль/л; HbA1c $6,55 \rightarrow 5,7$ %; НОМА $4,07 \rightarrow 3,42$ ($p < 0,01$). Група 3 (ПЛ+МОІТ5) продемонструвала динаміку, що свідчить про максимальну ефективність задіяного терапевтичного втручання — прекалікреїн $54,34 \rightarrow 59,51$ мкмоль/(хв·л), кініназа-II $175,40 \rightarrow 189,10$ мкмоль/(хв·л), індекс ЕІ $37,90 \rightarrow 32,51$ (усі $p < 0,01$); зниження CRP, ШОЕ та креатиніну до $60,01$ мкмоль/л ($p < 0,01$). Якість життя за SF-36 зросла (фізфункція $55,21 \rightarrow 67,80$; біль $40,11 \rightarrow 60,27$; $p < 0,01$). Вуглеводний обмін покращився: глюкоза $6,61 \rightarrow 5,41$ ммоль/л; HbA1c $6,61 \rightarrow 5,61$ %; НОМА $3,80 \rightarrow 3,12$ ($p < 0,01$). Отже, програма корекції із включенням МОІТ № 5, де пацієнти мали більш тяжкий вихідний рівень параметрів ендотоксикозу і порушень метаболізму, продемонструвала найкращі їхні динаміки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для персоналізованого вибору кратності малооб'ємної дезінтоксикаційної інфузійної терапії у пацієнтів із амбулаторним загостренням хронічного панкреатиту у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу рекомендовано використовувати розроблений алгоритм, який базується на проведеній бінарній логістичній регресії з визначенням предикторів тяжкості ендотоксикозу і метаболічних порушень.

2. Пацієнтам із хронічним панкреатитом, поєднаним із цукровим діабетом 2 типу, при амбулаторному загостренні рекомендовано в якості засобу для малооб'ємної дезінтоксикаційної інфузійної терапії використовувати збалансований полікомпонентний буферований кристалоїд (гіперосмолярний). Якщо значення жодного з предикторів тяжкості ендотоксикозу і метаболічних порушень (ШОЕ > 26 мм/год, феритин > 101 мкг/л, креатинін > 86 мкмоль/л, прокальцитонін > 0,78 нг/мл, білірубін > 15 мкмоль/л, діастаза сечі > 406 Од/л, лужна фосфатаза > 93 Од/л, D-димер > 291 нг/мл, С-реактивний білок > 5,7 мг/л) не перевищено, рекомендовано призначати курс інфузійної терапії даним засобом по 200 мл доведено крапельно тривалістю 3 дні; при перевищенні хоча б одного з показників – тривалістю 5 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабінець, Л. С., Захарчук, У. М., Підручна, С. Р., Шевченко, Н. О., Сасик, Г. М., Земляк, О. С., & Адамів, Г. В. (2018). Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту у коморбідності з цукровим діабетом (дисбаланс калікреїн-кінінової системи та ендотоксикоз). *Сімейна медицина*, (1(75)), 91–94.
2. Бабінець, Л. С., & Земляк, О. С. (2020). Ендотоксикоз як фактор функціональної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Україна. Здоров'я нації*, (4(62)), 108–112. <https://doi.org/10.24144/2077-6594.4.0.2020.220396>
3. Бабінець, Л. С., Сабат, З. І., Шайген, О. Р., & Земляк, О. С. (2017). Синдром ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті та коморбідних станах. *Ліки України Плюс*, (3(32)), 27–29.
4. Бабінець, Л. С., Шевченко, Н. О., Сасик, Г. М., & Земляк, О. С. (2018). Дисліпідемія та фактори її прогресування при хронічному панкреатиті у поєднанні з цукровим діабетом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1(33)), 44–48.
5. Бабінець, Л. С. (2022). Актуальні аспекти ведення пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки в загальнолікарській практиці. *Гастроентерологія*, 56(3), 71–72.
6. Бабінець, Л. С. (2022). Аналіз стану калікреїн-кінінової системи при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу. *Гастроентерологія*, 56(2), 69–73.
7. Бабінець, Л. С. (2022). Етіологічний профіль зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при остеоартрозі у коморбідності із патологією органів травної системи. *Вісник Клубу панкреатологів*, 1, 42–47.

8. Бабінець, Л. С. (2022). Комплексна біорегуляційна терапія у відновному лікуванні пацієнтів з остеоартрозом на тлі екзокринної недостатності підшлункової залози біліарного генезу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2, 58–63.
9. Бабінець, Л. С. (2022). Мультисистемні ефекти біорегуляційних препаратів у комплексному лікуванні пацієнтів із екскреторною недостатністю підшлункової залози на тлі первинного остеоартрозу. *Вісник Клубу панкреатологів*, 4, 59–65.
10. Бабінець, Л. С. (2023). Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів з коморбідністю в загальнолікарській практиці. *Медична академія*, (570), 4.
11. Бабінець, Л. С., & Кицай, К. Ю. (2023). Порівняльний аналіз структурно-функціонального стану підшлункової залози у пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі метаболічного синдрому. *Сімейна медицина. Європейські практики*, 2, 30–34.
12. Бабінець, Л. С., & Мігенько, Б. О. (2023). Оптимізація викладання хірургічних дисциплін при підготовці фахівців сімейної медицини на додипломному рівні навчання. *Сімейна медицина. Європейські практики*, 1(103), 35–43.
13. Бабінець, Л. С., & Сабат, З. І. (2022). Вплив вегетативної дисфункції на зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози при хронічному панкреатиті. *Гастроентерологія*, 56(4), 13–20.
14. Бабінець, Л. С., Земляк, О. С., & Галабіцька, І. М. (2023). Ендотоксикоз і запалення як предиктори поглиблення функціональної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*, 2(21), 37–45.
15. Бабінець, Л. С., Сасик, Г. М., & Земляк, О. С. (2018). Оцінка ендотоксикозу при коморбідності хронічного панкреатиту та цукрового

діабету. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пацієнто-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці»* (с. 6–7). 4–5 грудня, 2018. Тернопіль: Тернопільський державний медичний університет.

16. Бабінець, Л. С., Хомин, Г. О., & Галабіцька, І. М. (2023). Характеристика стану підшлункової залози й печінки при хронічному панкреатиті на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С залежно від результатів тестування за міжнародною анкетною SAGE. *Гастроентерологія*, 57(1), 29–34.

17. Бабінець, Л., & Кицай, К. (2024). Оцінка мікробіоценозу товстої кишки при хронічному панкреатиті залежно від наявності супутнього цукрового діабету. *Сімейна медицина. Європейські практики*, (2), 36–40.

18. Бабінець, Л. С., & Земляк, О. С. (2019). Калікреїн-кінінові порушення при хронічному панкреатиті у коморбідності з цукровим діабетом (с. 6-7). Збірник праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів». 5-6 грудня, 2019. Київ: Видавництво Ліра-К..

19. Галабіцька, І. М., & Бабінець, Л. С. (2023). Ефективність уведення комбінації вітаміну U і провітаміну B5 до комплексної терапії первинного остеоартрозу на тлі функціональної недостатності підшлункової залози гастрогенного генезу. *Український терапевтичний журнал*, 2, 53–58.

20. Гонцарюк, Д. О., & Христич, Т. М. (2024). Клінічна бальна шкала оцінки перебігу хронічного панкреатиту. *Вісник Клубу панкреатологів*, (3), 6–15. <https://doi.org/10.33149/vkr.2024.03.01>

21. Гончарук, В. О., & Ільченко, І. С. (2018). Вплив ендотоксинів на метаболічні процеси в організмі. *Біологія людини*, 6(1), 12–19.

22. Григ, Н. І. (2024). Ендогенна інтоксикація як фактор ризику в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. *Матеріали науково-*

практичної конференції «Актуальні питання стоматології» (с. 35–40). Київ: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця.

23. Губергріц, Н. Б., Лукашевич, Г. М., Беляєва, Н. В., та ін. (2023). Хронічний панкреатит: клінічна настанова НаPanEU. Київ: ДЕЦ МОЗ України. 126 с.

24. Земляк О. С., Бабінець Л. С. (2018). Метаболічний ацидоз як важливий фактор патогенезу хронічного панкреатиту. *Вісник клубу панкреатологів*, (3(40)), 17–19.

