МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПИЛЬОВ ДАНИЛО ІГОРОВИЧ

УДК: 616.379-008.64:616.37-002.2:616.133-004.6]-085-078:616.1-037(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ НА ПІДСТАВІ ОЦІНКИ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ РОЛІ ВАСПІНУ

спеціальність 222 «Медицина»
спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD).
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.
_____ Д.І. Пильов

Науковий керівник: Журавльова Лариса Володимирівна доктор медичних наук, професор

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Пильов Д.І. Оптимізація діагностики та лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит на підставі оцінки патогенетичної ролі васпіну. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю «Внутрішні хвороби» - Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Захист дисетації відбудеться в Хаківському національному медичному унівеситеті, МОЗ Укаїни, Харків 2021.

Дисертація присвячена вивченню особливостей зміни показників ліпідного, вуглеводного обмінів, функціонального стану підшлункової залози (ПЗ), стану комплексу інтима–медіа загальних сонних артерій (КІМ ЗСА) й адипокінів – васпіну та TNF-α для визначення маркерів ризику виникнення серцево-судинного ураження, що може бути використано для підвищення та оцінки ефективності комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит (ХП), цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) та при поєднаній патології.

Клініко-лабораторному обстеженню підлягало 114 пацієнтів з ХП та ЦД-2, з них 27,2% випадків хворих на ЦД-2, 20,2% - хворих на ХП та 52,6% випадків хворих з поєднаною патологією. Контрольну групу складали 20 практично здорових осіб (10 чоловіків та 10 жінок). В результаті проведеного дослідження виявлено, що у хворих на ізольований ХП та ЦД-2 у поєднанні з ХП, отримано дані про порушення екзокринної секреції ПЗ, що погіршувалась при наявності коморбідної патології. Отримані результати оцінки стану вуглеводного обміну, що включали параметри коротко- та довгострокової компенсації, дозволили встановити, що у пацієнтів з ізольованим ЦД-2 та поєднаним перебігом ЦД-2 та ХП мало місце погіршення компенсації вуглеводного обміну при приєднанні ХП. Виявлене підвищення рівнів глікемії, сироваткової амілази (α-амілази) крові, С-реактивного білка (СРБ) та зниження фекальної еластази-1 (ФЕ-1), що є взаємозалежними змінами.

Отримані ознаки чіткої діабетичної дисліпідемії у пацієнтів, що мали ЦД-2, який характеризувався підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ), зниженням рівню ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та надлишком ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

При визначені стану КІМ ЗСА у хворих на ЦД-2, ХП та при поєднаному перебігу цих захворювань було встановлено, що приєднання хронічного запального процесу до наявного ЦД-2 у вигляді ХП може призводити до значної активації процесів, які стимулюють ріст показника товщини КІМ ЗСА та посилюють розвиток атеросклеротичного ураження, але параметри дисфункції підшлункової залози у пацієнтів з ізольованим ХП прямо не впливають на стан КІМ ЗСА.

Ендокринна дисфункція підшлункової залози, що представлена гіперглікемією, гіперінсулінемією й інсулінорезистентністю, має пряму атерогенну дію, активність якої може бути підсилена при наявності зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ у вигляді хронічного запального процесу, як наслідок поєднання цих порушень сприяє вираженій зміні стану КІМ ЗСА.

Встановлено, що у пацієнтів з ізольованим ЦД-2 атеросклеротична бляшка (АСБ) характеризувалась активним ростом, а при поєднанні із ХП, завдяки наявності запального процесу, були наявні більш виражені прояви атеросклерозу у вигляді підвищеної кількості крихких гетерогенних АСБ.

Виявлено, що діабетична дисліпідемія сприяє прискореному розвитку атеросклерозу незалежно від підвищення рівня загального холестерину і загальної фракції ХС ЛПНЩ, завдяки хронічній незадовільній компенсації вуглеводного обміну. Асоційована гіперглікемія з підвищеним рівнем інсуліну прискорює розвиток та прогресування атеросклерозу.

Поєднання ЦД-2 і ХП призводить до значного та більш вираженого погіршення стану ліпідного обміну порівняно з ізольованим ЦД-2, що може прискорити розвиток та прогресування атеросклерозу.

При визначенні патогенетичної ролі васпіну у групах, що вивчались, було встановлено достовірне підвищення рівня останнього та TNF-α у пацієнтів з ізольованим ЦД-2 та ХП, й знижений рівень васпіну при значному підвищенні рівня TNF-α у пацієнтів з поєднаною патологією порівняно з групою контролю.

Підвищення рівня TNF-α і зниження вмісту васпіну у пацієнтів з поєднаною патологією є маркерами послаблення компенсаторних можливостей організму. Виражений взаємозв'язок між рівнем васпіну та показниками вуглеводного обміну HOMA-IR, HbA1c, IPI й ГНТ свідчить про інсулінсенсибілізуючу дію васпіну. Отримані значення підтверджують роль цитокінової ланки в розвитку порушення захисного балансу, що дає підставу вважати дію адипоцитокінів однією з провідних у механізмах змін показників вуглеводного та ліпідного обміну.

За результатами статистичного аналізу, був виявлений достовірний кореляційний взаємозв'язок між рівнем васпіну та TNF-α, що мав різноспрямовану тенденцію в залежності від патології; при ЦД-2 ($r = 0,53$, $p< 0,05$); при ХП ($r = 0,71$, $p< 0,05$); та при ЦД-2 + ХП ($r =-0,63$, $p< 0,05$), що може бути обумовлено такими факторами, як тривалість лікування, рівень досягнення компенсації та впливу медикаментів, що застосовуються для лікування ЦД-2. Однак, у залучених пацієнтів ЦД-2 не був в стані декомпенсації, тому можна припустити, що більш тривалий стаж ЦД-2 при однаковій компенсації може призводити до зниження концентрації васпіну в сироватці крові.

Для більш детального визначення ролі васпіну у виникненні та перебігу коморбідних станів було використано метод багатовимірної статистики – регресійний аналіз, на підставі якого було створено математичну модель для прогнозування змін рівню васпіну у пацієнтів основних груп та серед провідних показників вуглеводного, ліпідного обміну, активності запального процесу та функціонального стану ПЗ з виділенням групи критеріїв -

параметрів впливу (ПВ), що мали асоціацію із вмістом васпіну, на прогнозування перебігу атерогенезу.

Аналіз кореляційних ПВ надав можливість обґрунтувати моделі регресії з визначенням змін провідних критеріїв та маркерів прогнозування значень васпіну. Виявлено, що на зміну концентрації васпіну у сироватці крові пацієнтів з ЦД-2 впливали показники: IPI, ФЕ-1 та TNF-α. Коефіцієнт множинної кореляції R, що характеризує щільність зв'язку між предикторами і відповіддю, дорівнював 0,88, що свідчить про високий рівень адекватності моделі. У пацієнтів з ЦД-2 провідними є показники IPI зі значенням стандартизованого коефіцієнта (b* = 0,49) та TNF-α (b* = 0,37) відповідно, що асоціювалось зі збільшенням вмісту васпіну, тоді як негативний коефіцієнт b* при ФЕ-1 (b* = –0,25) свідчив про зниження рівня васпіну. Всі показники є статистично значущими ($p<0,05$). Найменш впливовими у групі пацієнтів з ЦД-2 є показник ФЕ-1. Високі значення толерантності ФЕ-1 (T=0,92) свідчать про вплив показника у рівнянні регресії. Проте за відсутності ФЕ-1 модель втрачає свою вірогідність, що можливо зумовлено й обмеженістю вибірки. Коефіцієнт множинної кореляції у пацієнтів з ХП між параметрами впливу та відгуком дорівнював 0,9, що свідчить про високу якість моделі. Коефіцієнт b* кожного з показників характеризував його внесок у формування рівня васпіну. Найбільший вагомий вплив на значення васпіну у пацієнтів з ХП мали показники TNF-α (b*=0,70) та СРБ (b*=0,28): збільшення значень останніх спричиняло гіперваспінемію. Негативний коефіцієнт мав показник ліпідного обміну - ТГ (b*=-0,26), що свідчить про його помірний зворотний зв'язок з показником вмісту васпіну. Крім того, сумісні значення часткових коефіцієнтів кореляції та показників толерантності, що склали - b* = 0,75 та T = 0,5, є додатковим доказом достатньо вагомої асоціації показника вмісту васпіну з показником TNF-α.

У пацієнтів з коморбідною патологією ЦД-2 й ХП статистично значущий внесок при відтворенні показника васпіну мали показники: ГНТ, IPI, ФЕ-1, TNF-α, СРБ та АСБ. Коефіцієнт множинної кореляції дорівнював

0,6, тобто був досить вагомим. Найбільший вплив на значення васпіну мали показники TNF-α (b*=0,33), ГНТ (b*=0,27), IPI (b*=0,22), ФЕ-1 (b*=0,15) та наявність АСБ (b*=–0,35). Обернено пропорційний зв'язок виявлено між наявністю АСБ і показником васпіну. Частковий коефіцієнт кореляції (b*=–0,35) з показником толерантності (Т=0,71) у групі пацієнтів з коморбідною патологією визначено вагомість впливу наявності АСБ на показник васпіну.

Таким чином, за ПВ, що асоційовані із рівнем васпіну у пацієнтів основних груп дослідження, можна вважати набір показників: IPI, ФЕ-1, TNF-α, СРБ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ГНТ та АСБ. При цьому, група з коморбідною патологією характеризувалася поєднанням показників, що були ключовою ланкою впливу на рівень васпіну у пацієнтів з ЦД-2 та ХП. В групі пацієнтів з поєднаною патологією долучився новий параметр – АСБ, як наслідок стійкого порушення ліпідного і вуглеводного обміну та приєднання процесу запалення.

На тлі відчутної різниці у параметричних портретах пацієнтів з ЦД-2 та ХП, група пацієнтів з коморбідною патологією містить у собі поєднані риси обох груп, що підсилено додатковими показниками. Тож, наявність порушення функції ПЗ впливають на вміст васпіну у сироватці крові пацієнтів з ЦД-2 та ХП. Поєднання екзо- та ендокринного розладу посилюють механізми інсулінорезистентності та процеси атерогенезу. Так у пацієнтів з ЦД-2 найбільший вплив на рівень васпінемії мали: IPI, ФЕ-1 та TNF-α. У пацієнтів з ХП на васпінемію впливали: TNF-α, СРБ, ТГ, ХС ЛПНЩ. У пацієнтів з поєднаною патологією ЦД-2 та ХП мали вплив: IPI, ФЕ-1, TNF-α, ГНТ, АСБ. Беручи до уваги, що високий рівень ТГ є однією з ознак діабетичної дисліпідемії на тлі ХП й стимулює утворення ХС ЛПНЩ, при поєднанні ЦД-2 та ХП має місце посилення та об'єднання механізмів інсулінорезистентності й процесу атерогенезу внаслідок чого пришвидшується процес утворення АСБ. Внаслідок порушення ліпідного, вуглеводного обміну та об'єднання параметрів впливу і механізмів васпінемії у пацієнтів з поєднаною патологією долучився показник АСБ.

Отримані у досліджені ПВ на васпінемію є параметрами, які беруть участь у атерогенезі та впливають на його активність. Саме тому показник вмісту васпіну у сироватці крові хворих на ЦД-2 та ХП можна розглядати як потенційний маркер ризику порушення серцево-судинної системи. В ході дослідження було виявлено взаємозв'язок рівня васпіну з АСБ: рівень васпіну у пацієнтів з ізольованим ЦД-2 без АСБ був вище рівня васпіну пацієнтів з АСБ (3,98±0,6 пг/мл і 2,96±0,8 пг/мл відповідно), однак статистичної значущості дані відмінності не мали. При коморбідній патології відмінності набували статистично значимий характер, складаючи 1,94±0,2 пг/мл у пацієнтів без АСБ і знижуючись до рівня 1,61±0,4 пг/мл у пацієнтів з АСБ. Можна зробити висновок, що значення васпіну впливає на атерогенез, тому на підставі проведеного дослідження було розроблено спосіб прогнозування ризику розвитку порушень серцево-судинної системи у хворих на ЦД-2 та ХП шляхом створення математичної моделі розвитку атерогенезу.

У результаті пошуку провідних критеріїв для створення математичної моделі прогнозування виникнення серцево-судинної патології у пацієнтів з ЦД-2 й ХП серед показників, що були вивчені у дослідженні, встановлено маркери зростання КІМ ЗСА. Встановлено, що показник співвідношення васпін/TNF-α мав зв'язок із показником КІМ ЗСА у пацієнтів з патологією: коефіцієнт кореляції Спірмена становив R=– 0,236, p=0,009. Примітно, що в нормі зв'язок між співвідношенням васпін/ TNF-α та КІМ ЗСА був відсутнім.

У результаті розробки математичної моделі прогнозування ризику розвитку атеросклерозу при ЦД-2 й ХП встановлено, що показник співвідношення васпін/TNF-α можна використовувати як маркер раннього атеросклеротичного ураження судинної стінки загальної сонної артерії, а його зменшення до рівня, нижчого за 0,5 пг/мл вважати несприятливим фактором, який свідчить про її потовщення.

Для оптимізації лікування хворих на ЦД-2 типу та ХП було запропоновано схему терапії, що включала використання α-ліпоєвої кислоти.

Доцільність корекції схем терапії доведено шляхом визначення динаміки рівня адипокінів, параметрів вуглеводного і ліпідного обміну та товщину КІМ ЗСА у пацієнтів з ЦД-2 типу та ХП. Тривалість терапії - 12 тижнів. Зміна рівня ТГ, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ була статистично значущою у пацієнтів без АСБ, вміст ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ - у пацієнтів з АСБ. У пацієнтів з коморбідною патологією без АСБ відмічалось підвищення рівню адипокіну васпін, рівень якого складав до проведеної терапії - 1,94±0,02 пг/мл і підвищувався до 2,08±0,03 пг/мл ($p<0,05$) після лікування. У групі пацієнтів з АСБ спостерігалось достовірне підвищення рівня васпіну до 1,78±0,03 пг/мл. Отримано вірогідне зниження рівня активності прозапального адипоцитокіну TNF-α, який був підвищений до початку лікування та істотно знизився у дослідних групах.

Статистично значуще збільшення вмісту васпіну є результатом активації компенсаторних механізмів, спрямованих на зниження рівня інсулінорезистентності, TNF-α та активності запального процесу і покращення сенсибілізації до ендогенного інсуліну на тлі використання α-ліпоєвої кислоти. У групі пацієнтів з поєднаною патологією ЦД-2 й ХП, що отримували лікування із застосуванням α-ліпоєвої кислоти, після 3-місячної терапії відзначено тенденцію до зменшення товщини КІМ ЗСА.

При оцінці функціонального стану ПЗ виявлено статистично значуще його покращення та зниження рівня маркерів запалення (СРБ та TNF-α) у підгрупах, які отримували α-ліпоєву кислоту. Отримані результати свідчать про превентивний вплив використання α-ліпоєвої кислоти щодо розвитку серцево-судинних порушень. Застосована схема лікування сприяла покращенню показників вуглеводного та ліпідного обміну, адипоцитокінового статусу, зниженню рівня прозапальних чинників і збільшенню вмісту протизапальних, впливала на товщину КІМ ЗСА, параметри функціонального стану ПЗ, патогенетичні ланки атерогенезу при ЦД 2 типу і ХП, забезпечувала стійкий глюкометаболічний контроль.

Таким чином, значення одержаних результатів полягає в науковому обґрунтуванні патогенетичної ролі васпіну при коморбідних станах у пацієнтів з ЦД-2 й ХП на підставі оцінки вуглеводного, ліпідного обмінів, функціонального стану ПЗ з визначенням маркерів атерогенезу для підвищення ефективності терапії хворих на ЦД-2 й ХП.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, хронічний панкреатит, васпін, TNF-α, ліпідний обмін, вуглеводний метаболізм, комплекс інтима–медіа загальних сонних артерій.

ANNOTATION

Pylov D.I. Optimization of diagnostics and treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis based on the assessment of the pathogenetic role of vaspin. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty "Internal Medicine" - Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The defense of the thesis will take place in the specialized educational council of Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to the study of the peculiarities of changes in lipid and carbohydrate metabolism, the functional state of the pancreas, the state of the intima - media complex of common carotid arteries (IMC CCA) and adipokines - vaspin and TNF-α to determine the cardiovascular disease risk markers which can be used to increase and evaluate the efficiency of complex therapy of patients with chronic pancreatitis (CP), type 2 diabetes mellitus (DM-2) and combined pathology.

114 patients with CP and DM-2 were subjected to clinical and laboratory examination, 27.2% of them were patients with DM-2, 20.2% were patients with CP and 52.6% were patients with combined pathology. The control group consisted of 20 healthy individuals (10 men and 10 women). As a result of the study it was found that in patients with isolated CP and DM-2 in combination with CP, data on violation of exocrine secretion of the pancreas were obtained, which worsened in the presence of comorbid pathology. The obtained results of the state of carbohydrate metabolism assessment including the parameters of short- and long-term compensation made it possible to establish that in patients with isolated DM-2 and combined course of DM-2 and CP there was a deterioration of carbohydrate metabolism compensation together with CP. The detected increase in

glicemia levels, blood serum amylase (α-amylase), CRP and decrease in fecal elastase-1 (FE-1) are interdependent changes.

The signs of diabetic dyslipidemia in patients having DM-2 with increased level of triglycerides (TG), decreased high density lipoproteins (HDLP) level and low density lipoproteins excess (LDLPE) level were received.

When determining the state of IMC CCA in DM-2, CP and of the combined course of these diseases, it was found that the accession of chronic inflammation to the existing DM-2 in the form of CP can lead to significant activation of processes that stimulate the growth of IMC CCA and enhance the development of atherosclerotic lesions, but the parameters of pancreatic dysfunction in patients with CP do not directly affect the state of IMC CCA.

Endocrine dysfunction, represented by hyperglycemia, hyperinsulinemia and insulin resistance, has a direct atherogenic effect, the activity of which may be enhanced in the presence of exocrine pancreatic dysfunction in the form of chronic inflammation process and a combination of these disorders contributes as a result to a pronounced change of IMC CCA state.