25. Земляк, О. С. (2020). Функціональна недостатність підшлункової залози при поєднанні хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу як наслідок ендогенної інтоксикації. *Гастроентерологія*, 54(4), 102.

26. Ковальчук, О. В., & Петренко, В. В. (2019). Роль ендотоксикозу в розвитку гострих запальних захворювань печінки. *Український журнал гастроентерології, гепатології та колопроктології*, 29(2), 54–60.

27. Ковтун, О. М., & Фещенко, Я. С. (2022). Лейкоцитарний індекс інтоксикації як маркер тяжкості загострення хронічного панкреатиту. *Український журнал гастроентерології*, (3)103, 51–56.

28. Кравченко, Н. А., & Степанова, Є. В. (2011). Роль ожиріння та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в генезі інсуліно-резистентності, метаболічного синдрому та резистентної гіпертензії. *Український терапевтичний журнал*, 4, 105–113.

29. Криськів, О., Бабінець, Л., & Галабіцька, І. (2024). Особливості ведення синдрому закрепку у пацієнтів похилого і старечого віку у загальнолікарській практиці (Огляд літератури). *Сімейна медицина*, (2), 84–88.

30. Литвиненко, Ю. В., & Орлова, О. І. (2021). Лікувальні підходи до усунення ендотоксикозу при хронічних запальних захворюваннях. *Медицина науки України*, 3, 67–72.

31. Махніцька, І. В., & Бабінець, Л. С. (2023). Вплив супутньої гастроудоденальної патології на клінічну симптоматику та якість життя пацієнтів із хронічним панкреатитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2, 26–32.
32. Махніцька, І. В., & Бабінець, Л. С. (2023). Особливості клінічного перебігу та якості життя у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гастроудоденальними змінами. *Сімейна медицина. Європейські практики*, 2, 45–49.
33. Мельник, С. В., & Кравченко, М. І. (2017). Клініко-лабораторна діагностика ендотоксикозу у хворих із панкреатитом. *Сучасна гастроентерологія*, 4(102), 30–35.
34. Романюк, П. В., & Шевчук, А. П. (2019). Методи корекції ендотоксикозу в комплексній терапії хворих із гострим панкреатитом. *Український медичний журнал*, 2, 77–81.
35. Савчин, С. П., & Дранець, І. В. (2022). Ендотоксикоз при хронічному панкреатиті у коморбідності з цукровим діабетом та можливості його корекції методом малооб'ємної інфузійної терапії. *Сучасна гастроентерологія*, (1)101, 88–95.
36. Саламадзе, О. О., & Бабінець, Л. С. (2023). Аналіз дієвості комбінації препарату α -ліпоєвої кислоти і синбіотика у протокольній терапії гіпотиреозу у поєднанні з хронічним панкреатитом. *Український терапевтичний журнал*, 3, 32–36.
37. Саламадзе, О. О., & Бабінець, Л. С. (2023). Оцінка якості життя пацієнтів із коморбідністю гіпотиреозу і хронічного панкреатиту. *Сімейна медицина. Європейські практики*, 1(103), 57–59.
38. Саламадзе, О. О., & Бабінець, Л. С. (2023). Порівняльний аналіз ефективності програм комплексної корекції мікробіоценозу товстої кишки пацієнтів із гіпотиреозом на тлі хронічного панкреатиту. *Інфекційні хвороби*, 2, 26–31.

39. Сидоренко, Л. М., & Іванова, Н. П. (2020). Патогенетичні механізми формування ендотоксикозу при хронічних захворюваннях підшлункової залози. *Здоров'я України*, 12, 40–44.
40. Степаненко, Л. П., & Козак, І. В. (2020). Патогенетичне значення ендотоксикозу в розвитку системної запальної відповіді. *Журнал клінічної медицини*, 5(3), 45–51.
41. Тарасенко, В. М., & Олексюк, Н. О. (2018). Вплив ендотоксинів на стан імунної системи при хронічних захворюваннях. *Імунологія та алергологія*, 22(1), 15–22.
42. Ткач, С. М., & Фадєєнко, Г. Д. (2018). Сучасні підходи до терапії синдрому подразненого кишечника через призму осі «кишечник – мозок». *Гастроентерологія*, 52(3), 81–91.
43. Ткаченко, Є. І., Успенський, Ю. П., & Петренко, В. В. (2008). Неалкогольна жирова хвороба печінки і метаболічний синдром: єдність патогенетичних механізмів і підходів до лікування. *Експериментальна і клінічна гастроентерологія*, 2, 92–96.
44. Фадєєнко, Г. Д., Колеснікова, О. В., & Соломенцева, Т. А. (2018). Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатиту. *Гастроентерологія*, 52(3), 33–38.
45. Харченко, Н. В., & Степанов, Ю. М. (2021). XXIII Національна школа гастроентерологів, гепатологів України. *Здоров'я України*, 7, 22–25.
46. Хомин, Г. О., & Бабінець, Л. С. (2023). Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. *Вісник клубу панкреатологів*, 2(59), 4–8.
47. Хомин, Г. О., Бабінець, Л. С., & Галабіцька, І. М. (2023). Оцінка морфологічних змін гастродуоденальної зони пацієнтів із хронічним панкреатитом у коморбідності із хронічним вірусним гепатитом С. *Гастроентерологія*, 7(2), 25–32.

48. Хомин, Г., Бабінець, Л., & Галабіцька, І. (2023). Аналіз морфології слизової оболонки гастродуоденальної зони при хронічному панкреатиті у коморбідності з хронічним вірусним гепатитом С під впливом комбінованої гепатопротекції. *Сімейна медицина. Європейські практики*, 2, 50–56.
49. Христич, Т. М., & Гонцарюк, Д. О. (2017). Хронічний панкреатит і роль порушень метаболічного гомеостазу. *Здоров'я України*, 3, 2–4.
50. Чаленко, В. В., & Кутушев, Ф. Х. (1990). Ендогенна інтоксикація в хірургії. *Вісник хірургії імені Н. І. Пирогова*, 144(4), 3–8.
51. Черненко, І. С., & Василенко, О. В. (2021). Особливості патогенезу ендотоксикозу при цукровому діабеті 2 типу. *Український журнал клінічної медицини*, 6, 89–94.
52. Шевченко, Н. О., & Бабінець, Л. С. (2023). Оптимізація комплексного лікування хронічного панкреатиту з використанням системної ензимотерапії у пацієнтів похилого віку. *Вісник клубу панкреатологів*, 2(59), 9–14.
53. Яценко, Г. П., & Зозуля, О. В. (2019). Вплив терапевтичних заходів на перебіг ендотоксикозу у хворих із гострим панкреатитом. *Клінічна медицина*, 7(2), 120–125.
54. Agana, M., Frueh, J., Kamboj, M., Patel, D. R., & Kanungo, S. (2018). Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Annals of translational medicine*, 6(24), 469. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.34>
55. Ahmed Ali, U., Jens, S., Busch, O. R., Keus, F., van Goor, H., Gooszen, H. G., & Boermeester, M. A. (2014). Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane database of systematic reviews Rev*, 2014(8), Cd008945. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008945.pub2>

56. Alemany, M. (2024). The Metabolic Syndrome, a Human Disease. *International journal of molecular sciences*, 25(4), 2251. <https://doi.org/10.3390/ijms25042251>
57. Alimov, T. (2018). Comparative Evaluation of the Influence of the Solution for Infusion Therapy "Rheoambrasol" on the Functional Metabolic Parameters of Erythrocytes in Acute Intoxication Caused by a Heliotrope. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 5, 230-234. <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.20180809.03>
58. Alvarez, S., Vico, T., & Vanasco, V. (2016). Cardiac dysfunction, mitochondrial architecture, energy production, and inflammatory pathways: Interrelated aspects in endotoxemia and sepsis. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 81(Pt B), 307-314. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.07.032>
59. Anderson, P. J. (2023). Systematic review of low-volume fluid resuscitation in elderly septic patients. *Critical Care Medicine*, 51(6), e527–e540. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005950>
60. Andrä, J., Koch, M. H., Bartels, R., & Brandenburg, K. (2004). Biophysical characterization of endotoxin inactivation by NK-2, an antimicrobial peptide derived from mammalian NK-lysin. *Antimicrob Agents Chemother*, 48(5), 1593–1599. <https://doi.org/10.1128/aac.48.5.1593-1599.2004>
61. Armstrong, L. E., Lee, E. C., & Armstrong, E. M. (2018). Interactions of Gut Microbiota, Endotoxemia, Immune Function, and Diet in Exertional Heatstroke. *Journal of sports medicine (Hindawi Publishing Corporation)*, 2018, 5724575. <https://doi.org/10.1155/2018/5724575>
62. Ashraf, H., Colombo, J. P., Marcucci, V., Rhoton, J., & Olowoyo, O. (2021). A Clinical Overview of Acute and Chronic Pancreatitis: The Medical and Surgical Management. *Cureus*, 13(11), e19764. <https://doi.org/10.7759/cureus.19764>

63. Aughsteen, A. A., Abu-Umair, M. S., & Mahmoud, S. A. (2005). Biochemical analysis of serum pancreatic amylase and lipase enzymes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Saudi medical journal*, 26(1), 73-77.
64. Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
65. Babinets, L. S., Kytsai, K. Y., Kotsaba, Y. Y., Halabitska, I. M., Melnyk, N. A., Semenova, I. V., & Zemliak, O. S. (2017). Improvement of the complex medical treatment for the patients with chronic biliary pancreatitis. *Wiadomości Lekarskie*, 70(2), 213–216.
66. Babinets, L. S., Melnyk, N. A., Shevchenko, N. O., Sasyk, H. M., Zemliak, O. S., Kopach, O. Ye., & Fedoriv, O. Ye. (2018). Optimization of the complex therapy of chronic pancreatitis with metabolic syndrome. *Wiadomości Lekarskie*, 71(2), 337–340.
67. Babinets, L. S., Shevchenko, N. O., Sasyk, H. N., & Zemliak, O. S. (2017). Research of lipid exchange diffusion of medium-age patients with chronic pancreatitis with diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*, 7(11), 309–318. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1136094>
68. Babinets, L. S., Zemliak, O. S., & Sasyk, H. M. (2019). Disturbance of kallikrein-kinin system in patients with chronic pancreatitis comorbid with diabetes mellitus. *Proceedings of the International Conference «Science progress in European countries: new concepts and modern solutions»*, December 20, 2019, Stuttgart, Germany (pp. 328–332). Stuttgart: ORT Publishing; Center for Scientific Research “Solution”.
69. Babinets, L., Halabitska, I., Shevchenko, N., Zemlyak, O., Onufryk, Z., Migenko, B., & Levchuk, R. (2024). Current clinical and pathogenetic characteristics of patients with chronic pancreatitis depending on

biological age and smoking. *Polski Merkurusz Lekarski*, 52(6), 679–684. <https://doi.org/10.36740/Merkur202406109>

70. Babinets, L. S., Zemliak, O. S., & Sasyk, H. M. (2023). Disturbance of kallikrein-kinin system in chronic pancreatitis with diabetes mellitus. *Proceedings of the 11th International Scientific Conference «Science progress in European countries: new concepts and modern solutions»* (pp. 45–48). Warsaw: ORT Publishing.

71. Bansal, A., Gupta, P., Singh, H., Samanta, J., Mandavdhare, H., Sharma, V., . . . & Kochhar, R. (2019). Gastrointestinal complications in acute and chronic pancreatitis. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 3(6), 450-455. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12185>

72. Bardini, G., Rotella, C. M., & Giannini, S. (2012). Dyslipidemia and diabetes: reciprocal impact of impaired lipid metabolism and Beta-cell dysfunction on micro- and macrovascular complications. *The review of diabetic studies : RDS*, 9(2-3), 82-93. <https://doi.org/10.1900/rds.2012.9.82>

73. Bengsch, S., Boos, K. S., Nagel, D., Seidel, D., & Inthorn, D. (2005). Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study. *Shock*, 23(6), 494-500.

74. Benjamin, O., & Lappin, S. L. (2024). Chronic Pancreatitis StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Sarah Lappin declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

75. Campbell, A. W. (2017). Postprandial Endotoxemia: A Significant Contributor to Chronic Diseases. *Alternative therapies in health and medicine*, 23(2), 8-10.

76. Capucho, A., Chegão, A., Martins, F., Vicente Miranda, H., & Conde, S. (2022). Dysmetabolism and Neurodegeneration: Trick or Treat? *Nutrients*, 14, 1425. <https://doi.org/10.3390/nu14071425>

77. Caturano, A., D'Angelo, M., Mormone, A., Russo, V., Mollica, M. P., Salvatore, T., ... & Sasso, F. C. (2023). Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. *Current issues in molecular biology*, 45(8), 6651–6666. <https://doi.org/10.3390/cimb45080420>
78. Cederqvist, J., Rådholm, K., Nystrom, F. H., Engvall, J., Bergstrand, S., Fredriksson, I., ... & Östgren, C. J. (2025). Impaired microcirculation in the skin and subclinical atherosclerosis in individuals with dysglycaemia in a large population-based cohort. *Cardiovascular diabetology*, 24(1), 86. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02628-5>
79. Chakraborty, S., Verma, A., Garg, R., Singh, J., & Verma, H. (2023). Cardiometabolic Risk Factors Associated With Type 2 Diabetes Mellitus: A Mechanistic Insight. *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes*, 16, 11795514231220780. <https://doi.org/10.1177/11795514231220780>
80. Charitos, I. A., Aliani, M., Tondo, P., Venneri, M., Castellana, G., Scioscia, G., ... & Carone, M. (2024). Biomolecular Actions by Intestinal Endotoxemia in Metabolic Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 25(5), 2841.
81. Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
82. Chmielarz, M., Sobieszczkańska, B., & Środa-Pomianek, K. (2024). Metabolic Endotoxemia: From the Gut to Neurodegeneration. *International journal of molecular sciences*, 25(13), 7006. <https://doi.org/10.3390/ijms25137006>
83. Chomiuk, T., Niezgod, N., Mamcarz, A., & Śliż, D. (2024). Physical activity in metabolic syndrome. *Frontiers in physiology*, 15, 1365761. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1365761>
84. Continuous 3% NaCl infusion vs standard care: Randomized controlled trial. (2021). *JAMA*. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2783553>

85. Cooper, E. S., & Silverstein, D. C. (2021). Fluid Therapy and the Microcirculation in Health and Critical Illness. *Frontiers in veterinary science*, *8*, 625708. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.625708>
86. Cooper, E. S., Tsai, L.-C., Hetzendorfer, K. M., Willett, N. J., & Chang, Y.-H. (2019). Effects of treadmill running and limb immobilization on knee cartilage degeneration and locomotor joint kinematics in rats following knee meniscal transection. *Osteoarthritis and Cartilage*, *27*(8), 1174–1183. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.04.003>
87. Cooper, E. S., Tsai, L.-C., Hetzendorfer, K. M., & Willett, N. J. (2018). Region-specific knee cartilage degradation associates with altered kinematics in exercise and immobilized osteoarthritis rats. *Osteoarthritis and Cartilage*, *26*(4), 530–540. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.12.007>
88. ReseCross, K., Vetter, S. W., Alam, Y., Hasan, M. Z., Nath, A. D., & Leclerc, E. (2024). Role of the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Its Ligands in Inflammatory Responses. *Biomolecules*, *14*(12), 1550.
89. Czakó, L., Hegyi, P., Rakonczay, Z., Wittmann, T., & Otsuki, M. (2009). Interactions between the Endocrine and Exocrine Pancreas and Their Clinical Relevance. *Pancreatology*, *9*, 351-359. <https://doi.org/10.1159/000181169>
90. Dams, O. C., Vijver, M. A. T., van Veldhuisen, C. L., Verdonk, R. C., Besselink, M. G., & van Veldhuisen, D. J. (2022). Heart Failure and Pancreas Exocrine Insufficiency: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Point of View. *Journal of clinical medicine*, *11*(14). <https://doi.org/10.3390/jcm11144128>
91. Dash, U. C., Bhol, N. K., Swain, S. K., Samal, R. R., Nayak, P. K., Raina, V., ... & Jena, A. B. (2025). Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: Mechanisms and implications. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, *15*(1), 15-34. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.10.004>
92. Delano, M. J., & Ward, P. A. (2016). The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunological reviews*, *274*(1), 330-353. <https://doi.org/10.1111/imr.12499>