It was found that in patients with isolated DM-2 ASP was characterized by active growth, and in patients with combined DM-2 and CP course due to the inflammatory process the manifestations of atherosclerosis were more pronounced in the form of increased fragile heterogeneous atherosclerotic plaques (ASP) with hypoechoic component.

It was also found that diabetic dyslipidemia contributes to the accelerated development of atherosclerosis, regardless of the increase in total cholesterol and total fraction of LDLP CS, due to chronic unsatisfactory compensation of carbohydrate metabolism. Associated hyperglycemia with elevated insulin levels accelerates the development and progression of atherosclerosis.

The combination of DM-2 and CP leads to a significant and more pronounced deterioration of lipid metabolism compared to isolated DM-2, which can accelerate the development and progression of atherosclerosis.

In determining the pathogenetic role of vaspin in patients with DM-2, CP and with combined pathology, a significant increase in the level of vaspin and TNF-α in patients with DM-2 and CP and a decreased level of vaspin in a significant increase of TNF-α level in patients with combined pathology compared with the control group was stated.

Increasing the level of TNF-α and decreasing the content of vaspin in patients with combined pathology is a marker of the weakening of the body's compensatory capabilities. The pronounced relationship between vaspin levels and carbohydrate metabolism HOMA-IR indicators, HbA1c, IRI and fasting plasma glucose level indicates an insulin-sensitizing effect of vaspin. The received values confirm the role of the cytokine link in the development of protective imbalance, which gives reason to believe that the action of adipocytokines is the leading in the mechanisms of changes in carbohydrate and lipid metabolism indicators.

According to the results of statistical analysis, a reliable inverse mean correlation interconnection was found between the level of vaspin and TNF-α, which had a multidirectional tendency depending on the pathology; at DM-2 ($r = 0.53$, $p < 0.05$); at CP ($r = 0.71$, $p < 0.05$); and at DM-2 + CP ($r = -0.63$, $p < 0.05$), which may be due to such factors as the treatment duration, the level of compensation and the effect of drugs used to treat DM-2. However, patients did not have DM-2 decompensation, so it can be assumed that a longer experience of DM-2 with the same compensation may lead to a decrease of vaspin concentration in blood serum.

To determine in more detail the role of vaspin in the occurrence and course of comorbid states, we used the method of multidimensional statistics - regression analysis on the basis of which mathematical model for predicting changes in vaspin levels in patients of major group and among the leading indicators of carbohydrate and lipid metabolism, the inflammatory process activity and pancreatic functional state with the detection of a group of criteria - influence parameters (IP), associated with the content of vaspin, to predict the risk of atherogenesis were created.

The analysis of IP correlation provided an opportunity to substantiate regression models with the definition of changes in the leading criteria and markers for predicting the values of vaspin. It was found that the change in the concentration of vaspin in the blood serum of patients with DM-2 was influenced by the indicators: IRI, FE-1 and TNF-α. The multiple correlation coefficient R, characterizing the closeness of the relationship between predictors and response, was 0.88, indicating a high level of model adequacy. In patients with DM-2, the leading indicators are IRI with the value of the standardized coefficient (b * = 0.49) and TNF-α (b * = 0.37), respectively, which was associated with an increase in vaspin content, while the negative coefficient b * at FE-1 (b * = -0.25) indicated a decrease in vaspin levels. All indicators are statistically significant ($p < 0.05$). The least influential in the group of patients with DM-2 is the indicator - FE-1. High values of FE-1 tolerance (T = 0.92) indicate the influence of the indicator in the regression equation. However, in the absence of FE-1, the model loses its reliability, which may be due to the limited sample. The multiple correlation coefficient in patients with CP between the parameters of exposure and response was equal to 0.9, which indicated the high quality of the model. The coefficient b * of each of the indicators characterized its contribution to the formation of the level of vaspin. TNF-α (b * = 0.70) and CRP (b * = 0.28) indicators had the most significant effect on the value of vaspine in patients with CP: an increase in the values of the latter caused hypervaspinemia. The lipid metabolism index - TG (b * = - 0.26) had a negative coefficient, which indicated its moderate feedback connection with the index of vaspin content. Besides, the compatible values of the partial correlation coefficients and tolerance indices, which were - b * = 0.75 and T = 0.5, consequently, were additional evidence of a sufficiently significant association of the index of vaspin content with TNF-α index.

In patients with comorbid pathology of DM-2 and CP, the following indicators had statistically significant contribution to the reproduction of vaspin index: fasting plasma glucose, IRI, FE-1, TNF-α, CRP and ASP. The multiple correlation coefficient was equal to 0.6, i.e. it was quite significant. TNF-α (b * =

0.33), fasting plasma glucose (b * = 0.27), IRI (b * = 0.22), FE-1 (b * = 0.15) had the greatest influence on the value of vaspin and the presence of ASP (b * = - 0.35). The presence of ASP was inverse proportional to the rate of vaspin. The partial correlation coefficient (b * = - 0.35) with the tolerance index (T = 0.71) in the group of patients with comorbid pathology was determined by the weight of the influence of the presence of ASP on vaspin index.

Thus, for IP associated with the level of vaspin in patients of the main groups of the study, we can consider a set of indicators: IRI, FE-1, TNF-α, CRP, TG, LDLP, fasting plasma glucose and ASP. However, the group with comorbid pathology was characterized by a combination of indicators that were a key part of the impact on the level of vaspin in patients with DM-2 and CP. In the group of patients with combined pathology, a new parameter was added - ASP, as a consequence of persistent disruption of lipid and carbohydrate metabolism and the accession of the inflammatory process.

On the background of a significant difference in parametric portraits in patients with DM-2 and CP, the group of patients with comorbid pathology contains combined features of both groups, which was enhanced by additional indicators. The combination of exo- and endocrine disorders enhances the mechanisms of insulin resistance and atherogenesis processes. Thus, in patients with DM-2 the greatest influence on the level of vaspinemia had: IRI, FE-1 and TNF-α. In patients with CP, vaspinemia was affected by: TNF-α, CRP, TG, LDLP cholesterol. In patients with combined pathology DM-2 and CP were affected by: IRI, FE-1, TNF-α, fasting plasma glucose, ASP. Taking into account that high TG level is one of the signs of diabetic dyslipidemia on the background of CP and stimulates the formation of LDLP cholesterol, the combination of DM-2 and CP enhances and combines the mechanisms of insulin resistance and atherogenesis, thereby accelerating the formation of ASP. As a result of impaired lipid, carbohydrate metabolism and the combination of exposure parameters and mechanisms of vaspinemia in patients with combined pathology, ASP index was added.

The indicators of influence on vaspinemia obtained in the studies are parameters that take part in atherogenesis and influence its activity. That is why the level of vaspin in the blood serum of patients with DM-2 and CP can be considered as a potential risk marker of cardiovascular disorders. The study revealed a relationship between the level of vaspin with the obtained structural features of ASP: the level of vaspin in patients with isolated DM-2 without ASP was higher than the level of vaspin in patients with ASP (3.98 ± 0.6 pg/ml and 2.96 ± 0.8 pg/ml, respectively), but these differences were not statistically significant. In comorbid pathology, the differences became statistically significant, amounting to 1.94 ± 0.2 pg/ml in patients without ASP and decreasing to the level of 1.61 ± 0.4 pg/ml in patients with ASP. It can be concluded that the value of vaspin affects atherogenesis and the stability of ASP in isolated pathology, so a method based on the study was worked out to predict the development of atherosclerosis in patients with DM-2, CP and their combined course by creating a mathematical model of atherosclerosis development in patients with DM-2 and CP.

As a result of searching for leading criteria for creating a mathematical model for predicting the occurrence of cardiovascular pathology in patients with DM-2 and CP, among the indicators determined during the study, growth markers of IMC CCA were identified. It was found that the ratio of vaspin / TNF-α was associated with the IMC CCA index in patients with pathology: Spearman's correlation coefficient was R = - 0.236, p = 0.009. It is noteworthy that normally the relationship between the ratio of vaspin / TNF-α and IMC CCA was absent.

As a result of the development a mathematical model for predicting the risk of atherosclerosis in DM-2 and CP, it was found that the ratio of vaspin/TNF-α can be used as a marker of early atherosclerotic lesions of the vascular wall of the common carotid artery, and its reduction to the level less than 0.5 pg/ml is considered an unfavorable factor that indicates its thickening.

To optimize the treatment of patients with DM-2 type and CP, a treatment scheme was proposed that included the use of α-lipoic acid. The expediency of correction of treatment schemes was proved by determining the dynamics of

adipokines level, carbohydrate and lipid metabolism parameters and IMC CCA thickness in patients with DM-2 type and CP. The duration of therapy is 12 weeks. The change in TG, HDLP and LDLP levels was statistically significant in patients without ASP, the content of HDLP and LDLP - in patients with ASP. In patients with comorbid pathology without ASP there was an increase in the level of adipokine vaspin, the level of which was - 1.94 ± 0.02 pg/ml before therapy and increased to 2.08 ± 0.03 pg/ml ($p < 0.05$) after treatment. In the group of patients with ASP there was a significant increase of vaspin levels to 1.78 ± 0.03 pg/ml. A probable decrease of the level of proinflammatory adipocytokine TNF-α activity was obtained, which was increased before the start of treatment and significantly decreased in the experimental groups.

A statistically significant increase of vaspin content is the result of activation of compensatory mechanisms aimed at reducing the level of insulin resistance, TNF-α and inflammatory activity and improving sensitization to endogenous insulin with the use of α-lipoic acid. In groups of patients with combined pathology of DM-2 and CP treated with α-lipoic acid there was a tendency to decrease the thickness of IMC CCA after 3 months of therapy.

The assessment of the pancreatic functional state revealed a statistically significant improvement and decrease in the level of the inflammatory marker in the subgroups that received α-lipoic acid. The obtained results indicate the preventive effect of the use of α-lipoic acid on the development of cardiovascular disorders. The applied treatment scheme contributed the improvement of carbohydrate and lipid metabolism, adipocytokine status, reducing proinflammatory factors level and increasing the content of anti-inflammatory factors, affected the thickness of IMC CCA, parameters of functional state of the pancreas, pathogenetic links of atherogenesis in DM-2 type and CP, provided stable glucometabolic control.

Thus, the significance of the obtained results lies in the scientific substantiation of the pathogenetic role of vaspin in comorbid states in patients with DM-2 and CP based on the assessment of carbohydrate, lipid metabolism,

pancreatic functional state with the determination of risk markers of vascular atherosclerosis for increasing the efficiency of therapy of the patients with DM-2 and CP.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic pancreatitis, vaspin, TNF-α, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, intima-media complex of common carotid arteries.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР

У фахових виданнях (основні наукові результати дисертації):

(* особистий вклад дисертанта)

1. Журавльова Л.В., Пильов Д.І. Значення співвідношення фактору некрозу пухлин - α та васпіну в розвитку інсулінорезистентності. Проблеми ендокринної патології. 2019; 3 (69): 113-121. (*- *визначено співвідношення провідних цитокінів при інсулінорезистентності*).
2. Пильов Д.І. Взаємозв'язок васпіну, TNF-α та показників вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу. Українській терапевтичний журнал. 2019; 3: 59-63.
3. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Вплив параметрів метаболічних порушень на прогнозування рівня васпіну при ЦД-2 та ХП. Сучасна гастроентерологія. 2020; 1 (111): 17-23 (* - *вивчено показники рівня васпіну при ЦД-2 та хронічному панкреатит*).
4. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Особливості атеросклеротичної бляшки та рівня адипоцитокінів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом. Українській терапевтичний журнал. 2020; 3: 30-36. *(* - виявлено особливості атеросклеротичної бляшки та рівня адипоцитокінів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом*).
5. Pylov D., Zhuravlyova L. Relationship between markers of atherosclerosis development and functional state of the pancreas. Sciences of Europe. 2020; 1(59): 37- 42 (* - *визначено взаємозв'язок між маркерами розвитку атеросклерозу та функціональним станом підшлункової залози*).
6. Журавльова Л.В., Пильов Д.І. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на показники метаболізму та адипоцитокінового статусу у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом. Сучасна гастроентерологія. 2020; 5 (115): 21-27. *(* - визначено вплив альфа-ліпоєвої кислоти на показники метаболізму та адипоцитокінового*

статусу у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом).

7. Pylov D., Zhuravlyova L. Radzishevskaya E. Prediction of progression of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. EUREKA: Health Sciences. 2021; 1: 24-32 (* - *визначено прогнозування прогресування атеросклерозу у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічним панкреатитом*).
8. Pylov D. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency in development of atherosclerosis. Inter Collegas. 2020; 4(7): 159-163.
9. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Значення васпіну у зовнішній та внутрішній секреторній діяльності підшлункової залози. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2021 №1: 96-103; (* - *визначено рівень васпіну у зовнішній та внутрішній секреторній діяльності підшлункової залози*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Пылёв Д.И. Журавлёва Л., Взаимосвязь уровня васпина у больных сахарным диабетом 2-го типа и хронический панкреатит с наличием атеросклеротической бляшки. Терапевтический вестник Узбекистана. 2020; 3: 180. (* - *встановлено взаємозв'язок рівня васпіну у хворих з цукровим діабетом 2-го типу й хронічним панкреатитом*).
2. Пильов Д.І. Стан комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій у хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит. VIII Всеукраїнський конгрес. «Профілактика. Антиейджинг.Україна.» Ліки України плюс. 2020; 1 (40): 7.
3. Pylov D., Smirnov I, Zhuravlyova L. Serum vaspin level in patients with diabetes mellitus type 2 as a predictive index of atherosclerosis. 22nd European Congress of Endocrinology. 2020; Prague, Czech Republic (* - *визначено*

показник рівня васпіну в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу як прогностичний показник атеросклерозу).

4. Pylov D. Significance of metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis in forecasting the level of vaspin. International scientific interdisciplinary conference ISIC. 2020; 83.
5. Pylov D. Relationship between vaspin and carotid intima media thickness in patients with diabetes type 2. IX з'їзд ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Матеріали науково-практичної конференції ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, 2019; 204.
6. Pylov D. The relationship between vaspin, TNF-α levels and the parameters of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. International Scientific Intedisciplinary Conference for medical students and young scientists, September 18-20, 2019: abstract book, Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2019; 74-75.
7. Пильов Д.І. Журавльова Л.В. Взаємозв'язок рівня васпіну та показників вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: Досвід та нові напрямки розвитку". Присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. 11-12 квітня 2019 року. Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України. Харків. 2019; 80-81. (* - *встановлено взаємозв'язок рівня васпіну та показників вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу*).
8. Пильов Д. І. Активність васпіну та TNF-α у хворих на хронічний панкреатит. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. Харків, 18-20 січня 2021; 96-97.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. винахідники; патентовласник ХНМУ. Спосіб прогнозування ризику розвитку порушень серцево-судинної системи у хворих цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом. Патент України на корисну модель UA № 142839. 2020 Черв. 12.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ…… 25
ВСТУП…….. 26
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ СВОЄЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ Й ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... 34
1.1 Поширеність ЦД-2 типу та його зв'язок з кардіоваскулярним ризиком та подіями…… 34
1.2 Сучасні погляди на проблему коморбідності ЦД-2 типу та ХП…… 37
1.3 Функція прозапальних цитокінів в індукції ІР при ЦД-2…….. 41
1.4 Значення васпіну в розвитку запалення й атеросклерозу……... 48
1.5 Значення запалення й адипокінів у розвитку ХП……. 50
1.6 Сучасні підходи до оптимізації терапії хворих на коморбідну патологію ЦД-2 й ХП…… 52
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…… 55
2.1 Об'єкти і матеріал дослідження……. 55
2.2 Методи дослідження…… 57
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО - ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ З ОЦІНКОЮ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ…… 67
3.1 Клінічна характеристика тематичних хворих на ЦД-2, ХП та при їх поєднанному перебігу…… 67

3.2 Оцінка функціонального стану підшлункової залози у хворих з ЦД-2 та ХП (окремо й у поєднанні)……. 76
3.3 Особливості вуглеводного обміну у пацієнтів з ЦД-2, ХП та при поєднанному перебігу цих захворювань…….. 87
3.4 Особливості ліпідного обміну у пацієнтів з ЦД-2, ХП та при поєднанонму перебігу цих захворювань 93
Висновки до розділу 3……. 101
РОЗДІЛ 4 ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ КОМПЛЕКСУ ІНТИМА-МЕДІА ЗАГАЛЬНИХ СОННИХ АРТЕРІЙ ТА НАЯВНОСТІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ БЛЯШКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ПРИ ПОЄДНАННОМУ ПЕРЕБІГУ ЦИХ ЗАХВОРЮВАНЬ…… 103
4.1 Визначення стану комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій у хворих на ЦД 2, ХП та при поєднанному перебігу цих захворювань…….. 103
4.2 Визначення наявності атеросклеротичної бляшки в загальній сонній артерії у пацієнтів на ЦД-2, ХП та при поєднанному перебігу цих захворювань…… 109
Висновки до розділу 4……. 116
РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ РОЛІ ВАСПІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ, ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ПРИ ПОЄДНАНІЙ ПАТОЛОГІЇ……. 119
5.1. Взаємозв’язок концентрації васпіну з TNF-α, СРБ, показниками вуглеводного й ліпідного обміну у хворих на ЦД-2 типу…… 119

5.2. Активність васпіну та TNF-α у хворих на хронічний панкреатит……. 125
5.3 Оцінка рівню васпіну та взаємозв'язок показників вуглеводного, ліпідного обміну у пацієнтів, хворих при поєднанному перебігу ЦД-2 та ХП…… 127
5.4. Маркери впливу на рівень вмісту васпіну в сироватці крові у пацієнтів з ЦД-2 й ХП з прогнозуванням ризику виникнення атеросклерозу. 131
Висновки до розділу 5……. 141
РОЗДІЛ 6 ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ТА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ…… 144
Висновки до розділу 6……. 152
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ…….. 153
ВИСНОВКИ……. 169
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……. 172
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…… 173
ДОДАТКИ…… 205

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

HbA1c – глікований гемоглобін

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

IR – інсулінорезистентність

TNF-α – фактор некрозу пухлини-α

АСБ – атеросклеротична бляшка

ГНТ – глюкоза натщесерце

ЗХС – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

ІРІ – імунореактивний інсулін

КА – коефіцієнт атерогенності

КІМ ЗСА – комплекс інтима-медіа загальних сонних артерій

ОС – окружність стегон

ОТ – окружність талії

ПЗ – підшлункова залоза

ПМТ – підвищена маса тіла

РГ ПЗ – розмір голівки підшлункової залози

РТ ПЗ – розмір тіла підшлункової залози

СКТ –спіральна комп`ютерна томографія

СРБ – С-реактивний білок

ТГ – тригліцериди

УЗД – ультразвукове дослідження

ФЕ-1 – фекальна еластаза калу – 1

ХП – хронічний панкреатин

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЦД-2 – цукровий діабет 2-го типу

ВСТУП

Одним з розповсюджених коморбідних захворювань при ЦД-2 є ХП [11, 37, 220]. Зовнішньосекреторна дисфункції ПЗ при ЦД-2 призводить до порушення метаболізму та розвитку серцево-судинної патології, зокрема атеросклерозу судин [234]. Порушення глікемічного гомеостазу спричиняє безпосередній вплив на розвиток атеросклерозу, а зовнішньосекреторна дисфункція підшлункової залози підсилює процес атерогенезу [19, 20, 120]. У фаховій літературі досить широко описані й вивчені ознаки ЦД-2 й ХП та представлені схеми терапії [151, 184, 185], в той час як питання впливу та взаємозв'язку адипоцитокінів і факторів запалення при ЦД-2 та ХП на розвиток серцево-судинної патології залишається мало дослідженим. При цьому слід зазначити, що в доступній літературі не знайдено даних щодо визначення маркеру прогнозування ризику розвитку серцево-судинних порушень, що має фундаментально - прикладний характер.