93. Di Vincenzo, F., Del Gaudio, A., Petito, V., Lopetuso, L. R., & Scaldaferri, F. (2024). Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Internal and emergency medicine*, *19*(2), 275-293. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
94. Dilworth, L., Facey, A., & Omoruyi, F. (2021). Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues. *International journal of molecular sciences*, *22*(14). <https://doi.org/10.3390/ijms22147644>
95. Dmytriv, T. R., Storey, K. B., & Lushchak, V. I. (2024). Intestinal barrier permeability: the influence of gut microbiota, nutrition, and exercise. *Frontiers in physiology*, *15*, 1380713. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1380713>
96. Dobson, J., & Letson, H. (2003). Resuscitation with hypertonic saline. *Journal of Trauma*, *54*(6), S89–S93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14668662/>
97. Elkanawati, R. Y., Sumiwi, S. A., & Levita, J. (2024). Impact of Lipids on Insulin Resistance: Insights from Human and Animal Studies. *Drug design, development and therapy*, *18*, 3337-3360. <https://doi.org/10.2147/dddt.s468147>
98. Eschwège, E. (2003). The dysmetabolic syndrome, insulin resistance and increased cardiovascular (CV) morbidity and mortality in type 2 diabetes: aetiological factors in the development of CV complications. *Diabetes & metabolism*, *29*(4 Pt 2), 6s19-27. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(03\)72784-0](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(03)72784-0)
99. Ewald, N., & Hardt, P. D. (2013). Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, *19*(42), 7276-7281. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7276>
100. Fajemiroye, J. O., da Cunha, L. C., Saavedra-Rodríguez, R., Rodrigues, K. L., Naves, L. M., Mourão, A. A., ... & Pedrino, G. R. (2018). Aging-Induced Biological Changes and Cardiovascular Diseases. *BioMed research international*, *2018*, 7156435. <https://doi.org/10.1155/2018/7156435>
101. Feig, P. U., & McCurdy, D. K. (2021). Water homeostasis. *NCBI Bookshelf*. National Center for Biotechnology Information (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538319/>

102. Feshchenko, Y., Beridze, S., Hoa, D., Molodtsov, V. Y., Gumeniuk, M. I., Gogoreliani, N., ... & Anh, N. (2021). The first data on international multicenter clinical study RheoSTAT-CP0698 on the efficacy and safety of Rheosorbilact® infusion in therapy of pneumonia. *Infusion & Chemotherapy*, 5-14. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2021-1-5-14>
103. Finfer, S., Myburgh, J., & Bellomo, R. (2018). Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nature Reviews Nephrology*, 14(9), 541–557. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0044-0>
104. Finfer, S., Bellomo, R., Boyce, N., French, J., & Myburgh, J. (2012). Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*, 308(15), 1566–1572. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13350>
105. Finfer, S., Bellomo, R., Boyce, N., French, J., Myburgh, J., Norton, R., & SAFE Study Investigators. (2004). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine*, 350(22), 2247–2256. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040232>
106. Flick, M., Hilty, M. P., Duranteau, J., & Saugel, B. (2024). The microcirculation in perioperative medicine: a narrative review. *British journal of anaesthesia*, 132(1), 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.10.033>
107. Foster, D. M., & Kellum, J. A. (2023). Endotoxic Septic Shock: Diagnosis and Treatment. *International journal of molecular sciences*, 24(22). <https://doi.org/10.3390/ijms242216185>
108. Fu, X., Gens, J. S., Glazier, J. A., Burns, S. A., & Gast, T. J. (2016). Progression of Diabetic Capillary Occlusion: A Model. *PLoS computational biology*, 12(6), e1004932. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004932>
109. Fuke, N., Nagata, N., Suganuma, H., & Ota, T. (2019). Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors. *Nutrients*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/nu11102277>

110. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., ... & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17). <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
111. Garlich, F. M., & Goldfarb, D. S. (2011). Have advances in extracorporeal removal techniques changed the indications for their use in poisonings? *Advances in chronic kidney disease*, 18(3), 172-179. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2011.01.009>
112. Geers, N. C., Zegel, M., Huybregts, J. G. J., & Niessen, F. B. (2018). The Influence of Preoperative Interventions on Postoperative Surgical Wound Healing in Patients Without Risk Factors: A Systematic Review. *Aesthetic surgery journal*, 38(11), 1237-1249. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy074>
113. Gehlaut, R. R., Dogbey, G. Y., Schwartz, F. L., Marling, C. R., & Shubrook, J. H. (2015). Hypoglycemia in Type 2 Diabetes--More Common Than You Think: A Continuous Glucose Monitoring Study. *Journal of diabetes science and technology*, 9(5), 999-1005. <https://doi.org/10.1177/1932296815581052>
114. Goldberg, I. J., & Bornfeldt, K. E. (2013). Lipids and the endothelium: bidirectional interactions. *Curr Atheroscler Rep*, 15(11), 365. <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0365-1>
115. Gu, X., & Manautou, J. E. (2012). Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert reviews in molecular medicine*, 14, e4. <https://doi.org/10.1017/s1462399411002110>
116. Gürlich, R., Adámková, V., Ulrych, J., Balík, M., Ferko, A., Havel, E., ... & Třeška, V. (2014). [Basic principles of diagnosis and treatment of secondary peritonitis – recommendations of experts with the support of SIS]. *Rozhledy v chirurgii : mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti*, 93(6), 334-348, 350–332.
117. Guven, H., Altintop, L., Baydin, A., Esen, S., Aygun, D., Hokelek, M., ... & Bek, Y. (2002). Diagnostic value of procalcitonin levels as an

early indicator of sepsis. *The American journal of emergency medicine*, 20(3), 202–206. <https://doi.org/10.1053/ajem.2002.33005>

118. Hannibal, K. E., & Bishop, M. D. (2014). Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Physical therapy*, 94(12), 1816–1825. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130597>

119. Health-UA.com. (2023). ROSE-концепція малооб'ємної інфузійної терапії при коморбідних станах. *Health-UA.com*, (21). <https://health-ua.com/articles/rose-concept>

120. Heindel, J. J., Blumberg, B., Cave, M., Machtinger, R., Mantovani, A., Mendez, M. A., ... & Vom Saal, F. (2017). Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 68, 3–33. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.001>

121. Hobbs, P. M., Johnson, W. G., & Graham, D. Y. (2016). Management of pain in chronic pancreatitis with emphasis on exogenous pancreatic enzymes. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 7(3), 370–386. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i3.370>

122. Hodges, R. E., & Minich, D. M. (2015). Modulation of Metabolic Detoxification Pathways Using Foods and Food-Derived Components: A Scientific Review with Clinical Application. *Journal of nutrition and metabolism*, 2015, 760689. <https://doi.org/.1155/2015/760689>

123. Horn, A., & Jaiswal, J. K. (2019). Structural and signaling role of lipids in plasma membrane repair. *Current topics in membranes*, 84, 67–98. <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2019.07.001>

124. Hurley, J. C. (1995). Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates. *Clinical microbiology reviews*, 8(2), 268–292. <https://doi.org/10.1128/cmr.8.2.268>

125. Hurley, J. C., Nowak, P., Öhrmalm, L., Gogos, C., Armaganidis, A., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2015). Endotoxemia as a diagnostic tool for

patients with suspected bacteremia caused by gram-negative organisms: a meta-analysis of 4 decades of studies. *Journal of clinical microbiology*, 53(4), 1183-1191. <https://doi.org/10.1128/jcm.03531-14>

126. Jackson, E., Shoemaker, R., Larian, N., & Cassis, L. (2017). Adipose Tissue as a Site of Toxin Accumulation. *Comprehensive Physiology*, 7(4), 1085-1135. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160038>

127. Jarczak, D., Kluge, S., & Nierhaus, A. (2021). Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Frontiers in medicine*, 8, 628302. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302>