Разом з тим багато питань щодо встановлення патогенетичної ролі адипоцитокінів, зокрема васпіну й TNF-α при поєднаній патології ЦД-2 й ХП та визначення маркерів ризику виникнення атеросклеротичного ураження судин залишаються відкритими, тому представляється важливим вивчення взаємозв'язків між показниками ліпідного, вуглеводного обміну й функціонального стану підшлункової залози залежно від характеру захворювання, що визначають розвиток перебігу ЦД-2 й ХП. Це, безсумнівно, розширить наявні фундаментальні уявлення про патогенез коморбідного стану ЦД-2 й ХП і послужить основою для створення більш досконалих методів діагностики, виявлення груп ризику з розвитку важких прогресуючих форм захворювання, а також для розробки більш ефективних методів профілактики і корекції лікування.

Тому дана робота присвячена оптимізації ефективності діагностики та прогнозування розвитку атеросклероза у пацієнтів з ЦД-2 та ХП на тлі зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ, на підставі комплексної оцінки рівня

васпіну та TNF-α, показників вуглеводного й ліпідного обміну, товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії та оцінки ефективності додавання альфа-ліпоєвої кислоти до загальноприйнятої терапії.

Гіпотеза дослідження полягає в тому, що встановлення показника співвідношення між концентраціями прозапальних цитокінів - адипокінів та визначення функціонального стану підшлункової залози на тлі цукрового діабету з урахуванням структури атеросклеротичної бляшки може бути маркером серцево-судинного ураження і використано для оцінки ефективності комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит і цукровий діабет 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

НДР виконувалась в рамках науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології: «Оптимізація діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0118U000950 КПКВК 2301020 – прикладна, 2018 - 2020 рр.) та «Удосконалення ефективності діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0120U102569 КПКВК 2301020 – прикладна, 2020 – 2023 рр.).

Мета і завдання дослідження

Мета – підвищення ефективності діагностики та терапії хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит шляхом визначення взаємозв’язків клініко-лабораторних показників з розробкою прогностичної моделі ризику виникнення атеросклеротичного ураження судинної стінки загальної сонної артерії.

Для досягнення мети було поставлено **завдання:**

1. Визначити основні клініко-лабораторні та діагностичні критерії, які відображають динаміку хронічного панкреатиту у хворих на цукровий

діабет 2-го типу шляхом вивчення рівня α-амілази крові, фекальної еластази-1.

2. Вивчити стан вуглеводного (глюкоза сироватки крові, імунореактивний інсулін, глікозильований гемоглобін, HOMA-IR), ліпідного (холестерин і його фракції, тригліцериди) обміну, комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій та вміст васпіну й TNF-α в сироватці крові у хворих на ізольований цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит і при їх поєднанні.
3. Встановити наявність кореляційних зв'язків між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, маркерами запалення, товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій та адипокінами (васпіном й TNF-α) у хворих на ізольований на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреати і при їх поєднанні.
4. Вивчити вплив васпіну й TNF-α на процес атерогенезу та формування атеросклеротичної бляшки у хворих на ізольований цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит і при поєднаному їх перебігу.
5. Розробити прогностичну модель ризику прогресування атеросклеротичного ураження судинної стінки загальної сонної артерії у хворих на на цукровий діабет 2-го типу й хронічний панкреатит.
6. Оцінити ефективність схем терапії з використанням α-ліпоєвої кислоти для лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу й хронічний панкреатит.

Об'єкт дослідження – цукровий діабет тип 2, хронічний панкреатит.

Предмет дослідження – визначення показників: антропометричні значення, показники вуглеводного, ліпідного обмінів; товщина комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій; рівні васпіну та TNF-α; оцінка структурно-функціонального стану підшлункової залози.

Методи дослідження:

1. Антропометричні – для визначення ступеня ожиріння використані індекси ОТ/ОС, ОТ/ОР, ОТ/зріст; ІМТ;

2. Загально клінічні – загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі;
3. Лабораторні – визначення показників вуглеводного обміну (глюкози венозної крові натще, глікемічного профілю, глікозильованого гемоглобіну за стандартними біохімічними методиками, інсуліну – імуноферментним методом, математичний розроахунок індексу HOMA-IR; показників ліпідного профілю (загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, коефіцієнт атерогенності); рівня адипоцитокінів (васпіну та TNF-α) - імуноферментним методом; структурно-функціонального стану підшлункової залози за рівнем α-амілази сироватці крові, СРБ та ФЕ-1;
4. Інструментальні - оцінка товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій за допомогою ультразвукового дуплексного та триплексного сканування в екстракраніальному відділі; структурно-функціонального стану підшлункової залози ультразвуковим методом та за допомогою комп’ютерної томографії;
5. Статистичний – оцінка достовірності досліджених показників. При обробці результатів використані методи параметричної статистики із застосуванням програми «Statistica Basic Academic 13 for Windows En»;

Наукова новизна отриманих результатів

Дістали подальшого розвитку наукові дослідження щодо визначення функціонального стану ПЗ, активності запального процесу, вуглеводного та ліпідного обмінів при ЦД-2 й ХП.

Розширено наукові дані щодо виявлення взаємозв’язків між ІР, компенсацією вуглеводного обміну, дисліпідемією, рівнями васпіну й TNF-α, товщиною комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій та показниками морфо-функціональних змін ПЗ у хворих на ЦД-2, ХП та при їх поєднанні.

Вперше на підставі визначення стану вуглеводного та ліпідного обмінів, активності запального процесу, функціонального стану підшлункової залози у хворих на ЦД-2 та ХП оцінено значення ролі адипокінів - васпіну та TNF-α в розвитку маркерів серцево-судинних подій, у вигляді зміни товщини комплекса інтима-медіа загальних сонних артерій.

Вперше розроблено прогностичну модель ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин при ЦД-2 й ХП та доповнено наукові дані про роль адипокінів в розвитку атеросклерозу судин.

Отримали подальший розвиток наукові положення щодо удосконалення методів терапії хворих на ЦД-2 й ХП.

Обґрунтовано доцільність застосування α-ліпоєвої кислоти в комплексній терапії пацієнтів з ЦД-2 та ХП.

На основі поглибленого вивчення клініко-лабораторних показників представлено систематизовані дані з визначенням патогенетичної ролі васпіну та взаємозв'язки між провідними діагностичними критеріями при ЦД-2 й ХП.

Практичне значення отриманих результатів

Визначення активності васпіну та TNF-α у хворих на ЦД-2 поєднаного з ХП дозволяє працівникам практичної охорони здоров’я удосконалити діагностику активності атерогенезу та імунозапальних процесів у підшлунковій залозі.

Оцінка рівню васпіну дозволяє практикуючому лікарю отримати ранні додаткові діагностичні та прогностичні критерії щодо інсулінорезистентного та інсулінсенситайзерного станів організма пацієнта.

Дослідження ефективності комплексного лікування ЦД-2 та ХП дозволило оптимізувати терапевтичні підходи до профілактики ускладнень у хворих на ЦД-2 та ХП.

На підставі проведеного дослідження запропоновано спосіб прогнозування ризику розвитку порушення серцево-судинної системи, що

включає визначення біохімічних показників сироватки крові у хворих на ЦД-2 та ХП з вимірюванням рівня васпіну: прогноз ризику розвитку порушення серцево-судинної системи при значенні вмісту васпіну від 1,49 пкг/мл до 1,69 пкг/мл (Патент на корисну модель UA № 142839.МПК (2020.01) A61B 5/00 G01N33/48. Винахідники: Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Власник: ХНМУ. 25.06.2020, Бюл. №12. Спосіб прогнозування ризику розвитку порушень серцево-судинної системи ухворих цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом).

Результати дисертації впроваджено в наукову роботу кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, у практичну роботу гастроентерологічного та терапевтичного відділень КНП «Міська поліклініка №24» Харківської міської ради, у роботу гастроендокринологічного відділення ОКНП «Чернівецька ЛКМД», у практичну роботу гастроентерологічного та терапевтичного відділень КП «Міська поліклініка лікарня Полтавської міської ради», у практичну роботу гастроентерологічного та терапевтичного відділень КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня».

Особистий внесок здобувача

Дисертантом самостійно проаналізовано за темою дисертаційної роботи наукову літературу, проведено патентно-інформаційний пошук, визначені мета та задачі дослідження, обґрунтовані та сформульовані основні висновки роботи. Самостійно обрано методологічні підходи, згідно з якими виконано дослідження щодо визначення основних клініко-лабораторних діагностичних критеріїв при хронічному панкреатиті та цукровому діабеті 2 типу. Автором самостійно проведені дослідження з вивчення вуглеводного та ліпідного обміну, проведено дослідження комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій у хворих. У співавторстві з науковим керівником д. мед. н., професором Журавльовою Л.В. розроблено спосіб прогнозування ризику

розвитку порушень серцево-судинної системи ухворих цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом.

Дисертантом розроблено оптимальні схеми комплексної терапії при консультативній допомозі наукового керівника д.мед.н., проф. Журавльової Л.В. Автором проаналізовано й узагальнено всі отримані лабораторні результати та статистично оброблені отримані результати. Самостійно написано всі розділи дисертації, сумісно з науковим керівником сформульовано висновки і практичні рекомендації. За основними положеннями виконаної роботи підготовлено доповіді на конференції, наукові праці до друку, дисертацію до захисту.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертації оприлюднені на IX з'їзді ендокринологів України, присвяченому 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (Харків 2019); на науково-практичній конференції з міжнародною участю "Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: Досвід та нові напрямки розвитку" (Харків, 2019); на Міжнародній науковій міждисциплінарній конференції для студентів-медиків та молодих вчених (Харків, 2019); на міжнародному форумі терапевтів «Актуальні проблеми захворювань внутрішніх органів» (Ташкент Узбекистан, 2020); на Міжнародній науковій міждисциплінарній конференції ISIC-2020 (Харків, 2020); на Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (Харків, 2020); на VIII Всеукраїнському конгресі «Профілактика. Антиейджинг. Україна.» (Київ, 2020); на 22-му Европейському конгресі з ендокринології (Прага Чехія, 2020); на міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2021).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, серед яких 9 статей, із них 7 статей у наукових фахових виданнях, 2 статті у періодичному науковому виданні країн, що входять до Європейського Союзу; 8 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, конгресів; 1 патент України на Корисну модель. Перераховані публікації достатньо повно відображають запропоновані в роботі теоретичні та практичні рішення.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена українською мовою, загальним обсягом 209 сторінки машинописного тексту, з яких 124 сторінок займає основний текст. Дисертація складається зі змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Бібліографія містить 295 джерела, із яких 80 робіт – кирилицею і 215 – латиницею. Робота ілюстрована 20 таблицями, 5 формулами та 68 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ СВОЄЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ Й ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Поширеність ЦД-2 типу та його зв'язок з кардіоваскулярним ризиком та подіями

В Україні поширеність захворюваності на ЦД-2 неухильно зростає та становить майже 10 % [70], що пов’язано зі зниженням фізичної активності, нераціональним харчуванням, ожирінням і генетичними чинниками [196, 264]. Відомо, ЦД-2 ускладнюється найчастіше серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), які є основною причиною смертності пацієнтів [68, 252, 291]. Дані літератури свідчать, що у ~75 % випадків летальність при ЦД-2 зумовлена атеросклеротичним ураженням судин [7, 206]. Низка дослідників вважає наявність ЦД-2 еквівалентом захворювання серцево-судинної системи [85, 152, 200, 243]. Проте в деяких дослідженнях виявлено зовсім інші результати, що доводять той факт, що лише ЦД-2 не може бути еквівалентом ССЗ в анамнезі [134]. Дослідженнями останнього десятиліття було доведено, що значення комплексного підходу щодо компенсації традиційних чинників ризику, таких як глікемії, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, має величезне значення для хворих на ЦД-2 у профілактиці ССЗ [39, 121, 127]. Також зазначено зростання ризику ССЗ не лише при ЦД-2, але й при субклінічних формах порушення толерантності до глюкози [169].

Дослідники зазначають особливості атеросклеротичних уражень судин різного калібру у пацієнтів з ЦД-2, у яких атеросклероз розвивається на 7–10 років раніше проти осіб, які не мають ЦД-2 [75]. Приблизно 75 % хворих на ЦД-2 помирають від причин, пов'язаних з атеросклерозом, а саме через ішемічну хворобу серця (ІХС), ішемічний інсульт, серцеву недостатність [89,

106]. Таким чином, частоту ССЗ у пацієнтів із ЦД-2 пов'язують з атеросклерозом і неможливістю компенсувати спричинені ним зміни [93].

Фахівцями встановлено зв'язок інсулінорезистентності (ІР), ЦД-2 й атеросклерозу, який за механізмом є дуже складним та охоплює безліч чинників, одним з яких є гіперглікемія [214, 277]. Ендотеліальні клітини продукують і виділяють різні біологічно активні речовини для контролю та підтримки функцій і структури інтактних судин через дотримання балансу окислення й антиокислення, запалення й незапалення судинної стінки, проліферація й антипроліферація судинних гладком'язових клітин, розширення й скорочення судин, коагуляція й фібриноліз крові [86]. Тому підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), гіперглікемія, окислювальний стрес, куріння тощо, можуть стати причиною судинної ендотеліальної дисфункції, яка спричинює атеросклероз [251].

Спеціалісти відзначають, що утворення атеросклеротичних уражень викликано локальним запаленням у судинній стінці, яке індукується дисліпідемією, особливо високим рівнем холестерину ХС ЛПНЩ і продуктами розпаду протеїнів. Судинні ендотеліальні клітини, уражені окислювальним стресом або іншими чинниками, експресують молекули адгезії та вивільняють цитокіни та хемокіни. Доведено роль системи хемокінів та їх рецепторів, а також цитокінів у розвитку атеросклерозу [266, 287]. При високому рівні холестерин ХС ЛПНЩ проникає в субендотеліальний простір і зберігається в інтимі, де окислюється. Накопичення окисненого холестерину ХС ЛПНЩ макрофагами призводить до утворення пінних клітин і атерогенезу. Окиснені ліпіди спричинюють секрецію різних факторів росту ендотелію [81, 83]. Судинні гладкі м'язові клітини медіа трансформуються та мігрують в інтиму, де вони проліферують і активно виробляють позаклітинний матрикс [96, 100]. Ці трансформовані судинні клітини гладких м'язів містять окиснений ХС ЛПНЩ і перетворюються в клітини, які сприяють атерогенезу. До того ж проліферація

судинних гладком'язових клітин і збільшення позаклітинного матриксу можуть спричинити потовщення інтими та склероз [185, 262]. При ЦД-2 спостерігається високий рівень холестерину ХС ЛПНЩ. Невеликі щільні частинки ХС ЛПНЩ дуже атерогенні, через невеликий розмір вони здатні проникати в субендотеліальний простір, де підпадають під окиснення через низький вміст у них антиоксидантів [210].

Провідними фахівцями встановлено, що значною мірою на клінічний перебіг атеросклерозу каротидних артерій при ЦД-2 впливає характеристика поверхні атеросклеротичної бляшки [13]. За даними гістологічних досліджень, гіподенсивні, тобто ті, що не дають акустичну тінь, бляшки мають великий вміст ліпідів і більш схильні до крововиливу у бляшку, а гіперденсивні, які дають акустичну тінь, складаються в основному з солей кальцію, фіброзної тканини з високим вмістом колагену. Гетерогенні бляшки містять компоненти, характерні для обох типів вищеперерахованих бляшок [11]. Тож посилення окислювального стресу прискорює прогресування атеросклерозу та збільшує ризик ССЗ з індукцією запальних реакцій [180], що спричиняє виникнення ендотеліальної дисфункції, порушень тромбогенезу, нестабільність бляшок, їх міграцію, проліферацію та трансформацію гладком'язових клітин [1, 263]. У хворих на ЦД-2 це відбувається через аутоокиснення глюкози, підвищення глікування, порушення окисно-відновних процесів, хронічне запалення судин [34, 176].

Дослідниками виявлено кореляційний зв'язок між рівнем активних форм кисню в інсулінозалежних клітинах і розвитком ІР [31, 164, 255], що може бути наслідком різних механізмів: підвищеного утворення реактивних оксидантів, які утворюються при окисненні як самих вуглеводів, так і вуглеводів, утворених комплексами з різними білками, а також через аутоокиснення жирних кислот у тригліцеридах, фосфоліпідах та ефірах холестерину. Такий стан супроводжується різним ступенем дефіциту інсуліну та ІР, які є обов'язковими компонентами патогенезу судинних ускладнень при ЦД-2 і пошкодження ендотелію судин [252]. Збільшення

кількості активних форм кисню в клітинах знижує швидкість метаболічних реакцій, пошкоджує клітини з активацією програмованої загибелі клітини [103]. Внаслідок того, що окисний стрес посилюється гіперглікемією, ушкоджуються β-клітини острівців Лангерганса, і прискорюється прогресування ЦД-2 [3].