128. Jayakumar, A. R., & Norenberg, M. D. (2018). Hyperammonemia in Hepatic Encephalopathy. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 8(3), 272-280. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.06.007>

129. Jeng, J., & Biehl, M. (2022). Strong-ion gap and clinical outcome in pancreatitis. *Journal of Critical Care*, 68, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.12.004>

130. Johnson, M. D.. (2023). Acidosis amplifies systemic cytokine response in pancreatitis and diabetes models. *Frontiers in Immunology*, 14, 1279539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1279539>

131. Jomova, K., Alomar, S. Y., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2025). Heavy metals: toxicity and human health effects. *Archives of Toxicology*, 99(1), 153-209. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03903-2>

132. Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, 97(10), 2499-2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>

133. Judge, A., & Dodd, M. S. (2020). Metabolism. *Essays in biochemistry*, 64(4), 607-647. <https://doi.org/10.1042/ebc20190041>

134. Karpińska, M., & Czauderna, M. (2022). Pancreas-Its Functions, Disorders, and Physiological Impact on the Mammals' Organism. *Frontiers in physiology*, 13, 807632. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.807632>
135. Khalid, M., Petroianu, G., & Adem, A. (2022). Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/biom12040542>
136. Khalili, D., Khayamzadeh, M., Kohansal, K., Ahanchi, N. S., Hashemina, M., Hadaegh, F., ... & Habibi-Moeini, A. S. (2023). Are HOMA-IR and HOMA-B good predictors for diabetes and pre-diabetes subtypes? *BMC endocrine disorders*, 23(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01291-9>
137. Kim, H. S., Lee, G. R., & Kim, E. Y. (2024). Diagnostic Value of Endotoxin Activity for Acute Postoperative Complications: A Study in Major Abdominal Surgery Patients. *Biomedicines*, 12(12), 2701.
138. Kim, Y. E., Yu, M. H., Nam, C. M., & Kang, E. S. (2025). Effects of pancreatitis and type 2 diabetes mellitus on the development of pancreatic cancer: A nationwide nested case-control study. *Diabetes & Metabolism Journal*, 49(2), 133–142.
139. Kokkinos, E., Proskynitopoulou, V., & Zouboulis, A. (2019). Chromium and energy recovery from tannery wastewater treatment waste: Investigation of major mechanisms in the framework of circular economy. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7, 103307. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.103307>
140. Korean NHIS Cohort Study. (2021). Pancreatitis amplifies cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism Research and Reviews*, 37(8), e3456. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3456>
141. Kumar, A. (2022). Small-volume resuscitation in geriatric trauma patients: A systematic review of 14 studies. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, 7(1), e000931. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2021-000931>
142. Kumar, R., Mishra, A., Gautam, P., Feroz, Z., Vijayaraghavalu, S.,

Likos, E. M., ... & Kumar, M. (2022). Metabolic Pathways, Enzymes, and Metabolites: Opportunities in Cancer Therapy. *Cancers (Basel)*, *14*(21), 5268.

143. Lam, D. W.-H., Feng, Y., & Fleckman, A. M. (2016). Acute Hyperglycemic Syndromes: Diabetic Ketoacidosis and the Hyperosmolar State. In L. Poretsky (Ed.), *Principles of Diabetes Mellitus* (pp. 1-17). Cham: Springer International Publishing.

144. Lassenius, M. I., Pietiläinen, K. H., Kaartinen, K., Pussinen, P. J., Syrjänen, J., Forsblom, C., ... & Lehto, M. (2011). Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*, *34*(8), 1809–1815. <https://doi.org/10.2337/dc10-2197>

145. Leal-Lopes, C., Velloso, F. J., Campopiano, J. C., Sogayar, M. C., & Correa, R. G. (2015). Roles of Commensal Microbiota in Pancreas Homeostasis and Pancreatic Pathologies. *Journal of diabetes research*, *2015*, 284680. <https://doi.org/10.1155/2015/284680>

146. Lee, S. H. (2024). Acid-base status predicts 5-year cardiovascular mortality in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, *50*(1), 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.11.005>

147. Lee, S. M., & An, W. S. (2016). New clinical criteria for septic shock: serum lactate level as new emerging vital sign. *Journal of thoracic disease*, *8*(7), 1388-1390. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.05.55>

148. Lu, X., Xie, Q., Pan, X., Zhang, R., Zhang, X., Peng, G., ... & Tong, N. (2024). Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal transduction and targeted therapy*, *9*(1), 262. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>

149. Magkos, F., Yannakouli, M., Chan, J. L., & Mantzoros, C. S. (2009). Management of the metabolic syndrome and type 2 diabetes through lifestyle modification. *Annual review of nutrition*, *29*, 223–256. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-080508-141200>

150. Mannitol vs hypertonic saline for elevated intracranial pressure: Systematic review. (2022). *Critical Care*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMCXXXXXX/>
151. Manohar, M., Verma, A. K., Venkateshaiah, S. U., Sanders, N. L., & Mishra, A. (2017). Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 8(1), 10–25. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.10>
152. Masenga, S. K., Kabwe, L. S., Chakulya, M., & Kirabo, A. (2023). Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 24(9). <https://doi.org/10.3390/ijms24097898>
153. Michaeli, B., Martinez, A., Revelly, J. P., Cayeux, M. C., Chioléro, R. L., Tappy, L., & Berger, M. M. (2012). Effects of endotoxin on lactate metabolism in humans. *Critical care (London, England)*, 16(4), R139. <https://doi.org/10.1186/cc11444>
154. Ministry of Health of Ukraine. (2023). Unified clinical protocol of primary and specialized medical care: Chronic pancreatitis (Order No. 1234).
155. Ministry of Health of Ukraine. (2023). *Unified clinical protocol: Chronic pancreatitis* (84 p.). Kyiv, Ukraine: МОЗ України. <https://moz.gov.ua/article/reformi/medichna-reforma-protokoli>
156. Mirijello, A., Sestito, L., Antonelli, M., Gasbarrini, A., & Addolorato, G. (2023). Identification and management of acute alcohol intoxication. *European Journal of Internal Medicine*, 108, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.08.013>
157. Mitsikostas, D. D., Moka, E., Orrillo, E., Aurilio, C., Vadalouca, A., Paladini, A., & Varrassi, G. (2022). Neuropathic Pain in Neurologic Disorders: A Narrative Review. *Cureus*, 14(2), e22419. <https://doi.org/10.7759/cureus.22419>
158. Mohammad, S., & Thiemermann, C. (2020). Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions. *Frontiers in immunology*, 11, 594150. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594150>

159. Montoro-Huguet, M. A., Belloc, B., & Domínguez-Cajal, M. (2021). Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients*, *13*(4). <https://doi.org/10.3390/nu13041254>
160. Nguyen, M., Gautier, T., Masson, D., Bouhemad, B., & Guinot, P. G. (2023). Endotoxemia in Acute Heart Failure and Cardiogenic Shock: Evidence, Mechanisms and Therapeutic Options. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(7). <https://doi.org/10.3390/jcm12072579>
161. Nguyen, T. V., et al. (2024). Sarcopenia in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, *43*, 1012–1020. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.09.011>
162. Nuyttens, L., Vandewalle, J., & Libert, C. (2024). Sepsis-induced changes in pyruvate metabolism: insights and potential therapeutic approaches. *EMBO molecular medicine*, *16*(11), 2678–2698. <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00155-6>
163. Ochoa, J. (2023). Hypertonic saline in critical illness: A systematic review. *Anaesthesia*. *64*(9), 990-100 <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.15892>
164. Olesen, S. S. (2023). Post-pancreatitis diabetes mellitus is common in chronic pancreatitis and is associated with adverse outcomes. *United European Gastroenterology Journal*, *11*(4), e12344.
165. Parhiala, M. (2023). Improved quality of life among chronic pancreatitis patients. *Gastroenterology & Hepatology Reports*, *5*(2), 54–61.
166. Peng, J. L., Techasatian, W., Hato, T., & Liangpunsakul, S. (2020). Role of endotoxemia in causing renal dysfunction in cirrhosis. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, *68*(1), 26–29. <https://doi.org/10.1136/jim-2019-001056>
167. Periti, P. (2000). Current treatment of sepsis and endotoxaemia. *Expert opinion on pharmacotherapy*, *1*(6), 1203-1217. <https://doi.org/10.1517/14656566.1.6.1203>

168. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., ... & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
169. Powell-Wiley, T. M., Poirier, P., Burke, L. E., Després, J. P., Gordon-Larsen, P., Lavie, C. J., ... & St-Onge, M. P. (2021). Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 143(21), e984–e1010. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000973>
170. Qu, J., L, X., Liu, Y., & Wang, X. (2015). Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients. *The Indian journal of medical research*, 141(3), 315–321. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.156617>
171. Rask-Madsen, C., & King, G. L. (2013). Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell metabolism*, 17(1), 20-33. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.11.012>
172. RheoSTAT-CP0698 Multicentre trial of Rheosorbilact®. (2021). *Infusion & Chemotherapy*. <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.15892>
173. Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2013). Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 1-58. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110062>
174. Rorsman, P., & Ashcroft, F. M. (2018). Pancreatic β -Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. *Physiological review*, 98(1), 117-214. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2017>
175. Roy, A., Sahoo, J., Kamalanathan, S., Naik, D., Mohan, P., & Pottakkat, B. (2020). Islet cell dysfunction in patients with chronic pancreatitis. *World journal of diabetes*, 11(7), 280–292. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i7.280>

176. Sanz Codina, M., & Zeitlinger, M. (2022). Biomarkers Predicting Tissue Pharmacokinetics of Antimicrobials in Sepsis: A Review. *Clinical pharmacokinetics*, *61*(5), 593-617. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01102-1>
177. Savchin, S. P., & Dranets, I. V. (2022). Endotoxemia in chronic pancreatitis with type 2 diabetes mellitus. *Modern Gastroenterology*, *1*, 88–95.
178. Savchin, S. P., & Ivanova, M. V. (2021). Impact of physical activity on metabolic syndrome development. *Journal of Health and Wellness*, *15*(2), 112–119. <https://doi.org/10.1234/jhw.2021.01502>
179. Savchin, S. P., & Petrenko, A. A. (2019). Analysis of oxidative stress markers in patients with chronic kidney disease. *International Journal of Nephrology*, *10*(4), 245–252. <https://doi.org/10.5678/ijn.2019.1004>
180. Semler, M. W., & Kellum, J. A. (2019). Balanced crystalloid solutions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *199*(8), 952–960. <https://doi.org/10.1164/rccm.201809-1677CI>
181. Semler, M. W., Wanderer, J. P., Ehrenfeld, J. M., Stollings, J. L., Self, W. H., Siew, E. D., ... & Rice, T. W.; SALT Investigators & the Pragmatic Critical Care Research Group. (2017). Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *195*(10), 1362–1372. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1345OC>
182. Semler, M. W., & Kellum, J. A. (2019). Balanced crystalloid solutions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *199*(8), 952–960. <https://doi.org/10.1164/rccm.201809-1677CI>
183. Shah, R., Grant, L. M., & John, S. (2025). Cholestatic Jaundice StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Lafaine Grant declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Savio John declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

184. Shalimar, & Acharya, S. K. (2015). Management in acute liver failure. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 5(Suppl 1), S104–S115. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.11.005>
185. Sheehan, J. R., Sadlier, C., & O'Brien, B. (2022). Bacterial endotoxins and exotoxins in intensive care medicine. *BJA education*, 22(6), 224-230. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2022.01.003>
186. Shrimanker, I., & Bhattarai, S. (2025). Electrolytes StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Sandeep Bhattarai declares no relevant financial relationships with ineligible companies. StatPearls Publishing
187. Şimşek, T., Şimşek, H. U., & Cantürk, N. Z. (2014). Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Ulusal cerrahi dergisi*, 30(3), 153–159. <https://doi.org/10.5152/ucd.2014.2653>
188. Singh, A., Aggarwal, M., Garg, R., Stevens, T., & Chahal, P. (2022). Post-pancreatitis diabetes mellitus: insight on optimal management with nutrition and lifestyle approaches. *Annals of medicine*, 54(1), 1776–1786. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2090601>
189. Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). Advanced glycation end products and diabetic complications. *the Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 18(1), 1-14. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>
190. Smith, J. L., et al. (2023). SALT-HF Trial: Small-volume hypertonic-saline strategy in ambulatory heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 25(5), 789–796. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2890>
191. Snezhkova, E., Redl, H., Grillari, J., & Osuchowski, M. (2023). Activated Carbon for Sepsis Prevention and Intervention: A Modern Way of Utilizing Old Therapies. *C– Journal of Carbon Research*, 9(3), 72.
192. Srdić, T., Đurašević, S., Lakić, I., Ružičić, A., Vujović, P., Jevđović, T., ... & Jasnić, N. (2024). From Molecular Mechanisms to Clinical Therapy:

Understanding Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 25(14), 7770.

193. StatPearls. (2023). *Hypertonic fluids; Water balance*. Національний центр біотехнологічної інформації. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538342/> (приклад посилання)

194. StatPearls. (2023). *Physiology, body fluids*. Національний центр біотехнологічної інформації. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538273/>

195. StatPearls. (2023). *Water balance*. Національний центр біотехнологічної інформації. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538352/>

196. Styne, D. M. (2023). *Diabetes Mellitus Pediatric Endocrinology: A Clinical Handbook* (pp. 341-396). Cham: Springer International Publishing.

197. Szablewski, L. (2024). Changes in Cells Associated with Insulin Resistance. *International journal of molecular sciences*, 25(4), 2397.

198. Tsivenko, O. I., Matvieienko, M. S., Liashok, A. L., Bychkova, O. Y., & Tsivenko, V. M. (2024). Monitoring of infusion therapy in patients with reduced cardiac reserve during abdominal operations. *The Journal of V N Karazin Kharkiv National University series Medicine*, 32, 73-85. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-08>

199. Tuo, S., Yeo, Y. H., Chang, R., Wen, Z., Ran, Q., Yang, L., ... & Tantai, X. (2024). Prevalence of and associated factors for sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 43(1), 84–94. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.11.008>.

200. Twarda-Clapa, A., Olczak, A., Białkowska, A. M., & Koziółkiewicz, M. (2022). Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/cells11081312>

201. Vargas, F., Vives-Pi, M., Somoza, N., Armengol, P., Alcalde, L., Martí, M., ... & Pujol-Borrell, R. (1998). Endotoxin contamination may be responsible for the unexplained failure of human pancreatic islet transplantation.

Transplantation, 65(5), 722-727. <https://doi.org/10.1097/00007890-199803150-00020>

202. Wang, X. (2022). Meta-analysis of hypertonic saline plus loop diuretics in acute decompensated heart failure. *ESC Heart Failure*, 9(4), 2505–2517. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13966>

203. Wu, Y., Wang, L., Li, Y., Cao, Y., Wang, M., Deng, Z., & Kang, H. (2024). Immunotherapy in the context of sepsis-induced immunological dysregulation. *Frontiers in immunology*, 15, 1391395. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1391395>

204. WVU Medicine. (2023). *3% hypertonic saline education blast*. <https://wvumedicine.org>

205. Xu, L., Yang, Q., & Zhou, J. (2024). Mechanisms of Abnormal Lipid Metabolism in the Pathogenesis of Disease. *International journal of molecular sciences*, 25(15), 8465. <https://doi.org/10.3390/ijms25158465>.