1.2 Сучасні погляди на проблему коморбідності ЦД-2 типу та ХП

Дані сучасної медицини свідчать, що підшлункова залоза (ПЗ), завдяки поєднанню інкреторної та екскреторної функцій, бере участь у всіх фізіологічних процесах [11], тому будь-які захворювання ПЗ, зокрема хронічний панкреатит (ХП), призводять до порушення сталості внутрішнього середовища організму [37, 66, 142].

Останнім часом увагу вчених привертає проблема ЦД-2 [113, 122, 126] і хронічного панкреатиту [115, 119, 167], який, за статистичними даними, діагностується у 28–36 % хворих на ЦД-2 [220]. Недостатність ендокринної функції ПЗ клінічно виявляється маніфестацією метаболічних порушень. Хворі на ХП часто страждають абдомінальним ожирінням [41], яке сприяє загостренню хронічного запального процесу в ПЗ [182], обтяжуючи перебіг коморбідних захворювань [104, 150, 181] і погіршуючи результати проведеного лікування [4, 14]. За даними літератури, 312 млн жителів планети страждають на ожиріння, що переважно супроводжується гіперліпідемією, яка, крім розвитку атеросклерозу [192], сприяє розвитку ЦД-2 [10, 42, 128]. ХП у поєднанні з ожирінням і ЦД-2 здебільшого зустрічається у пацієнтів працездатного віку та вимагає значних матеріальних витрат на діагностику та лікування [74].

Відомо, що значущим чинником формування ХП при ЦД-2 є гіперінсулінемія та ІР, що розвиваються внаслідок надлишкової маси тіла, ожиріння, гіперглікемії та гіперліпідемії [285]. При виникненні та прогресуванні ожиріння збільшується надходження до ПЗ вільних жирних кислот, що призводить до накопичення ліпідів усередині панкреатоцитів і

розвитку стеатозу ПЗ [40, 54]. У деяких роботах простежено вплив надлишкової маси тіла, ожиріння, гіперглікемії та гіперліпідемії на розвиток гіперінсулінемії та ІР, що є, на думку дослідників, вірогідними чинниками формування ХП при ЦД-2 [193, 217]. Проведені дослідження показали наявність дисліпідемії при поєднаному перебігу ХП та ЦД-2 та їх взаємозв'язок з іншими компонентами метаболічного синдрому (МС) [25].

Відомо, що основою ендокринних порушень при ХП є морфологічні особливості розташування острівців серед ацинарної тканини, а не ізольовано від неї, що сприяє забезпеченню взаємодії між екзо- і ендокринними клітинами ПЗ [242]. На думку І. В. Мамаєва та співавт. [44], патофізіологічний зв'язок ЦД-2 й ХП полягає в тісному функціональному поєднанні ендо- та екзокринної паренхіми ПЗ, зменшенні глікемії при замісній ферментній терапії мікрокапсульованим панкреатином, кореляції секреції інсуліну з концентрацією панкреатичних ферментів у крові, посиленні ангіопатією мікроциркуляторних порушень при ХП.

Отримано дані щодо наявності особливостей клінічних виявів ХП на тлі ЦД-2 залежно від фенотипу, коли зовнішньосекреторна недостатність ПЗ розвивалася значно частіше у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням [78]. Такі ланки патогенезу ЦД-2 як оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, зміни ліпідного та цитокінового спектру крові, коагуляція та фібриноліз тісно пов'язані із функціональним станом ПЗ [32, 136, 144].

Розвиток внутрішньосекреторної недостатності ПЗ може виявлятися як порушенням толерантності до глюкози, так і маніфестацією ЦД-2 [77]. Здебільшого інсулінова недостатність корелює з тривалістю захворювання: у хворих з ХП тривалістю понад 4 роки відзначається порушення толерантності до глюкози, водночас у 40 % хворих розвивається ЦД-2 [166, 294], а через 10–12 років кількість хворих збільшується до 90 % [15, 33, 49]. Транзиторна гіперглікемія розвивається через набряк ПЗ та інгібувальний вплив трипсину на продукцію інсуліну [12]. При гіперінсулінемії, яка є наслідком ІР, у крові упродовж деякого часу підтримується нормальний

вміст глюкози за умови здатності клітин острівцевого апарату адекватно реагувати на гіперглікемію [80, 202]. Проте поступальний фіброз ПЗ і запальні та дегенеративні зміни при ХП спричинюють виникнення секреторної недостатності, зменшуючи кількість β-клітин острівків Лангерганса та зниження секреції інсуліну з подальшим розвитком порушення толерантності до глюкози і ЦД-2 [35]. ХП є результатом довготривалого хронічного запалення та фіброзу ПЗ, який розвивається через накопичення колагену та інші протеїни позаклітинного матриксу [95, 184]. Ідентифікація важливих регуляторів фіброзу ПЗ [129] значно сприяла розумінню клітинної та молекулярної основи його патогенезу [154]. Останнім часом з'явилися відомості щодо участі у цьому процесі панкреатичних зірчастих клітин (PaSCs) [87, 272, 273], що складають 4% усіх клітин ПЗ здорової людини, забезпечуючи структуру базальної мембрани та підшлункового епітелію. Проте при розвитку ХП PaSC трансформуються в активований або «міофібробластний» стан [213] з продукцією колагену та інших білків позаклітинного матриксу, що призводить до фіброзу [98, 163]. Чинниками, які сприяють активації PaSCs та продукуванню ними колагену та фібронектину, є прозапальні цитокіни IL-1b, IL-6, фактор некрозу пухлин-α (TNF-α) [88, 201]. ПЗ є органом, що зазнає структурних і функціональних змін унаслідок атеросклеротичних пошкоджень. Через судинні ураження атеросклеротичного походження в острівцях ПЗ зменшується потік крові та спостерігається гіпоксія з послідовним функціональним зниженням β-клітин. Острівці зазнають структурних змін, що супроводжується появою гіаліноза та втратою β-клітин. За повідомленням D. Rosso із співавторами [234], у 87,5 % хворих на ЦД спостерігалося потовщення та стеноз артеріол ПЗ, а у 50 % - ураження острівків Лангерганса.

Дослідники звернули увагу на більш часті ураження серцево-судинної системи у пацієнтів з ХП та припустили можливість сприяння ХП розвитку таких уражень [151]. Деякі автори пов'язують серцево-судинні події з екзокринною недостатністю ПЗ [120, 233].

За даними літератури [123], в патогенезі ЦД-2 велике значення має тотальне ураження ПЗ з паралельною патологією печінки та жовчовивідних шляхів [117, 140, 145]. Оскільки острівці ПЗ мають провідне значення в метаболізмі глюкози, вчені намагаються з'ясувати, чи є панкреатичний стеатоз чинником ризику ЦД-2. Дослідження *in vitro* на тваринах показали, що розвитку панкреатичного стенозу може сприяти β-клітинна ліпотоксичність і ліпоапоптоз з подальшою втратою функції [268, 290]. Проте відомості щодо клінічних досліджень досить суперечливі. Tushuizen M. із співавторами [261], використовуючи дані МРТ і тести на толерантність до глюкози, виявили, що панкреатичний жир негативно корелює з параметрами функції β-клітин в осіб без діабету. M. Heni із співавторами [160] виявили такі ж зв'язки у пацієнтів з порушеним метаболізмом глюкози. Є дослідження, що проведені з використанням гіперглікемічного тесту, які не виявили ніякого зв'язку між кількістю жиру ПЗ і функцією β-клітин у пацієнтів з порушенням метаболізму глюкози [111, 141].

Дані повномасштабних досліджень ЦД-2 є неоднозначними. Так, Tushuizen M. із співавторами [261] не виявили жодного зв'язку між панкреатичним жиром і дисфункцією β-клітин у пацієнтів з ЦД-2. Це може вказувати на те, що після виникнення ЦД-2 інші чинники спричинюють подальше порушення β-клітин. Проте вчені виявили у пацієнтів з ЦД-2 більш високий вміст жиру в ПЗ, проти пацієнтів без ЦД-2, що підтвердили Lingvay I. із співавторами [186].

Saisho Y. із співавторами [237], порівнюючи дані комп'ютерної томографії пацієнтів без ЦД-2 і з ЦД-2, спостерігали, що рівень жиру в ПЗ не був значно збільшений у групі з ЦД-2. Нещодавнє порівняльне дослідження [107] показало значно більш високий середній вміст жиру в ПЗ пацієнтів з недавно діагностованим ЦД-2 проти здорових осіб контрольної групи.

Попри те, що інтерес до цієї проблеми збільшується, в доступній літературі було знайдено лише одне п'ятирічне ретроспективне когортне дослідження панкреатичного стеатозу при ЦД-2, проведене Yamazaki H. із

співавторами [278], де панкреатичний стеатоз на вихідному рівні був пов'язаний зі збільшенням захворюваності на ЦД-2 при однофакторному аналізі. Проте асоціація зникла після коригування на потенційні чинники: вік, стать, індекс маси тіла. Це свідчить, що стеатоз ПЗ, ймовірно, не є незалежним чинником ризику для ЦД-2.

Catanzaro R. із співавторами [104] у підсумку висунули декілька гіпотез дисфункції β-клітин при панкреатичному стеатозі - це підвищена кількість тригліцеридів у β-клітинах ПЗ; негативна паракринна дія адипоцитів на β-клітини й ЦД-2, що є наслідком ожиріння. Згідно з наявними даними, провідні фахівці підтримують останню теорію, але проблема вимагає проведення подальших досліджень [217].

Тож, питання коморбідності ХП та ЦД-2 залишаються ще недостатньо розробленими, що визначає актуальність проблеми.

1.3. Функція прозапальних цитокінів в індукції ІР при ЦД-2.

Відомо, що нездатність клітин організму реагувати на фізіологічні рівні інсуліну позиціонується як резистентність до інсуліну і є станом, що передує розвитку ЦД-2 [238]. Резистентність до інсуліну лежить в основі патогенезу метаболічного синдрому, ЦД, ожиріння й атеросклерозу. Провідною ланкою патогенезу ІР є запальні реакції [264, 291].

Підшлункова залоза хворих на ЦД-2 не може продукувати достатню кількість інсуліну для контролю рівня глюкози в крові, або організм хворого не може адекватно використовувати інсулін [137]. Крім того, інсулін опосередковано впливає на накопичення підшкірного та вісцерального жиру. Недавні дослідження виявили, що жирова тканина є не тільки основним місцем для накопичення і/або постачання енергії організму, але й активним ендокринним органом, що продукує цілу низку активних молекул - адипокінів, які впливають на перетравлення їжі, метаболічні процеси, чутливість до інсуліну, формування оксидативного стресу [132, 133]. Збільшення синтезуючої функції жирової клітини може призвести до

запальної реакції, тому рівень деяких запальних хімічних речовин часто вище в осіб ЦД-2 проти осіб без діабету [138]. Запальні реакції сприяють подальшому розвитку ІР [211], а деякі вчені вважають, що ЦД-2 дійсно є запальним захворюванням [94, 112, 219].

Donath M.і Shoelson S.описали механізм розвитку запалення при ЦД-2. При надмірному нераціональному харчуванні у крові людини підвищується рівень глюкози та вільних жирних кислот, що спричинює метаболічний стрес у панкреатичних острівцях Лангерганса та чутливих до інсуліну тканинах, зокрема адипоцитах, особливо при ожирінні [125].

Метаболічний стрес, індукований в жировій тканині, активує вивільнення різних прозапальних цитокінів. Внаслідок дії останніх стимулюється продукція імунних клітин, зокрема тучних клітин та макрофагів, які сприяють вираженому тканиноспецифічному запаленню.

Розвиток резистентності до інсуліну та патогенез ЦД-2 безпосередньо пов'язані між собою. Поміж різних причинних чинників, які мають вирішальне значення в патогенезі ЦД-2 і розвитку ІР, найважливішими є прозапальні та/або окислювальні медіатори стресу [231].

Найзначнішими прозапальними медіаторами, які спричинюють запалення є інтерлейкін-1 бета (IL-1β), інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлин-альфа (TNF-α), численні хемокіни й адипоцитокіни [219, 293].

У процесі експериментальних [241] і клінічних досліджень [280, 288] встановлено, що рівні зазначених прозапальних цитокінів (або медіаторів) стають аномально високими у тварин з ІР і ЦД-2 проти групи контролю [76].

Хронічний вплив прозапальних медіаторів стимулює активацію сигнальних білків цитокінів, які в кінцевому підсумку блокують активацію сигнальних рецепторів інсуліну в β-клітинах острівців підшлункової залози [240, 253, 267].

Клінічними дослідженнями підтверджено значення медіаторів запалення в патогенезі розвитку ІР і ЦД-2 [275, 276]. Ключова функція прозапальних цитокінів в індукції резистентності до інсуліну і ЦД-2 полягає

у залученні окисного стресу й активації різних транскрипційно-опосередкованих молекулярних і/або метаболічних шляхів [112, 278].

Глюколіпотоксичність сприяє утворенню активних форм кисню та окисного стресу, які відповідають за генерацію різних прозапальних медіаторів [45].

Надродина рецепторів TNF містить понад 20 структурно споріднених трансмембранних білків і 29 рецепторів, функції яких в організмі різноманітні, але всі вони виявляють прозапальну активність, частково завдяки активації та залученню транскрипційного фактора, тобто ядерного фактора каппа B (NF-κB) [188, 190, 191, 215, 218].

Доведено, що TNF-α регулює багато запальних й аутоімунних процесів. Це мультипотентний цитокін, який бере участь в апоптозі та диференціюванні клітин. TNF-α активує транскрипційні шляхи, які спричинюють окислювальний стрес, і потім цей стрес і запалення, взаємодіючи один з одним, сприяють дегенерації клітин [28, 90, 187]. Також відомо, що TNF-α активує запальні клітини й ініціює запальні каскади усередині стінок артерій [197].

На теперішній час доведено, що TNF-α поміж усіх протизапальних біомаркерів залучений до патогенеза ІР та ЦД-2. TNF-α відіграє критичну роль у розвитку ІР: знижує рівень білків GLUT4 - переносників глюкози, регульованих інсуліном, які здебільшого знаходяться в адипоцитах, скелетних і серцевого м'язу [244, 246].

Серинове фосфорилювання субстрату інсулінового рецептора-1 (IRS-1), індуковане активацією TNF-α, також діє як інгібітор рецептора інсуліну та знижує передачу сигналу активації фосфатидилінозитол-3-кінази [208, 260].

У фаховій літературі є роботи, в яких зазначено, що TNF-α знижує рівень окислення жирних кислот і підвищує рівень вільних жирних кислот у плазмі також й TNF-α змінює ліпідний обмін у жировій тканині - тканині-мішені для інсуліну, дефіцит гормональної відповіді якого може призвести до розвитку ІР [26, 76].

Таким чином, на підставі літературних даних розроблено графічну модель механізму розвитку запалення при ЦД-2 (рис. 1.1).

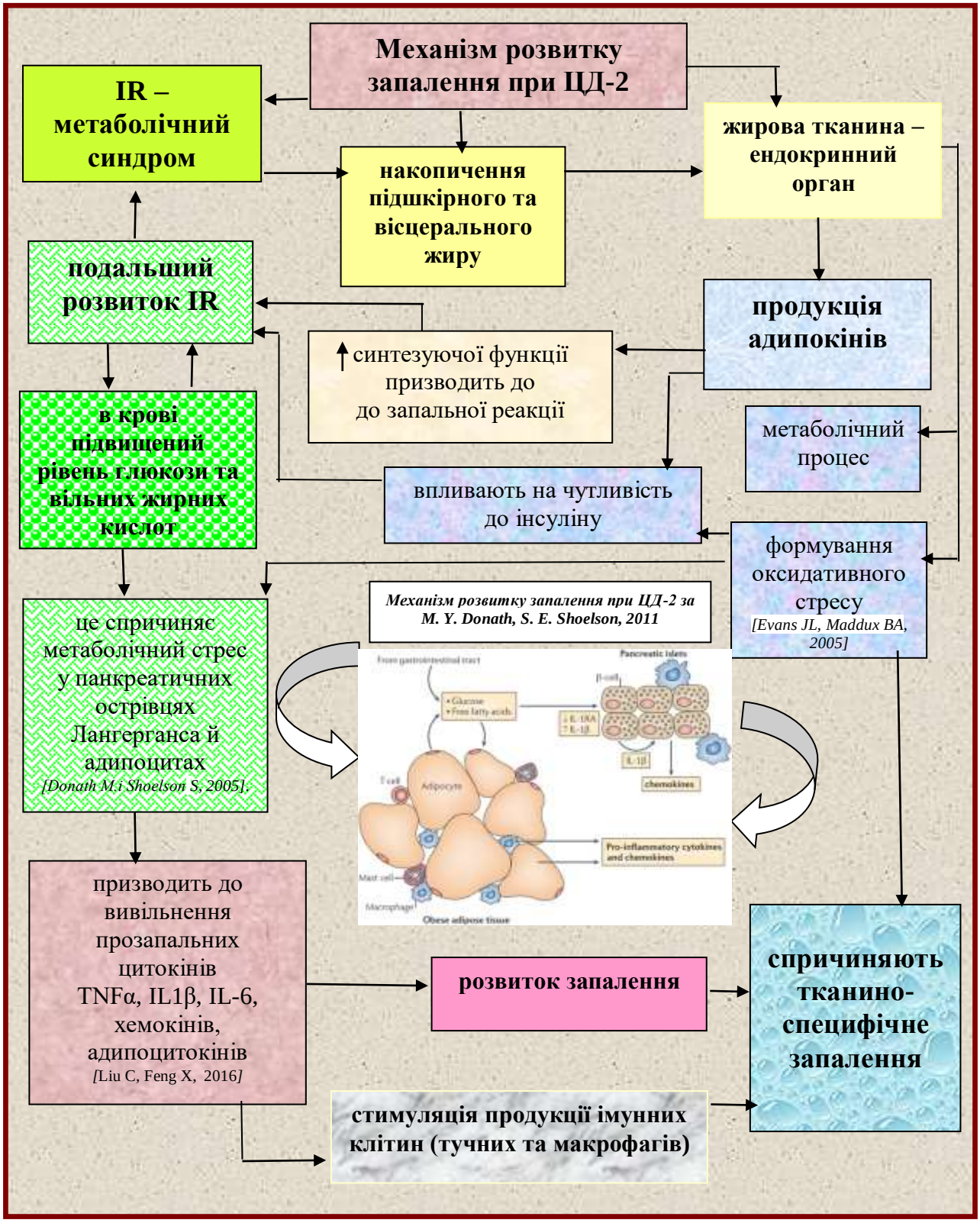

Рисунок 1.1 Графічна модель розвитку запалення при ЦД-2

На графічній моделі (рис. 1.2) визначені основні механізми впливу TNF-α, який часто спостерігається в жировій тканині, а рівні його мРНК тісно пов'язані з переважанням гіперінсулінемії й ожиріння.