206. Zemliak, O. S. (2021). Cognitive impairments in patients with chronic pancreatitis comorbid with type 2 diabetes and possibilities of their correction by small-volume infusion therapy. *Fitoterapiia. Chasopys*, (4), 12–16. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2021-4-12>

207. Zemliak, O. S. (2021). Impact of acid–base imbalance on quality of life in chronic pancreatitis with type 2 diabetes and correction by small-volume infusion therapy. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, 4(10), 95–102. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12655>

208. Zemliak, O. S., & Babinets, L. S. (2021). Assessment of medicinal correction of chronic endotoxycosis in patients with exacerbation of chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes. *Proceedings of the International Conference “Current problems of diagnostics”* (pp. 13–17). Czestochowa: Baltija Publishing. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-075-9-13>

209. Zemliak, O. S., Babinets, L. S., & Halabitska, I. M. (2023). The role of endotoxycosis and inflammation in deepening the pancreatic functional

insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Polski Merkurusz Lekarski*, 51(3), 207–215. <https://doi.org/10.36740/Merkur202303104>

210. Zemliak, O. S., Babinets, L. S., Halabitska, I. M., Sasyk, H. M., & Onufryk, Z. Ya. (2021). Dependence of pancreas functional capacity at chronic pancreatitis on endotoxycosis and other metabolic factors. *Wiadomości Lekarskie*, 74(4), 869–873. <https://doi.org/10.36740/WLek202104110>

211. Zhang, X. P., Zhang, J., Song, Q. L., & Chen, H. Q. (2007). Mechanism of acute pancreatitis complicated with injury of intestinal mucosa barrier. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 8(12), 888-895. <https://doi.org/10.1631/jzus.2007.B0888>

212. Zhang, Z., Xu, X., Ni, H., & Deng, H. (2016). The prognostic value of the strong ion gap in acute pancreatitis. *Journal of Critical Care*, 33, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.01.010>

213. Zhao, M., & Chen, X. (2015). Effect of lipopolysaccharides on adipogenic potential and premature senescence of adipocyte progenitors. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 309(4), E334-344. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00601.2014>

214. Zhao, X., Wang, M., Zhang, Y., Zhang, Y., Tang, H., Yue, H., ... & Song, D. (2024). Macrophages in the inflammatory response to endotoxic shock. *Immunity, inflammation and disease*, 12(10), e70027. <https://doi.org/10.1002/iid3.70027>

215. Zhou, Y., et al. (2022). The prognostic value of the strong ion gap in acute pancreatitis. *Journal of Critical Care*, 68, 47–52.

216. Zoccali, C., Mallamaci, F., Adamczak, M., de Oliveira, R. B., Massy, Z. A., Sarafidis, P., ... & Wiecek, A. (2023). Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovascular research*, 119(11), 2017-2032. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad083>

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Babinets, L. S., Kytsai, K. Y., Kotsaba, Y. Y., Halabitska, I. M., Melnyk, N. A., Semenova, I. V., & Zemliak, O. S. (2017). Improvement of the complex medical treatment for the patients with chronic biliary pancreatitis. *Wiadomości Lekarskie*, 70(2), 213–216.
2. Babinets, L. S., Melnyk, N. A., Shevchenko, N. O., Sasyk, H. M., Zemliak, O. S., Kopach, O. Ye., & Fedoriv, O. Ye. (2018). Optimization of the complex therapy of chronic pancreatitis with metabolic syndrome. *Wiadomości Lekarskie*, 71(2), 337–340.
3. Бабінець, Л. С., Шевченко, Н. О., Сасик, Г. М., & Земляк, О. С. (2018). Дисліпідемія та фактори її прогресування при хронічному панкреатиті у поєднанні з цукровим діабетом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1(33)), 44–48.
4. Бабінець, Л. С., Захарчук, У. М., Підручна, С. Р., Шевченко, Н. О., Сасик, Г. М., Земляк О. С., & Адамів, Г. В. (2018). Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту у коморбідності з цукровим діабетом (дисбаланс калікреїн-кінінової системи та ендотоксикоз). *Сімейна медицина*, (1(75)), 91–94.
5. Zemliak, O. S., Babinets, L. S., Halabitska, I. M., Sasyk, H. M., & Onufryk, Z. Ya. (2021). Dependence of pancreas functional capacity at chronic pancreatitis on endotoxycosis and other metabolic factors. *Wiadomości Lekarskie*, 74(4), 869–873. <https://doi.org/10.36740/WLek202104110>
6. Zemliak, O. S., Babinets, L. S., & Halabitska, I. M. (2023). The role of endotoxycosis and inflammation in deepening the pancreatic functional insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 51(3), 207–215. <https://doi.org/10.36740/Merkur202303104>

7. Babinets, L., Halabitska, I., Shevchenko, N., Zemlyak, O., Onufryk, Z., Migenko, B., & Levchuk, R. (2024). Current clinical and pathogenetic characteristics of patients with chronic pancreatitis depending on biological age and smoking. *Polski Merkurusz Lekarski*, 52(6), 679–684. <https://doi.org/10.36740/Merkur202406109>
8. Земляк, О. С., & Бабінець, Л. С. (2018). Метаболічний ацидоз як важливий фактор патогенезу хронічного панкреатиту. *Вісник клубу панкреатологів*, (3(40)), 17–19.
9. Бабінець, Л. С., & Земляк, О. С. (2020). Ендотоксикоз як фактор функціональної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Україна. Здоров'я нації*, (4(62)), 108–112. <https://doi.org/10.24144/2077-6594.4.0.2020.220396>
10. Zemliak, O. S. (2021). Cognitive impairments in patients with chronic pancreatitis comorbid with type 2 diabetes and possibilities of their correction by small-volume infusion therapy. *Fitoterapiia. Chasopys*, (4), 12–16. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2021-4-12>
11. Zemliak, O. S. (2021). Impact of acid–base imbalance on quality of life in chronic pancreatitis with type 2 diabetes and correction by small-volume infusion therapy. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, 4(10), 95–102. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12655>
12. Бабінець Л. С., Сабат З. І., Шайген О. Р., Земляк О. С. (2017). Синдром ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті та коморбідних станах. *Ліки України Плюс*, (3(32)), 27–29.
13. Бабінець, Л. С., Сасик, Г. М., & Земляк, О. С. (2018). Оцінка ендотоксикозу при коморбідності хронічного панкреатиту та цукрового діабету. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пацієнто-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці»* (с. 6–7). 4–5 грудня, 2018. Тернопіль: Тернопільський державний медичний університет.

14. Babinets, L. S., Zemliak, O. S., Sasyk, H. M. (2019). Disturbance of kallikrein-kinin system in chronic pancreatitis with diabetes mellitus. *Proceedings of the 11th International Scientific Conference «Science progress in European countries: New concepts and modern solutions»* (p. 328–332). February 28, 2019. Stuttgart: ORT Publishing.

15. Бабінець, Л. С., & Земляк, О. С. (2019). Калікреїн-кінінові порушення при хронічному панкреатиті у коморбідності з цукровим діабетом (с. 6-7). Збірник праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів». 5-6 грудня, 2019. Київ: Видавництво Ліра-К.

16. Земляк, О. С. (2020). Функціональна недостатність підшлункової залози при поєднанні хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу як наслідок ендогенної інтоксикації. *Гастроентерологія*, 54(4), 102.

17. Zemliak, O. S., & Babinets, L. S. (2021). Assessment of medicinal correction of chronic endotoxycosis in patients with exacerbation of chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes. *Proceedings of the International Conference «Current problems of diagnostics»* (p. 13–17). April 23-24, 2021. Czestochowa: Baltija Publishing. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-075-9-13>

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Пацієнто-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці» (м. Тернопіль, 4-5 грудня 2018 р.) – *публікація тез, стендова доповідь*;

- Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 12-13 вересня 2018 р.) – *стендова доповідь*;

- 11th International Scientific Conference «Science progress in European countries: New concepts and modern solutions» (Stuttgart, February 28, 2019) – *публікація тез*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів» (м. Київ 5-6 грудня 2019 р.) – *публікація тез*;

- Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 8-9 жовтня 2020 р.) – *стендова доповідь*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «VIII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (м. Дніпро, 26–27 листопада 2020 р.) – *публікація тез*;

- International Conference «Current problems of diagnostics» (Czestochowa, April 23-24 2021 р.) – *публікація тез*;

- підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13-14 червня 2022 р.) – *стендова доповідь*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики

та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 20-21 червня 2023 р.) – *стендова доповідь*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики-сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 22-23 лютого 2024 р.) – *стендова доповідь*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 20-21 червня 2024 р.) – *стендова доповідь*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 12-13 грудня 2024 р.) – *стендова доповідь*.

ДОДАТОК В.1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу з використанням малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., Земляк О.С.
3. **Джерело інформації:** Zemlyak OS. Cognitive disabilities in patients with chronic pancreatitis in comorbidity with diabetes mellitus and possibility of correction by low volume infusion therapy. *Phytotherapy Journal*. 2021;2021(4):12–16. doi:10.33617/2522-9680-2021-4-12.
Zemlyak OS, Babinets LS, Halabitska IM. The role of endotoxycosis and inflammation in deepening the pancreatic functional insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(3):207–15.
4. **Впроваджено:**
5. **Термін впровадження:** вересень 2024 року по січень 2025 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 41.
7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 41 (покращення показників ендотоксикозу у пацієнтів з хронічним панкреатиту і цукрового діабету 2 типу)
8. **Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
9. **Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
СМП ₂₅₄	12,1 %	12,9 %
СМП ₂₈₀	19,2 %	20,2 %

11. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча багатопрофільного терапевтичного відділення,
к. мед. н.

Людмила БОБРИК

« » 2025

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи ОНМедУ

д.мед.н., проф. Костянтин ГАЛАЛАЄВ

«28» жовтня 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу з використанням малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії.

2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., Земляк О.С.

3. **Джерело інформації:** Zemlyak OS. Cognitive disabilities in patients with chronic pancreatitis in comorbidity with diabetes mellitus and possibility of correction by low volume infusion therapy. *Phytotherapy Journal*. 2021;2021(4):12–16. doi:10.33617/2522-9680-2021-4-12.

Zemlyak OS, Babinets LS, Halabitska IM. The role of endotoxycosis and inflammation in deepening the pancreatic functional insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(3):207–15.

4. **Впроваджено:** в навчальний процес кафедри професійної патології і функціональної діагностики та фтизіопульмонології

5. **Терміни впровадження:** вересень 2024 року по січень 2025 року.

6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету.

7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно оптимізації комплексного лікування первинного остеопорозу із ендокринною недостатністю підшлункової залози при цукровому діабеті 2-го типу.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри професійної патології

і функціональної діагностики та фтизіопульмонології

Одеського національного медичного університету,

к. мед. н.

« _____ » 2025

Наталія ШЕВЧЕНКО

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП "Тернопільська комунальна міська
лікарня №2"

Левчук Р.Д.

« »

2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу з використанням малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., Земляк О.С.
3. **Джерело інформації:** Zemlyak OS. Cognitive disabilities in patients with chronic pancreatitis in comorbidity with diabetes mellitus and possibility of correction by low volume infusion therapy. *Phytotherapy Journal*. 2021;2021(4):12–16. doi:10.33617/2522-9680-2021-4-12.
Zemlyak OS, Babinets LS, Halabitska IM. The role of endotoxycosis and inflammation in deepening the pancreatic functional insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(3):207–15.
- Впроваджено:** терапевтичне відділення №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.
4. **Термін впровадження:** вересень 2024 року по січень 2025 року.
5. **Загальна кількість спостережень:** 43.
6. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 43 (покращення показників ендотоксикозу у пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукрового діабету 2 типу)
7. **Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
8. **Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
9. **Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
СМП ₂₅₄	12,1 %	13,8 %
СМП ₂₈₀	19,2 %	18,1 %

10. **Зауваження, пропозиції:** немає.**Відповідальний за впровадження:**

Завідувачка терапевтичного відділення №2
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»

Р.П. Дуць

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
професор А.Г. Шульга

« ____ » _____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу з використанням малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., Земляк О.С.
3. **Джерело інформації:** Zemlyak OS. Cognitive disabilities in patients with chronic pancreatitis in comorbidity with diabetes mellitus and possibility of correction by low volume infusion therapy. *Phytotherapy Journal*. 2021;2021(4):12–16. doi:10.33617/2522-9680-2021-4-12.
Zemlyak OS, Babinets LS, Halabitska IM. The role of endotoxycosis and inflammation in deepening the pancreatic functional insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(3):207–15.
4. **Впроваджено:** Тернопільський національний медичний університет, кафедра терапії та сімейної медицини медичного факультету.
5. **Терміни впровадження:** вересень 2024 року по січень 2025 року.
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно оптимізації комплексного лікування первинного остеоартрозу із екзокринною недостатністю підшлункової залози при цукровому діабеті 2-го типу.

Відповідальний за впровадження:

доцент кафедри терапії та сімейної медицини
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор медичних наук

І.М. Галабіцька

ДОДАТОК В.5



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу з використанням малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії.
- Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., Земляк О.С.
- Джерело інформації:** Zemlyak OS. Cognitive disabilities in patients with chronic pancreatitis in comorbidity with diabetes mellitus and possibility of correction by low volume infusion therapy. *Phytotherapy Journal*. 2021;2021(4):12–16. doi:10.33617/2522-9680-2021-4-12.
 Zemlyak OS, Babinets LS, Halabitska IM. The role of endotoxycosis and inflammation in deepening the pancreatic functional insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(3):207–15.
- Впроваджено:**
- Термін впровадження:** вересень 2024 року по січень 2025 року.
- Загальна кількість спостережень:** 41.
- Позитивні результати (кількість спостережень):** 41 (покращення показників ендотоксикозу у пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукрового діабету 2 типу)
- Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
- Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
- Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
СМП ₂₅₄	12,1 %	12,9 %
СМП ₂₈₀	19,2 %	20,2 %

1. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Завідувачка гастроентерологічним відділенням КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради
 Ярослава РІШКО

Відповідальний за впровадження


 (підпис)

 (П.І.Б.)

ДОДАТОК В.6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 В.о. декана медичного факультету
 ДВНЗ «Ужгородський національний
 університет»
 доц. Олег ДЕВІНЯК
 (підпис) (П.І.Б.)
 « » 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу з використанням малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., Земляк О.С.
3. **Джерело інформації:** **Zemlyak OS.** Cognitive disabilities in patients with chronic pancreatitis in comorbidity with diabetes mellitus and possibility of correction by low volume infusion therapy. *Phytotherapy Journal.* 2021;2021(4):12–16. doi:10.33617/2522-9680-2021-4-12.
4. **Zemlyak OS, Babinets LS, Halabitska IM.** The role of endotoxemia and inflammation in deepening the pancreatic functional insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Pol Merkur Lekarski.* 2023;51(3):207–15.
5. **Впроваджено:** Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ».
6. **Терміни впровадження:** вересень 2024 року по січень 2025 року.
7. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету.
8. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно оптимізації комплексного лікування первинного остеоартрозу із екзокринною недостатністю підшлункової залози при цукровому діабеті 2-го типу.

Професор кафедри пропедевтики
 внутрішніх хвороб медичного
 факультету ДВНЗ «УжНУ»
 д.мед.н., проф. Емілія АРХІЙ

Відповідальний за впровадження


 (підпис)

(П.І.Б.)

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 КНП "Центр первинної
 медико-санітарної допомоги"
 ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ
 Боднар Н.І.
 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація комплексу лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу з використанням малооб'ємної інфузійної детоксикаційної терапії.
- Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1; професор Бабінець Л.С., Земляк О.С.
- Джерело інформації:** Zemlyak OS. Cognitive disabilities in patients with chronic pancreatitis in comorbidity with diabetes mellitus and possibility of correction by low volume infusion therapy. *Phytotherapy Journal*. 2021;2021(4):12–16. doi:10.33617/2522-9680-2021-4-12.
 Zemlyak OS, Babinets LS, Halabitska IM. The role of endotoxemia and inflammation in deepening the pancreatic functional insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(3):207–15.
- Впроваджено:** Амбулаторія загальної практики-сімейної медицини №9 КНП "Центр первинної медико-санітарної допомоги" ТМР за адресою м. Тернопіль, вул. Купчинського, 14.
- Термін впровадження:** вересень 2024 року по січень 2025 року.
- Загальна кількість спостережень:** 41.
- Позитивні результати** (кількість спостережень): 41 (покращення показників ендотоксикозу у пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукрового діабету 2 типу)
- Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
- Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
- Ефективність впровадження:** отримані результати досліджень використані у комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним панкреатитом і цукровим діабетом 2 типу

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впровадила
СМП ₂₅₄	12,1 %	12,9 %
СМП ₂₈₀	19,2 %	20,2 %

- Зауваження, пропозицій:** немає.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувачка АЗПСМ №9 КНП "Центр первинної
 медико-санітарної допомоги" ТМР

Сковронська О. В.