В ізольованих адипоцитах TNF-α пригнічує дію генів, які відповідають за регулювання рівня поглинання жирних кислот у тканинах. У доступній літературі є підтвердження того, що IP і TNF-α, як компоненти запального процесу, пов'язують ожиріння з ЦД [187].

TNF-α також відповідає за інгібування ліпопротеїнліпази та запускає розщеплення ліпідних молекул (ліполіз) у жирових клітинах. Внаслідок ліполізу підвищується рівень неетерифікованих жирних кислот, що призводить до розвитку резистентності до інсуліну. Для багатьох метаболічних порушень, причиною яких є ожиріння, характерно хронічне запалення [154].

Запалення відіграє вирішальну роль при ожирінні. Автори досліджень звернули увагу, що рівень TNF-α був підвищений на 51% у пацієнтів з ожирінням, IP і ЦД-2; на 23% - в осіб з ЦД-2. Отже, рівень експресії TNF-α вище у пацієнтів з діабетом і ожирінням, ніж в осіб лише з цукровим діабетом [161]. В осіб з ожирінням підвищений рівень TNF-α тісно пов'язаний з гіперінсулінемією, яка є показником IP у периферійних тканинах [162].

Останнім часом увага дослідників прикута до вивчення адипоцитів [148, 165], які секретують адипокіни, чутливі до інсуліну і впливають на розвиток IP.

На початку 2000-их з вісцеральної жирової тканини було отримано васпін - адипоцитокін з інсулін-сенсибілізуючою та протизапальною дією [161]. Зустрічаються повідомлення, що васпін поліпшує толерантність до глюкози, але не покращити чутливість до інсуліну [109]. Проте інші автори підтвердили, що васпін може значно поліпшити толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну [91, 131], коли TNF-α погіршує чутливість до інсуліну в жирових тканинах [105].

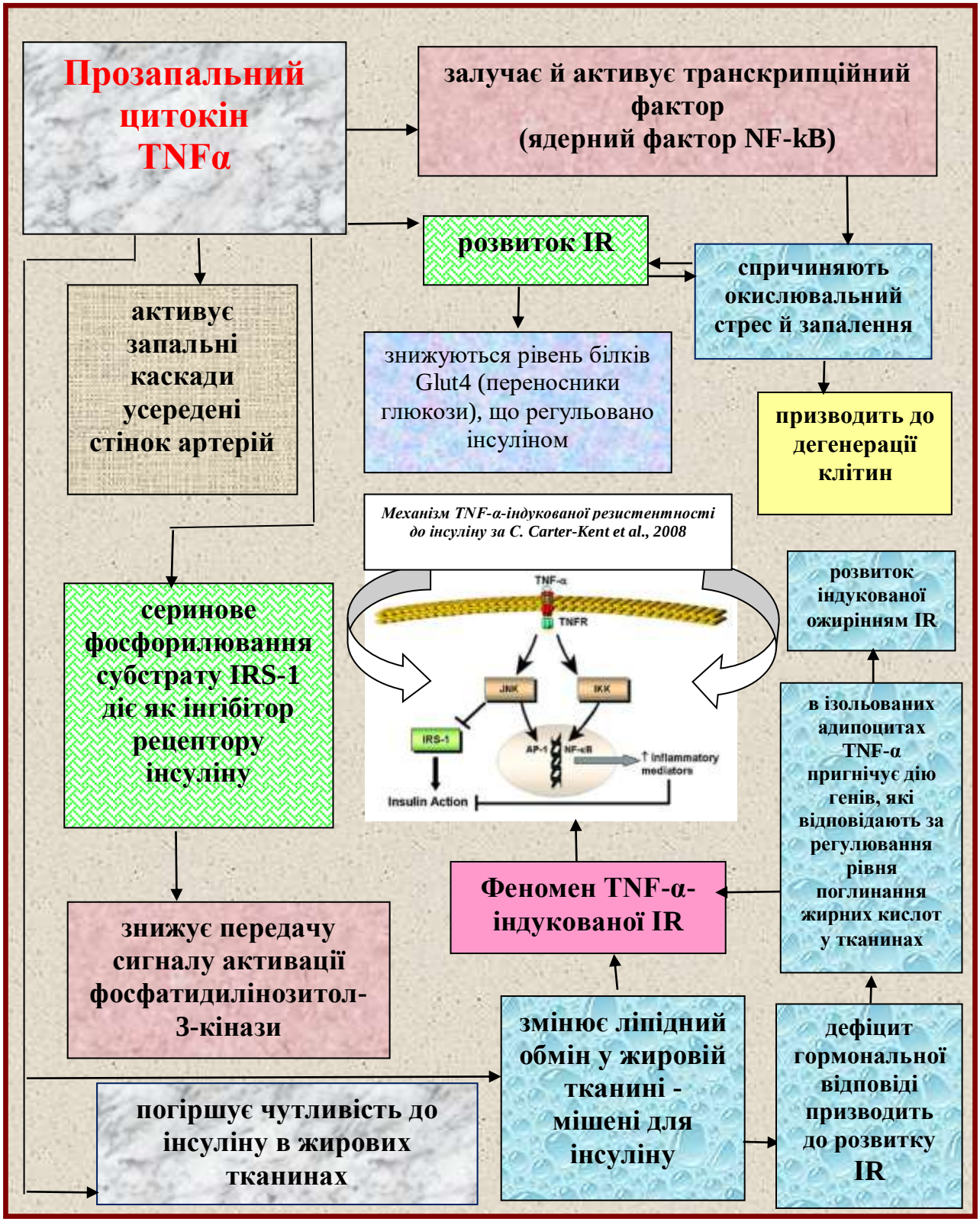

Рисунок 1.2 Графічна модель патогенетичної ролі прозапального цитокіну TNF-α у розвитку ЦД-2

Нині вивчається питання щодо впливу васпіну на розвиток і перебіг ЦД-2. Так, у процесі дослідження на щурах Wistar, яким експериментально індукували ЦД-2, було виявлено в діабетичній групі більш низькі значення васпіну проти недіабетичної [102]. Yang W. [281, 282] і співавтори вважають, що зв'язок між метаболізмом васпіну та глюкози можна розглядати як сполучну ланку між ожирінням і розвитком ЦД-2. Дослідники звернули увагу, що чутливість до інсуліну в щурів з діабетом може бути поліпшена за допомогою васпіну, який сприяє нормалізації рівня глюкози в крові [235]. Деякі вчені припустили, що васпін покращує толерантність до глюкози виключно завдяки своїй активності, що інгібує серинову протеазу [236, 259].

Водночас васпін має протизапальну дію [256]. У клітинах гладких м'язів судин васпін пригнічує активацію NF-κB/protein kinase C активними формами кисню й експресію молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), індукованої TNF-α [215]. Васпін також інгібує активацію NF-κB та експресію молекул адгезії [175], індукованих TNF-α, для захисту ендотеліальних клітин судин [207, 229].

У процесі подальших експериментальних досліджень Liu S. із співавторами [189] виявили вплив васпіну на шлях передачі сигналів інсуліну та шляхи запалення. Результати показали, що введення васпіну щурам з індукованим ожирінням значно знижувало концентрацію глюкози в крові натще та концентрацію інсуліну натще, істотно не впливаючи на масу тіла, рівень тригліцеридів і загального холестерину.

Дослідження на людях виявили більш високу концентрацію васпіну в пацієнтів з ЦД-2 проти пацієнтів без діабету [146, 168]. Дані метааналізу свідчать про значно вищі рівні сироваткового васпіну в пацієнтів з ожирінням [137]. Внаслідок дворічного когортного дослідження виявлено, що низька концентрація васпіну в сироватці крові є чинником ризику прогресування ЦД-2 [170]. Відповідно до дослідження концентрацій васпіну в сироватці крові при вперше діагностованому цукровому діабеті з ожирінням і без нього, виявлено вищі концентрації васпіну при діабетичному

ожирінні. Автори припустили, що на початкових етапах ЦД-2 васпін має значення компенсаторного механізму у відповідь на зниження чутливості до інсуліну [295], а лікування ЦД-2 або тривалий перебіг захворювання можуть сприяти зменшенню концентрації васпіну [118].

Von Loeffelholz C. із співавторами не виявили в когорті осіб з нормальною толерантністю до глюкози та індексом маси тіла в широких межах ніякого зв'язку між рівнем васпіну та чутливістю до інсуліну [271]. Tonjes A. із співавторами повідомили про відсутність вірогідної різниці рівня васпіну в осіб з ізольованим порушенням глікемії натщесерце, ізольованою толерантністю до глюкози, нормальною толерантністю до глюкози або ЦД-2, навіть зважаючи на вік та індекс маси тіла [259]. Отже, деякі вчені спростовують припущення щодо впливу васпіну на чутливість до інсуліну.

У підсумку слід зазначити, що експериментальні дослідження [139] показали патогенетичне значення адипоцитів у тканиноспецифічному запаленні, яке може призвести до розвитку резистентності до інсуліну та ЦД-2 типу. Важлива роль у цьому процесі відведена TNF-α. Дослідження останніх років продемонстрували антиінсулінорезістентну та протизапальну активність васпіну. Різнонаправлена дія цих адипокінів, внаслідок запального процесу, що відбувається в жировій тканині, змушує більш детально ознайомитися зі значення співвідношення TNF-α та васпіну в розвитку інсулінорезистентності, та як наслідок, зв’язаних з цим захворювань.

Аналіз літератури дає підставу оцінити можливу роль TNF-α та васпіну в якості біомаркерів ІР. Проте це питання вимагає подальшого вивчення, що надалі може стати основою для вироблення нових стратегій лікування цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому.

1.4 Значення васпіну в розвитку запалення й атеросклерозу

Абдомінальне ожиріння відзначає ризик розвитку локального запалення жирової тканини [48], системне низькоінтенсивне запалення організму, а також зміну рівня секреції васпіну [47]. Отримані фахівцями

дані дозволили позиціювати васпін, як сенситайзер до інсуліну з протизапальним ефектом [172, 229]. У судинних гладком'язових клітинах васпін пригнічує активацію NF-κB/протеїнкінази С реактивними формами кисню та пригнічує експресію молекули міжклітинної адгезії, яку індукує TNF-α [99]. Також васпін пригнічує активацію NF-κB і експресію молекул адгезії, індукованих TNF-α і IL-1β, для захисту судинних ендотеліальних клітин [191]. Оскільки васпін здатний пригнічувати запальні процеси, зменшуючи запальні адипокіни, цей ефект може бути використаний для підвищення резистентності до інсуліну [274].

Вважається, що адипоцитокіни, зокрема васпін, мають локальне та ендокринне значення в розвитку початкового та розширеного атеросклерозу у пацієнтів з ожирінням через впливи на ендотелій, судинні клітини гладких м'язів і макрофаги, порушуючи тим самим судинний гомеостаз [124, 183].

Клінічними дослідженнями встановлено пряму кореляцію рівня сироваткового васпіну, МС та коронарного атеросклерозу: Kobat M. із співавторами [178] установили нижчі рівні васпіну в пацієнтів з ІХС у порівнянні з контролем, і ця тенденція підтверджена групою досліджень з більш високим артеріальним тиском проти контрольної групи з нормальним кров'яним тиском. Отже, васпін може виступати як предиктор ІХС.

Кравчун П. П. [38] на підставі дослідження значення васпіну в розвитку та прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом та супутнім ЦД-2 припустив можливість використання васпіну як прогностичного маркера ризику виникнення серцевої недостатності. Також встановлено, що підвищення рівня васпіну асоціюється з систолічною дисфункцією лівого шлуночка у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом і ЦД-2.

Choi S. із співавторами [114] показали значну кореляцію між концентраціями плазмового васпіну і тяжкістю коронарного стенозу. Результати Karbek B. із співавторами [174] та Esaki E. із співавторами [129] підтвердили позитивний зв'язок між васпіном, високочутливим СРБ,

товщиною інтима-медіа сонної артерії та коронарним атеросклерозом. Aust G. із співавторами [92] дослідили пацієнтів зі стенозом сонної артерії та виявили знижений рівень васпіну в пацієнтів зі стенозом сонних артерій, які перенесли ішемічну судинну подію за останні 3 місяці проти осіб з безсимптомним стенозом. Нижчий рівень васпіну виявлено у пацієнтів з найостаннішими судинними подіями, тоді як циркуляційні рівні васпіну не корелювали з тяжкістю атеросклерозу. Cura H. із співавторами [116] підтвердили відсутність асоціації між рівнем васпіну та тяжкістю стенозу, але виявили підвищений рівень васпіну в пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

Суперечливі результати були зареєстровані дослідженням, яке демонструє, що рівень васпіну значно нижче у пацієнтів з ІХС проти групи порівняння, і корелюють з вагою пацієнта [171]. Kobat M. із співавторами [178] вивчивши вплив рівня васпіну на гомеостаз судин шляхом впливу на ендотеліальні клітини гладкої мускулатури та макрофаги, дійшли висновку щодо захисного характеру васпіну стосовно зазначених клітин. На думку авторів, за таких умов васпін має компенсаторну й атерогенну функцію та може бути незалежним маркером виявлення атеросклерозу.

Нещодавно Sato K. із співавторами [241] надали докази інгібування атерогенезу васпіном, шляхом придушення запалення судин, утворення клітин макрофагів, а також міграції та проліферації клітин гладкої мускулатури судин і збільшення в них кількості колагену. Вчені висунули припущення щодо значення васпіну в терапії атеросклерозу та сполучених з ним захворювань.

1.5 Значення запалення й адипокінів у розвитку ХП

Ожиріння, у світі останніх досліджень, розглядається як самостійний чинник розвитку ХП, основною ланкою патогенезу якого вважають хронічну генералізовану низькоінтенсивну запальну реакцію [13, 292]. Значна роль у

розвитку та прогресуванні запалення мають адипокіни [5, 16, 41]. Саме в адипокінах вісцерального жиру відбувається активація ліполізу, що впливає на продукцію вільних жирних кислот, які спричинюють стеатоз ПЗ [9, 17, 245]. Вважається, що гіперліпідемія, що формується при ожирінні, є чинником розвитку жирової інфільтрації ПЗ і стеатопанкреатиту [24, 52, 135]. Доведено, що тяжкі форми ХП часто супроводжуються ожирінням, причиною якого, на думку авторів, є дисбаланс діяльності імунної системи й адипоцитокінів [13, 20]. Хронічне запалення жирової тканини сприяє дисфункції β-клітин ПЗ, накопиченню в них ліпідів, зниженню секреції інсуліну. В жировій тканині ліпополісахариди активують toll-подібні рецептори, стимулюють продукцію прозапальних цитокінів, сприяючи виникненню ЦД-2, стеатопанкреатиту, ССЗ [8, 90, 194, 195].

Аналіз спеціальної літератури показав, що більшість авторів вважає васпін патогенетично пов'язаним з розподілом вісцерального жиру, ожирінням, метаболічними порушеннями, ЦД-2 типу та ССЗ. Пригнічення експресії гена васпіну пролонгує ІР. Вважається, що васпін можна розглядати, як новий зв'язок між ожирінням і порушеннями обміну речовин [247, 249]. Рівень васпіну вище в сироватці крові у пацієнтів з ожирінням, а також в осіб, які демонструють резистентність до інсуліну при ЦД-2 типу. Проте залишається нез'ясованим, чи має васпін причинне або захисне значення при зазначених патологіях [6, 9, 27, 91].

Виходячи з викладеного, можна припустити, що потенційно загальним механізмом патогенезу ХП, ожиріння [5], ЦД-2 типу є низькоінтенсивне системне запалення, яке визначає розвиток ІР, дисліпідемії, дисбалансу в регуляції адипоцитокінів. Подальші дослідження мають сприяти розумінню цих механізмів з метою профілактики патології підшлункової залози та супутніх ендокринних розладів [2, 7, 18].

Сучасні дослідження васпіну спрямовані на пошук протеаз, які васпін пригнічує, що може надалі сприяти розвитку антипротеазної терапії

інгібіторами, які сприяють підвищенню чутливості клітин до інсуліну при метаболічному синдромі та ЦД-2 типу.

Таким чином, гіперглікемія, дисліпідемія, оксидативний стрес та підвищення рівня прозапальних цитокінів не лише погіршують компенсацію ЦД-2 типу при ХП, а і підвищують ризик гострих серцево-судинних подій [265]. Тому розробка схем адекватної терапії для підвищення ефективності лікування хворих з поєднаною патологією ЦД-2 й ХП, що має ризик виникнення атеросклеротичного ураження судин, є наразі необхідною й досить актуальною.

1.6 Сучасні підходи до оптимізації терапії хворих з коморбідною патологією ЦД-2 й ХП

Важливо зазначити, що незважаючи на те, що дисфункція ендотелію починає розвиватися на початкових етапах атерогенезу, ще до потовщення КІМ ЗСА [19, 36], вона відіграє значну роль і на пізніх стадіях атеросклеротичного ураження, адже відзначається порушення ендотелій-залежної релаксації судини і підвищена адгезивність ендотеліальної вистилки [50] може призводити до дестабілізації АСБ з подальшим розривом її поверхні.

Yi X. і співавторами стверджують, що недостатня експресія генів синтетази α-ліпоєвої (АЛК) прискорює атерогенез у щурів з ЦД [283], а її дефіцит асоційований з активацією маркерів запалення серед яких є TNF-α [3, 29, 254]. АЛК синтезується в мітохондріях і є важливою ланкою системи антиоксидантного захисту адже має пряму і опосередковану антиоксиданту дію [16 239]. Завдяки наявності в своїй структурі двох тіолових груп, одним з ефектів впливу АЛК є інгібування активації ядерного чинника NF-κB [71, 73], який відіграє важливу роль у розвитку дисфункції ендотелію при ЦД. Ядерний транскрипційний фактор NF-κB, який є одним з головних факторів чутливих до оксидантного стресу і впливу модифікованих ХС ЛПНЩ. В ендотеліальних клітинах NF-κB контролює експресію TNF-α і

опосередковано викликає запалення, яке лежить в основі атеросклеротичного процесу та тромбогенної трансформації судинної стінки [30]. Є дані, що АЛК блокує активацію і надходження в ядро NF-κB фактора і експресію генів, які знаходяться під його контролем, незалежно від антиоксидантної функції. Тобто АЛК може послабити запалення та окислювальний стрес перериваючи вплив NF-κB шляха, що може призводити до антиатерогенного впливу, а призначення 600 мг на добу АЛК протягом 21 доби призводить до зниження підвищеного рівня NF-κB в крові у хворих на ЦД-2 [64, 130] та зниження експресії TNF-α [46]. Перевагою АЛК порівняно з іншими антиоксидантами є його гідро- та ліпофільні властивості, що сприяє значному поширенню речовини в організмі. АЛК має вплив на процеси метаболізму в організмі. Так, крім захисної дії на функціональний стан β-клітин ПЗ, що проявляється у зниженні процесу апоптозу клітин внаслідок зменшення оксидативного стресу пригнічення процесу глікування протеїнів і формування кінцевих продуктів глікозилювання, що є важливим патогенетичним фактором ушкодження судин у хворих на ЦД-2. АЛК має вплив на ліпідний спектр: так, Harding S. і співавтори відзначали зниження рівня ТГ, зменшення атерогенних частинок ХС ЛПНЩ у хворих без ЦД-2 [157].

Перелічені ефекти АЛК є доцільними в якості допоміжної терапії до схеми лікування хворих на ЦД-2 у поєднанні з ХП.

Отже, в результаті проведеного літературного аналізу було виявлено, що такі питання, як взаємозв’язки рівнів адипоцитокінів з показниками ліпідного, вуглеводного обміну, функціонального стану ПЗ й прогнозування виникнення кардіоваскулярного ризику при коморбідному стані ЦД-2 й ХП недостатньо вивчені, є суперечливими та дискутабельними. Необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів функціонування адипокінів, зокрема васпіну, в розвитку метаболічних порушень та дисфункції β-клітин підшлункової залози. Цей напрямок досліджень є перспективним та

актуальним, а розробка нових діагностичних і лікувальних тактик при поєднаному перебігу ЦД-2 й ХП має важливе практичне значення.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Значення васпіну у зовнішній та внутрішній секреторній діяльності підшлункової залози. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2021 №1: с96-103; [61].
2. Журавльова Л.В., Пильов Д.І. Значення співвідношення фактору некрозу пухлин - α та васпіну в розвитку інсулінорезистентності. Проблеми ендокринної патології. 2019; 3 (69): 113-121 [21].

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об’єкти і матеріал досліджень

2.1.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Основну групу досліджуваних складали пацієнти з ЦД-2, ХП та ЦД-2+ХП**,** що знаходилися на лікуванні у гастроентерологічному та ендокринологічному відділеннях КНП ХОР «ОКЛ», що є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету. Обстеження проводилося в день госпіталізаціїі перед початком лікування.

Критерії включення пацієнтів в терапевтичні групи:

- ✓ підпис інформованої згоди пацієнтом на участь у дослідженніі;
- ✓ наявність зазначеної патології.

Критерії виключення з дослідження:

- ✓ цукровий діабет 2-го типу у стані декомпенсації
- ✓ інші супутні гострі або хронічні запальні захворювання у стані загострення;
- ✓ наявність у пацієнтів психічних порушень, що можуть впливати на кооперацію між пацієнтом та дослідником;
- ✓ схильність до вживання алкоголю на даний момент або в анамнезі;
- ✓ наявність калькульозного холециститу;
- ✓ низька екскреторна функція нирок;
- ✓ виражена кардіальна декомпенсація;
- ✓ наявність онкологічної патології;
- ✓ прийом гіполіпідемічних препаратів (за останні 6 місяців), на тлі прийому яких було отримано еуліпідемію;
- ✓ відсутність письмової інформованої згоди від пацієнта.

У дослідженні прийняли участь 114 пацієнтів на ХП, ЦД-2 та поєднанні ХП та ЦД-2 (42 чоловіки, 72 жінки), середній вік яких становив (55,04±1,0) років. Хворі були розподілені на 3 групи: I група - 31 (27,2%) пацієнта з ізольованим ЦД-2, II група - 23 (20,2%) пацієнти з ізольованим ХП, III група - 60 (52,6%) пацієнтів з ЦД-2, що поєднаний з ХП. Контрольну групу складали 20 практично здорових осіб (10 чоловіків, 10 жінок) середній вік яких склав (51,1±0,53) років. Склад групи контролю був репрезентативний за віком та кількістю осіб чоловічої та жіночої статі.

Діагноз ЦД-2 встановлювали відповідно до класифікації порушень глікемії ВООЗ (перегляд 2006 р.). Верифікація діагнозу ЦД-2 проводилась згідно з наказом МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р., яка грунтувалась на визначенні коротко та довгострокових показників компенсації вуглеводного обміну (глікемічний профіль і глікозильований гемоглобін) та рівня імунореактивного інсуліну (IPI). Обчислювався показник інсулінорезистентності (IP) - індекс HOMA-IR, оцінювались показники ліпідного обміну, гормонів жирової тканини, проводився аналіз на мікроальбумінурію. Пацієнтам проводили клініко-інструментальний скринінг діабетичних ускладнень: нейропатії і мікро- та макроангіопатії.

Встановлення та верифікація діагнозу ХП проводилась у пацієнтів з ЦД-2 та у пацієнтів без ЦД-2 за єдиним дизайном на підставі стандартів обстеження хворих на ХП згідно з оновленим наказом МОЗ України №638 від 10.09.2014 р., а також на підставі скарг, анамнезу хвороби, результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. В основі класифікації хворих на ХП використовувалась Міжнародна класифікація хвороб та причин смерті 10-го перегляду (К 86.1 Хронічний панкреатит). Дизайн обстежень передбачав клініко-лабораторні, біохімічні дослідження крові (α-амілази сироватці крові, СРБ), імуноферментне дослідження калу, УЗД ПЗ. Усім пацієнтам проводилось УЗД стану комплекса інтима-медіа загальних сонних артерій.

Хворі на ЦД-2, що був поєднаний з ХП, згідно з наказом МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. та №638 від 10.09.2014р отримували базову терапію основних захворювань у поєднанні з препаратом α-ліпоєвої кислоти (600 мг/добу протягом 12 тижнів). Пацієнтам, що мали показання згідно з рекомендацій ESC 2013 призначалась гіполіпідемічна терапія (селективним та конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази) у індивідуально підібраному дозуванні на постійній основі з наступним контролем аланінової та аспартатамінової трансаміназ. Обстеження проводили до лікування та через 3 місяці після проведеного лікування.

Матеріал дослідження. Матеріалом для лабораторних досліджень була кров, отримана шляхом пункції ліктьової вени, взята вранці натщесерце. Кров забирали в вакуумні пробірки з ЕДТА, для отримання плазми крові для визначення концентрації СРБ, інсуліну, васпіну. Для визначення біохімічних показників і прозапального цитокіну TNF-α, в сироватці крові використовували кров з активатором згортання.

2.2 Методи дослідження

Для підтвердження діагнозу ЦД-2 та ХП у залучених пацієнтів проводили наступні методи дослідження: антропометричні, загально клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні. Лабораторні методи дослідження використовувались для оцінки вуглеводного і ліпідного обміну, рівня адипоцитокінів та функціонального стану ПЗ. Інструментальний метод використовувався для оцінки структурного стану ПЗ та товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії.

Антропометричні. Розраховувався показник індекс маси тіла (ІМТ) за Кетле як критерій наявності ожиріння за загальною формулою:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вага (кг)/зріст (м)}^2 \qquad (2.1)$$

ІМТ 18,5 – 24,9 кг/м^2 - нормальна маса тіла (НМТ), ІМТ ≥ 25,0 кг/м^2 - підвищена маса тіла (ПМТ), ІМТ ≥ 30,0 кг/м^2 - ожиріння.

Для оцінки типу ожиріння – абдомінального / центрального, були використані наступні індекси: ОТ/ОС – відношення окружності талії (ОТ), см / окружності стегон (ОС) см. Вимірювання ОТ проводилась на рівні пупка, ОС - у найширшому місці тазу (діапазон значення параметру - < 0,85 для жінок, < 1,0 для чоловіків); ОТ/окружність ніг (ОН) – відношення ОТ, см /ОН, см; ОН - вимірювалась у верхній третині стегна (діапазон значення індексу <1,5 для жінок та < 1,7 для чоловіків); ОТ/ окружність рук (ОР) – відношення ОТ/ОР, см; ОР вимірювалась на середній третині плеча (діапазон значень - <2,4); ОТ/зріст – відношення ОТ, см/зріст, см (діапазон значень - <0,5).

Загальноклінічні. Для верифікації діагнозу ХП за допомогою стандартних загальноприйнятих методик згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної медичної допомоги й медичної реабілітації "Хронічний панкреатит" (Наказ Міністерства охорони здоров`я від 10.09.2014 року № 638), оцінювався функціональний стан ПЗ за допомогою біохімічних, імуноферментних та інструментальних методів дослідження.

За допомогою консультації суміжніх спеціалістів (офтальмолога та невропатолога) діагностували у залучених пацієнтів діабетичну нейропатію (енцефалопатія, мієлопатія, сенсорно-моторна полінейропатії, мононейропатії, автономна) за характерною сукупністю скарг та клінічних даних, оцінкою рефлекторного статусу кінцівок, порушення температурної, тактильної, вібраційної та больової чутливості. Наявність діабетичної ангіопатії у вигляді ретинопатії визначали за допомогою офтальмоскопії та огляду очного дна при проведені якої діагностувались ознаки ретинопатії. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок визначалась за сукупністю скарг, клінічних даних при обстежені та результатами реовазографії нижніх кінцівок.

Лабораторні методи дослідження.

Визначення діагнозу «Цукровий діабет» проводилось на підставі оцінки параметрів *вуглеводного обміну*: глікемічного профілю, визначення вмісту глюкози крові натще (ГНТ) (глюкозооксидантним методом) та глікозильованого гемолобіну (HbA1c) (імунотурбідіметричним методом).

Ферментативне визначення глюкози в сироватці крові проводили фотометричним методом за допомогою набору реагентів (DiaSys, Німеччина); принцип методу: внаслідок ферментативного окислення глюкози в присутності глюкозооксидази з фенолу і 4-аміноатипірину за дії пероксиду водню при каталітичному впливі пероксидази утворюється забарвлений індикатор хінонімін, інтенсивність забарвлення реакційної суміші прямо пропорційна концентрації глюкози в пробі. Референсні значення глюкози в сироватці крові: 3,9-6,4 ммоль/л.

Глікозильований гемолобін (HbA1c) в крові оцінювали прямим фотометричним визначенням за допомогою набору реагентів «HbA1c% liguidirect» (HUMAN, Німеччина). Принцип методу: конкурентне зв'язування загального гемоглобіну і НвА1с зі специфічними латексними частинками пропорційно їх концентрації. При визначенні використовувалися мічені антитіла і антигени для прямого визначення процентного вмісту НвА1с в цільній крові. Моноклональні антитіла до HbA1c людини, перехресно мічені антитілами до IgG миші, специфічно взаємодіяли з НвА1с з розвитком аглютинації латексних частинок. Ступінь аглютинації залежала від кількості, пов'язаного НвА1с. Збільшення мутності суміші вимірювалося фотометрически. Референсні значення HbA1c в сироватці крові: менше 6%.

Концентрацію імунореактивного інсуліну (IPI) визначали імуноферментним методом із використанням тест-системи виробництва фірми «DRG» (Німеччина). У відповідні лунки спеціальних мікропланшетів додавали по 50 мкл кожного стандарту, контролю та зразка; потім у кожну лунку додавали 100 мкл ферментного реагенту. Інкубували 2 години при кімнатній температурі на орбітальному шейкері. Потім лунки

мікропланшетів ретельно промивали 3 рази буфером для промивок і в кожну лунку додавали по 100 мкл робочого розчину субстрату ТМВ, інкубували 15 хвилин при кімнатній температурі в темряві. Розвиток забарвлення зупиняли додаванням у кожну лунку по 50 мкл стоп-розчину та протягом 30 хвилин проби спектрофотометрують при довжині хвилі 450 нм. Для визначення концентрації інсуліну в досліджуваних зразках використовувалася калібрувальна крива, яку будували паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що додаються до набору. Концентрацію інсуліну в пробі виражали в мікро Міжнародних Одиницях у мл сироватки - мкМЕ/мл. HOMA-IR (Homeostasis model assessment), що є критерієм ІР, був обчислен за формулою: HOMA-IR=інсулін (мкОД/мл)×глюкоза (ммоль/л)/22,5. При потребі проводили пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ) з 75 грамами глюкози. При визначенні рівня компенсації ЦД-2 оцінювався вміст кетонових тіл у сечі за методом Ланге.

Дослідження ліпідного обміну. Оцінювання ліпідного обміну проводилось за вмістом загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) за допомогою ферментативного методу з використанням стандартних наборів. Коєфіцієнт атерогенності (КА) обчислювався за формулою:

$$КА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ \quad (2.2)$$

Параметри ліпідного обміну оцінювались згідно рекомендацій Європейського товариства гіпертонії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року.

Визначення холестерину в сироватці крові проводили ферментативним фотометричним методом за допомогою ферментативного методу. Принцип методу: утворення забарвленого індикатора хініноміна з фенолу і 4-аміноантипірину за дії пероксиду водню при каталітичному впливі

пероксидази. Інтенсивність забарвлення реакційної суміші прямо пропорційна концентрації холестерину в пробі. Референтні значення холестерину в сироватці крові: до 5,2 ммоль/л.

Визначення тригліцеридів в сироватці крові проводилося ферментативним фотометричним методом з гліцерин-3-фосфатоксідазой за допомогою ферментативного методу. Принцип методу: утворення забарвленого індикатора хініноміна з 4-хлорфенолу і 4-аміноантипірину за дії пероксиду водню при каталітичному впливі пероксидази. Інтенсивність забарвлення реакційної суміші прямо пропорційна концентрації тригліцеридів в пробі. Референтні значення тригліцеридів в сироватці крові: до 2,26 ммоль/л.

Визначення холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в сироватці крові проводилося за допомогою ферментативного методу. Принцип методу: використання антитіл проти людських ліпопротеїнів, для зв'язування ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і хіломікронів в комплексі антиген-антитіло. ХС ЛПВЩ селективно визначається ферментативним виміром холестерину. Референтні значення холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ): від 0,9 ммоль/л.

Визначення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) в сироватці крові проводилося гомогенним методом без осадження. Принцип методу: первинно, ліпопротеїни, що не належать до ХС ЛПНЩ, піддаються впливу ферментів. На другому етапі ХС ЛПНЩ звільняються і селективно визначаються за допомогою кольорової ферментативної реакції. Референтні значення холестерину ліпопротеїнів низької щільності у сироватці крові: до 3,3 ммоль/л.

Визначення адипоцитокінів васпін та TNF-α проводилося в сиворотці крові за допомогою систем RayBiotech (США) та ELISA (США) у ЦНДЛ ХНМУ.

Оцінку рівня *васпіну* в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом відповідно до доданої до набору інструкції на

імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). У кожну лунку спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 100 мкл антитіл анти-васпіну і інкубували протягом ночі при температурі 4°С. Потім рідину з лунок видаляли, лунки промивали 4 рази спеціальним буфером для промивок. Перед проведенням методики зразки сироватки розводили в 2 рази спеціальним розчинником, в якому містився біотинілірованний васпін. У відповідні лунки додавали по 100 мкл калібрувальних зразків і розведений досліджуваних проб і інкубували 2,5 години при кімнатній температурі на шейкері. Потім рідину з лунок видаляли, лунки знову промивали 4 рази спеціальним буфером для промивок. У кожну лунку вносили по 100 мкл приготованого розчину HRP-стрептавідину і інкубували 45 хв. на шейкері при кімнатній температурі. Лунки знову промивали 4 рази спеціальним буфером для промивок і вносили в кожну лунку по 100 мкл реагенту ТМВ-субстрату. Інкубували 30 хв. на шейкері в темряві при кімнатній температурі. Потім реакцію зупиняли додаванням в кожну лунку 50 мкл стоп-розчину, перемішували і через 5 хв. визначали оптичну щільність проб при довжині хвилі 450 нм. Кількість васпіну визначали згідно з калібрувальної кривої, яку будували паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що додаються до набору. Зміст васпіну в пробі відображали в пікограм в мілілітрі сироватки (пг/мл).

Визначення рівня TNF-α в сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом відповідно до доданої до набору інструкції на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). У кожну лунку спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 100 мкл буфера для розведення і по 100 мкл контролів, стандартів і зразків сироватки. Проби інкубували 2 години при to = 37°С. Потім лунки тричі промивали розчином для промивання і в кожну лунку додавали по 100 мкл розчину антитіл TNF-α. Інкубували 1 годину при to = 37° С, і потім лунки знову триразово промивають розчином для промивання. Після цього в кожну лунку додавали по 100 мкл кон'югату для TNF-α. Інкубували ще 30 хв. при to = 37°

С і всі лунки триразово промивали розчином для промивання. У кожну лунку додавали по 100 мкл субстратного розчину ТМБ і залишали на 30 хв. при кімнатній температурі в темряві. Реакцію зупиняли додаванням в кожну лунку 50 мкл стоп-розчину, перемішували і через 10 хв. визначали оптичну щільність проб при довжині хвилі 450 нм. Кількість TNF-α в пробі визначали згідно з калібрувальної кривої, яку будували паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що додаються до набору. Рівень TNF-α в пробі відображали в пікограм в мілілітрі сироватки (пг/мл).

Визначення концентрації С-реактивного білка. Концентрацію СРБ визначали методом імунотурбідиметрії. Принцип методу: визначення концентрації СРБ шляхом фотометричного вимірювання реакції антиген-антитіло між антитілами до людського СРБ, імобілізованими на полістиролових частинках, і присутньому в зразку СРБ. Референсні значення СРБ в сироватці крові: до 3 мг/л.

Оцінювався вміст α-амілази в сироватці крові за уніфікованою амілокластичною методикою. Оцінку зовнішньосекреторної функції ПЗ здійснювали, аналізуючи рівень фекальної панкреатичної еластази-1 (ФЕ-1) імуноферментним методом.

Інструментальні методи дослідження. Інструментальні методи дослідження ПЗ включали: ультразвукове дослідження (УЗД) ПЗ та спіральну комп`ютерну томографію (СКТ) органів черевної порожнини.

УЗД ПЗ у всіх тематичних хворих проводилося на апараті «Philips HDI Medical System» експертного класу вранці натщесерце. За 2 дні до УЗД пацієнт виключав зі свого раціону продукти, що можуть призводити до газоутворення в кишківнику (бобові, цільне молоко, капусту). При УЗД ПЗ пацієнти займали положення лежачи на спині, та під час дослідження затримували дихання у фазі глибокого вдиху. Дослідження ПЗ проводилось у декількох проекціях поздовжній, поперечній і косій. Далі проводилась оцінка розміру головки та тіла ПЗ, оцінювались структурні особливості залози: контур, ехогенність, наявність неоднорідності тканини залози,

наявність кальцифікатів, розмір (головного панкреатичного протоку) ГПП. Приділялась увага наявності болючості при проведені датчиком УЗД у місці проекції ПЗ.

При подальшому уточнені структурного стану ПЗ у 10 пацієнтів з II та III групи проводили СКТ дослідження на апараті «Siemens Somatom Emotion» з оцінкою основних вивчаємих параметрів: розмір ПЗ та ГПП, контур, ехоструктура та ехогенність ПЗ, наявності конкрементів у протоках.

У дослідженні всім пацієнтам було проведено УЗД для оцінки стану комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА). Для оцінки КІМ ЗСА методом ультразвукового сканування на апараті SIEMENS ACUSON S3000 пацієнту пропонувалось зайняти положення лежачі на спині з латеральною ротацією шиї. Проводилось дослідження проксимального та дистального сегментів ЗСА. Стандартне вимірювання товщини КІМ ЗСА виконувалось у В-режимі, у продольному зрізі артерії на 1-1,5 см проксимальніше біфуркації по задній (за відношенням до випромінюючої поверхні датчика) стінці артерії. Проводилось триразове вимірювання величини показника КІМ ЗСА , потім обчислювали середнє для правої й лівої КІМ ЗСА. Атеросклеротичною бляшкою (АСБ) вважалася фокальна структура, що виступає в просвіт судини на 0,5 мм або на 50% більше величини КІМ прилеглих ділянок артерії, або збільшення КІМ ЗСА більше 1,3 мм. За межі норм товщини КІМ було взяте значення запропоноване ESC у 2013 році в якості верхньої границі норми товщини КІМ - 0,9 мм. Коли величина КІМ не відображала суттєвої патології (наприклад, КІМ зправа 0,5 мм, а КІМ зліва – 1,0 мм, КІМ середнє 0,75 мм, при нормі менше за 0,9 мм), використовувалось максимальне значення з двох.

При наявності стенозу каротидного синусу для вимірювання його відсотку використовувався метод North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). Вимірювали діаметр просвіту внутрішньої сонної артерії (ВСА) в місці максимального звуження, далі - діаметр просвіту

ВСА в верхніх відділах, там, де контури просвіту ставали паралельними один одному.

Після чого отримані значення підставляли в формулу для розрахунку ступеня звуження:

$$\text{відсоток стенозу} = \frac{A-B}{A} \bullet 100 \qquad (2.3)$$

де А - просвіт ВСА вище рівня звуження; В - діаметр просвіту ВСА на рівні звуження. Звуження просвіту судини меньше 50% відносно його діаметра виявлялось як легкий стеноз. Помірний стеноз діагностувався при 50-69% звуження судини і виражений стеноз - 70-99% звуження. В роботі були використані терміни «гемодинамічно значущий» стеноз при стенозі більше 70% судини та «гемодинамічно незначущий» стеноз при стенозі меньше 69% судини.

Для характеристики АСБ використовувалась класифікація запропанованна G. Geroulakos із співавторами згідно протоколу “Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke” (ACSRS) 2005.

При ультразвуковому дослідженні АСБ оцінка її нестабільності грунтувалась на наступних ознаках [216]: 1. Гетерогенна структура – різниця більш ніж у 10% в структурі АСБ від решти обсягу АСБ. 2. Наявність гіпоехогенних включень. Наявність гіпоехогенних зон, або включень ≥ 50% обсягу АСБ. 3. Нерівна поверхня АСБ - наявність поглиблень на поверхні бляшки діаметром 0,4 мм або більше (шарувата структура АСБ). 4. Крововилив в бляшку.

Наявність та вираженість больовогу синдрому при хронічному панкреатиті оцінювали за допомогою напівкількісної шкали:

0 балів — біль відсутній;

1 бал — біль низької вираженості;

2 бали — біль середньої вираженості;

3 бали — біль високої вираженості;

Пацієнтам було запропановано оцінити вираженість больового синдрому згідно з наведеною шкалою.

Статистичний метод.

Для статистичної обробки даних використовувався пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows (№ ліцензійної програми StatSoft Inc. STA999K34156-W).

На першому етапі розрахунків були отримані дискриптивні (описові) статистики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі (медіана й середнє значення як міри положення; стандартне відхилення й квартілі як міри розсіювання; мінімальне й максимальне значення як показники розмаху вибірки). Розподіли всіх проаналізованих кількісних показників відрізнялися від нормального (критерій Колмогорова-Смирнова) тому в тексті подальшого викладу для їхньої характеристики переважно використовувалися медіана, верхній і нижній квартілі. Для опису якісної варіації традиційно використовували частоту зустрічальності ознаки. Для визначення розходжень між групами застосовувалися методи непараметричної статистики: для пов'язаних вибірок (динаміка показників) використовували критерій Вилкоксона; для незв'язаних вибірок - критерії Колмогорова-Смирнова та Манна-Уїтни; для дослідження залежності показника від групи - критерий Краскела-Уолліса та медіанний тест. Для оцінки міри залежності між змінними використовувалися коефіцієнт рангової кореляції Спірмена який вважали статистично значущим при $p<0,05$ [51]. Для створення прогностичної моделі використовували багатовимірний регресійний аналіз.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ З ОЦІНКОЮ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці [65, 79, 84] та лікуванні ХП та ЦД-2, багато питань ранньої діагностики та застосування комплексної терапії залишаються невирішеними, зокрема, однією з проблем останніх років є зниження ефективності терапії хворих на ХП з перебігом на фоні ЦД-2, що вимагає розробки рекомендацій щодо оптимізації застосування комплексного лікування таких хворих на підставі визначення ранніх діагностичних показників. Внаслідок складного патофізіологічного перебігу ХП та ЦД-2 типу виявляється актуальним визначення певних клініко-лабораторних особливостей, що мають характерний взаємозв'язок.

3.1 Клінічна характеристика тематичних хворих на цукровий діабет 2-го типу, хронічний панкреатит та при їх поєднанному перебігу

Клініко-лабораторному обстеженню підлягало 114 пацієнтів з ХП та ЦД-2, з них 27,2% (n=31) випадків хворих на ЦД-2, 20,2% (n=23) - хворих на ХП та 52,6% (n=60) випадків хворих з поєднаною патологією (рис. 3.1).

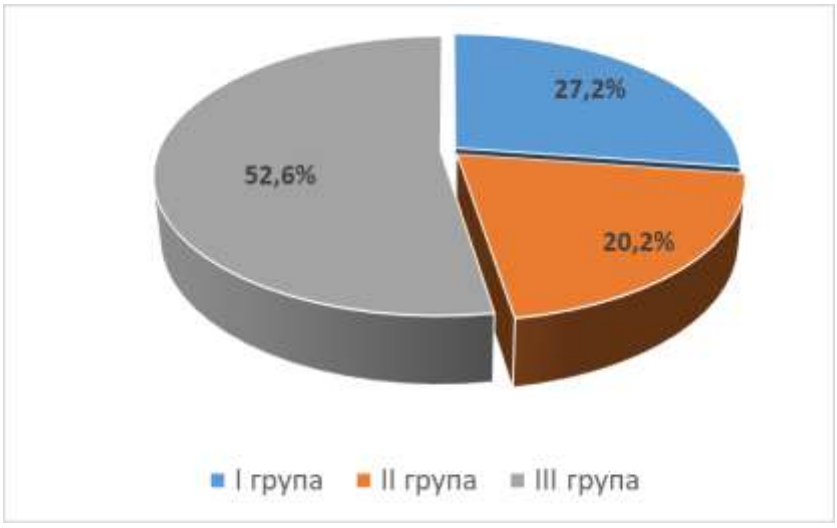

Рисунок 3.1 Розподіл хворих на групи

Серед усіх залучених пацієнтів в дослідження відсоток чоловіків складав 36,85% (n=42), а жінок - 63,15% (n=72). У групі хворих на ЦД-2 переважали чоловіки - 55% (n=17), на відміну від групи хворих з ХП та поєднанною патологією ЦД-2 та ХП, де переважали жінки - 87% (n=20) та 63% (n=38) відповідно (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Вікова та гендерна характеристика обстежених пацієнтів

Показники	Дослідні групи (n=114)			Контрольна група n=20
	I група ЦД-2 n=31	II група ХП n=23	III група ЦД-2 + ХП n=60	
Вік (M±m) (роки)	54,8 ±3,74	60,0 ±4,8	56,7 ±2,6	51,1±2,3
Жінки (абс/%)	14 / 45%	20 / 87%	38 / 63%	10 / 50%
Чоловіки (абс/%)	17 / 55%	3 / 13%	22 / 37%	10 / 50%
Всього (абс/%)	31 / 100%	23 / 100%	60 / 100%	20

Трофологічний статус оцінювали за антропометричними параметрами (табл.3.2). В І-ій групі середній показник ІМТ (рис.3.2) склав - 28,18 кг/м^2. Нормальна маса тіла (НМТ) діагностована у 12-ти пацієнтів (38,7%), підвищена маса тіла (ПМТ) у 14-ти пацієнтів (45,1%), ожиріння було діагностовано в 5-ох пацієнтів (16,1%). У ІІ-ій групі середнє значення ІМТ склало - 27,53 кг/м^2. НМТ діагностована у 7-ми пацієнтів (30,4%), ПМТ у 6-ох пацієнтів (26%), ожиріння І ступеня було діагностовано в 8-ох пацієнтів (34,7%), ІІ ступеня в 1-го пацієнта (4,3%), ІІІ ступеня в 1-го пацієнта (4,3%). У ІІІ-ій групі середнє значення ІМТ склало 30,66 кг/м^2. ПМТ діагностована у 7 хворих (11,6%), ПМТ у 17 хворих (28,3%), ожиріння І ступеня було діагностовано в 24 хворих (40%), ІІ ступеня – в 12 хворого (20%). У контрольній групі середнє значення ІМТ складало - 25,68 кг/м^2.

Таблиця 3.2

Основні антропометричні характеристики обстежених пацієнтів

Показники	I група ЦД-2 (n=31)	II група ХП (n=23)	III група ЦД-2 + ХП (n=60)	Контрольна група (n=20)
ІМТ, кг/м^2	28,18 [24-33]	27,5 [24-31]	30,6 [28-34]	25,68 [21-23]
ОТ/ОС	0,89 [0,84-0,98]	0,85 [0,81-0,94]	0,91 [0,86-0,96]	0,75 [0,72-0,86]
ОТ/ОН	1,74 [1,59-1,84]	1,67 [1,52-1,84]	1,88 [1,6-2,18]	1,43 [1,37-1,5]
ОТ/ОР	2,5 [2,21-2,82]	2,52 [2,32-2,78]	2,7 [2,51-2,29]	2,30 [2,17-2,39]
ОТ/зріст	0,49 [0,46-0,51]	0,49 [0,44-0,53]	0,53 [0,48-0,58]	0,40 [0,37-0,45]

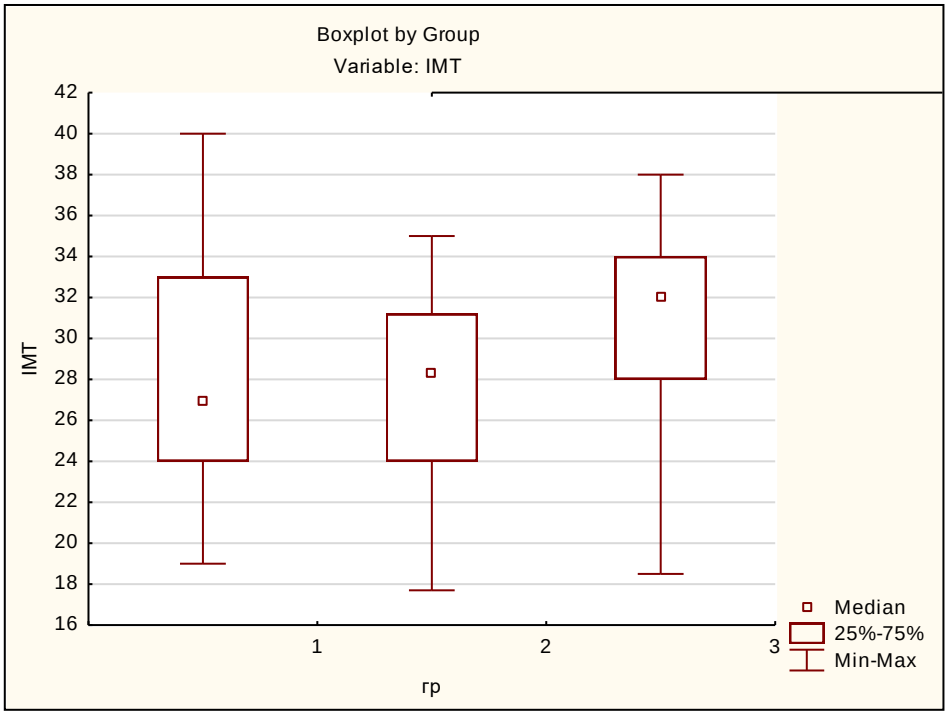

Рисунок 3.2 Боксова діаграма ІМТ у пацієнтів I, II та III груп

Тривалість захворювання на ЦД-2, що була в діапазоні від 1 до 32 років у обстежених пацієнтів зазначена у табл. 3.3. Найбільша кількість пацієнтів з тривалістю від 1-го до 5-ти років та понад 10 років була діагностована у III-й групі у 17,6% (n=16) пацієнтів та у 28,6% (n=26) пацієнтів. Кількість

пацієнтів, що мали тривалість захворювання на ЦД-2 від 6 до 10 років була однаковою з тривалістю понад 10 років у І-ій та ІІІ групі, що мала місце у 13,2% (n=12) пацієнтів.

Таблиця 3.3.

Розподіл обстежених хворих за тривалістю цукрового діабету 2 типу

Групи обстежених пацієнтів (n=91)	Тривалість захворювання, роки						
	1 – 5		6 – 10		> 10		Середня тривалість у групі
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
І група: ЦД-2 (n=31)	7	7,7	12	13,2	12	13,2	9,02 ±1,71
ІІІ група: ЦД-2+ ХП (n=60)	16	17,6	18	19,7	26	28,6	9,61±2,13
Усього	23	25,3	30	32,9	38	41,8	-

Тривалість захворювання на ХП у пацієнтів, що були залучені у дослідження, мала діапазон від 1 до 25 років (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Розподіл обстежених хворих за тривалістю хронічного панкреатиту

Групи обстежених хворих (n=83)	Тривалість захворювання, роки						Середня тривалість у групі
	1 – 5		6 – 10		Понад 10		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ІІ група: ХП (n=23)	8	9,6	8	9,6	7	8,4	8,22±1,43
ІІІ група: ЦД-2+ ХП (n=60)	33	39,9	20	24,1	7	8,4	5,58±1,32
Усього (n=83 - 100%)	41	49,5	28	33,7	14	16,8	-

Детальний розгляд тривалості захворювання пацієнтів на ХП показав, що стаж в діапазоні від 1-го до 5-и років частіше мали пацієнти ІІІ-ої групи –

39,9% (n=33), в порівнянні з ІІ-ою групою – 9,6% (n=8) пацієнтів. Стаж захворювання на ХП в діапазоні 6 - 10 років переважав у пацієнтів ІІІ-ої групи – 24,1% (n=20) пацієнтів, тривалість більше ніж 10 років однаково діагностувалась у 8,4% (n=7) пацієнтів, у ІІ-ій та ІІІ-ій групі.

При дослідженні активності ХП у пацієнтів з ізольованим ХП та ХП з поєднаним перебігом на ЦД-2, оцінювались скарги та симптоми, що характерезують перебіг патологічного процесу в ПЗ. Основні клінічні прояви хронічного панкреатиту у залучених хворих в дослідження приведені у таблиці 3.5.

Загальні симптоми, що характерезувалися загальною слабкістю, емоціональною лабільністю, головним болем, розцінювалось як ознаки астено-вегетативного синдрому. Астено-вегетативний синдром мав місце у пацієнтів в усіх досліджуємих групах: у 69,5% (n=16) пацієнтів ІІ-ої групи та у 51,6% (n=31) пацієнтів ІІІ-ої групи. Вищезазначені клінічні прояви ХП посилювались при поєднанні з ЦД-2 та мали вплив на компенсацію останнього, що проявлялось ознаками субкомпенсації.

Больовий синдром у досліджуємих групах мав зв’язок з прийомом їжі. Через 20-30 хвилин від завершення прийому їжі пацієнти у вивчаємих групах (ІІ група – n=17; ІІІ група – n=52) відмічали появу больового синдрому, тривалість якого сладала до 2,5 - 3,5 годин. При аналізі прояву та вираженості абдомінального больового синдрому у групах дослідженяя були виявлені певні відмінності (табл. 3.5). У пацієнтів ІІ-ої групи превалював абдомінальний біль високої виразності (n=10; 43,5%). У пацієнтів ІІІ-ої групи частіше мав місце абдомінальний біль низької виразності (n=28; 46,7%).

Наявність болю у зоні Дежардена зустрічалась з однаковою частотою в обох групах – 69,5% в ІІ-ій групі та в ІІІ-ій групі 65% пацієнтів відповідно. Болючість у зоні Губергріца-Скульского мала місце у 52,1% пацієнтів ІІ-ої групи, та у 46,6% пацієнтів ІІІ-ої групи, болючість у точці Мейо-Робсона діагностувалась у 43,5 % пацієнтів у ІІ-ій групі та у 56,6% ІІІ-ої групи.

Локалізація больового синдрому мала свої відмінності у вивчаємих групах. Так, пацієнти ІІ-ої групи частіше скаржилися на біль у лівому підреберґї.

Таблиця 3.5

Клінічні прояви хронічного панкреатиту в групах на ізольований хронічний панкреатит та при поєднанні цукрового діабету типу 2 та хронічного панкреатиту

№ п/п	Скарга	ІІ група ХП, n=23		ІІІ група ЦД-2+ХП, n=60	
		Абс.	%	Абс.	%
1	Біль в абдомінальній зоні				
	- високої вираженості	10	43,5	6	10
	- середньої вираженості	8	34,8	26	43,3
	- низької вираженості	5	21,7	28	46,7
2	Біль нападоподібного характеру	17	74,0	52	86,7
3	Біль постійного характеру	6	26,0	8	13,3
4	Біль у точці Дежардена	16	69,5	39	65,0
5	Біль у зоні Губергріца-Скульського	12	52,1	28	46,6
6	Біль у точці Мейо-Робсона	10	43,5	34	56,6
7	Біль у лівому підреберґї	17	74,0	12	20,0
8	Біль в епігастральній ділянці	4	17,4	2	3,3
9	Іррадіація болю за типом “лівого напівпоясу”	1	4,3	4	6,6
10	Іррадіація болю за типом “повного поясу”	6	26,0	3	5,0

Продовження таблиці 3.5

№ п/п	Скарга	II група ХП, n=23		III група ЦД-2+ХП, n=60	
		Абс.	%	Абс.	%
11	Покращення симптомів при прийомі				
	- анальгетиків	3	13	28	46,6
	- спазмолітиків	3	13	24	40
	- аплікації льоду до місця проекції ПЗ	8	34,7	10	16,6
	- прийом ферментних препаратів	5	21,7	5	8,3
	- антисекреторними препаратами	7	30,3	4	6,6
	- голодування	2	8,6	1	1,7

Характер больового синдрому у пацієнтів II-ої та III-ої групи мав схожі риси. У пацієнтів II-ої та III-ої групи мали місце усі типи больового синдрому, натомість превалював нападоподібний характер больового синдрому у 74% та 86,7% пацієнтів відповідно. Іррадіації болю у пацієнтів II-ої групи найчастіше мала прояв по типу “повного поясу” (26%), пацієнти III-ої групи - по типу “лівого напівпояса” (6,6%).

Виражене зменшення больового синдрому у пацієнтів II-ої групи частіше відмічалось завдяки прийому антисекреторних та спазмолітичних препаратів. Пацієнти III-ої групи відмічали зниження інтенсивності больового синдрому при прийомі спазмолітичних та анальгетичних засобів.

У ході дослідження було встановлено, що при наявності коморбідної патології клінічні прояви ХП мають певні відмінності. Загалом поєднання ЦД-2 типу та ХП призводило до зниження характеру больового синдрому та активності його прояву (різниця між групами була достовірна $p<0,05$).

У дослідженні було отримано достовірні відмінності у прояві диспепсичного синдрому у пацієнтів з ХП залежно від наявності ЦД-2 (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Диспептичний синдром та зовнішьосекреторна недостатнасть підшлункової залози у пацієнтів з хронічним панкреатитом та при поєднанні з цукровим діабетом типу 2

№ п/п	Скарга	II група ХП n=23		III група ЦД-2+ХП n=60		p
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Втрата маси тіла	2	8,7	4	6,6	p<0,05
2	Нудота	5	21,7	4	6,6	p<0,03
3	Відрижка	10	43,4	32	53,3	p<0,04
4	Метеоризм	5	21,7	22	36,6	p<0,04
5	Бурчання ШКТ	8	34,7	29	48,3	p<0,04
6	Блювання, що не приносить полегшення	9	39,1	9	15,0	p<0,04
7	Кашоподібний стул	7	30,4	27	45,0	p<0,03
8	“Великий панкреатичний стул”	1	4,3	2	3,3	p<0,05
9	Лієнтерея	1	4,3	5	8,3	p<0,05

Було встановлено, що у пацієнтів II-ої групи переважали ознаки шлункової диспепсії, що характеризувались відрижкою, нудотою та блюванням без полегшення. Натомість пацієнти у III-ій групі мали більш виражені прояви кишкової диспепсії, що характерезувалися: метеоризмом, бурчанням ШКТ та неоформленим кашоподібним випорожненням.

Характерні особливості прояву зовнішьосекреторної недостатності підшлункової залози, що характеризуються наявністю неоформленого кашоподібного випорожнення декілька разів на добу, “великого

панкреатичного стулу", втратою ваги, наявністю метеоризма та бурчання в животі мали місце в III-ій групі. У пацієнтів II-ої групи прояв зовнішьої секреторної недостатності підшлункової залози також мав місце, але її прояви були рідше, а ніж в III-ій групі. Усі основні відмінності прояву зовнішньосекреторної недостатності ПЗ представлені у таблиці 3.6.

При госпіталізації пацієнтів, що мали ЦД-2, оцінювався ступінь тяжкості та стадія компенсації. Так, за ступенем тяжкості: ЦД-2 середнього ступеня був у 77,5% (n=24) пацієнтів I-ої групи та у 60% (n=36) пацієнтів III-ої групи; тяжкий ЦД-2 був у 22,5% (n=7) пацієнтів I-ої групи та 40% (n=24) пацієнтів III-ої групи. Критерії субкомпенсації ЦД-2 мали місце у 90,3% (n=27) пацієнтів I-ої групи, та у 88,3 % (n=53) пацієнтів III-ої групи.

Ускладнення ЦД-2, які мали місце у залучених пацієнтів, зустрічались з наступною частотою: мікроангіопатії (ретінопатія та нефропатія) в I-ій групі – 45,1% осіб, III-ій групі – 48,3% осіб; полінейропатія була діагностована у 19,3% осіб в I-ій групі та у 18% осіб III-ої групи. Найпоширенішою побічною дію цукрознижувальної терапії була гіпоглікемія, що зустрічалась у пацієнтів I-ої групи 16,1% осіб та у 6,6% осіб III-ої групи.

Менеджмент цукрознижувальної терапії у пацієнтів з ЦД-2 грунтувався на підставі ступеня тяжкості ЦД-2 та стану компенсації вуглеводного обміну. Залучені у дослідження пацієнти використовували пероральні цукрознижувальні препарати класів бігуанідів, сульфонілсечовини або інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2-го типу в індивідуально підібраній дозі.

3.2 Оцінка функціонального стану підшлункової залози у хворих на ЦД-2 та ХП (при ізольованій патології та у поєднанні)

При оцінці загострення ХП отримано підвищення рівня α-амілази у всіх досліджуваних групах (рис.3.3).

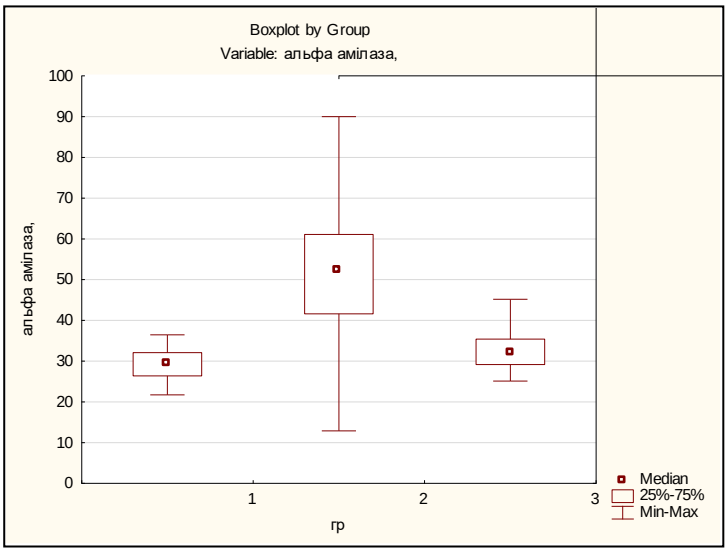

Рисунок 3.3 Боксова діаграма значень показника α-амілази у пацієнтів I, II та III груп (Од/л).

Статистично достовірне підвищення ($p<0,05$) порівнянно з групою контролю мало місце у пацієнтів в II-ій та III-ій групах (рис.3.4). Отриманий результат свідчив про активність запального процесу. Максимальна активність запального процессу відмічалось у пацієнтів з ізольованим ХП. У пацієнтів з коморбідною патологією в III-ій групі активність запального процесу, не була значно виражена. Тенденція до зросту рівня α-амілази була виявлена у пацієнтів I-ої групи, але цей зріст не був достовірний в порівнянні з групою контролю ($p>0,05$). Статистично значуща різниця вивченого показника була виявлена між пацієнтами II-ої та III-ої групи (рис.3.4).

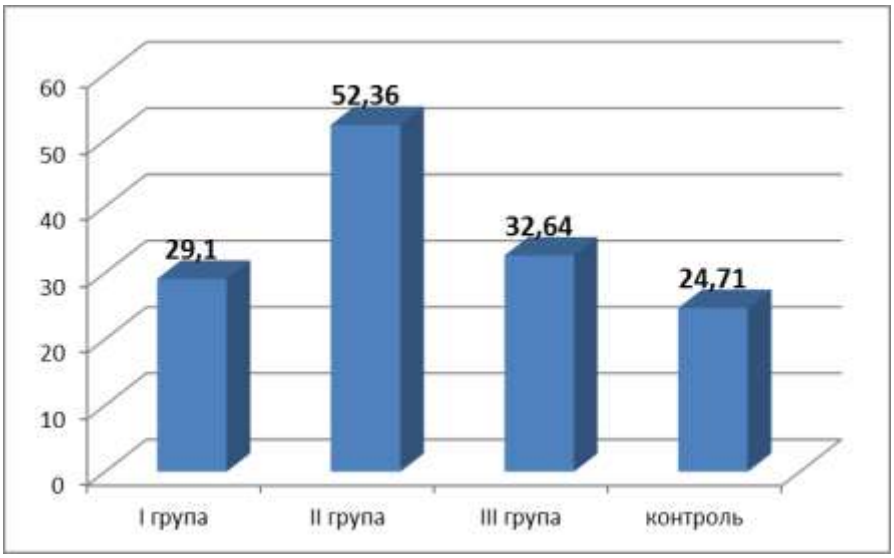

Рисунок 3.4 Рівень α-амілази (Од/л) у хворих на ЦД-2, ХП та поєднану патологію

Значення ФЕ-1 (рис.3.5) було вірогідно нижче в II-ій та III-ій групі порівняно з групою контролю, що свідчило про наявність зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ у хворих на ХП. Отримано максимальне зниження рівня ФЕ-1 у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД-2 та ХП в III-ій групі (рис.3.6). Статистично достовірно ($p<0,05$) отримано різницю у значенні рівня ФЕ-1 між I-ою та III-ою групами.

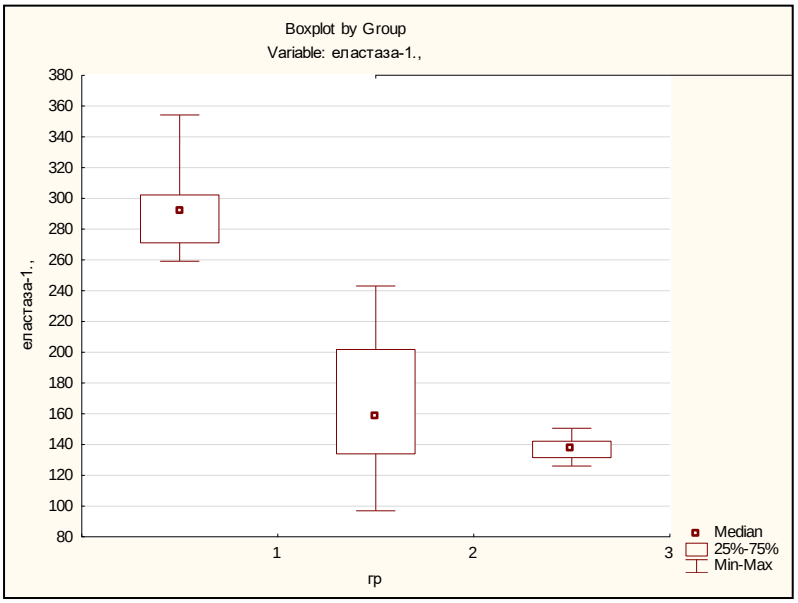

Рисунок 3.5 Боксова діаграма значень ФЕ-1 у пацієнтів I, II та III груп (мкг/г)

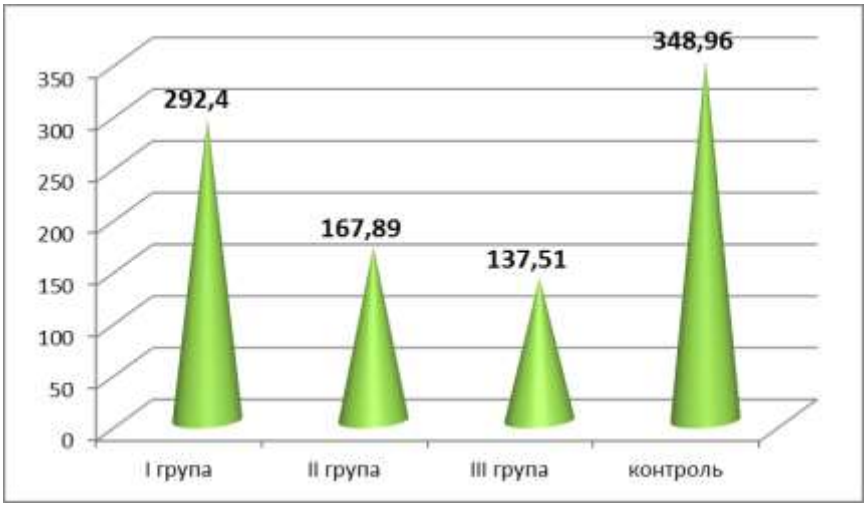

Рисунок 3.6 Рівень ФЕ-1 у хворих на ЦД-2, ХП та поєднану патологію (мкг/г)

Під час проведення УЗД ПЗ (рис.3.7) оцінювались розміри голівки (РГ) ПЗ, тіла (РТ) ПЗ та структура ПЗ. Розміри голівки ПЗ у пацієнтів з ізольованим ХП були статистично значуще збільшені ($p<0,05$)у порівнянні з групою контролю. У пацієнтів III-ої групи розміри голівки ПЗ були статистично значуще ($p<0,05$) зменшенні у порівнянні з контрольною групою.

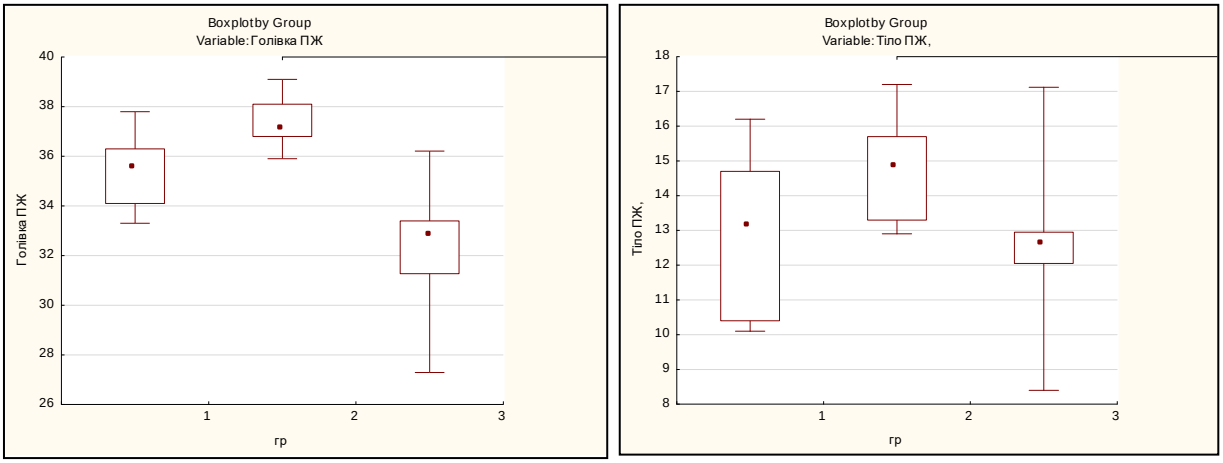

Рисунок 3.7. Коробчасті графіки значень РГ ПЗ та РТ ПЗ у пацієнтів I, II та III груп (мм).

Пацієнти I-ої групи не мали статистичної різниці розміру голівки ПЗ у порівнянні з контрольною групою. При поєднанні ЦД-2 та ХП у пацієнтів III-ої групи мало місце зменшення розмірів голівки ПЗ, що може бути розцінено як гіпотрофія або атрофія ПЗ. Розміри тіла ПЗ у пацієнтів II-ої групи були

статистично достовірно (p<0,05) збільшеними у порівнянні з групою контролю та з III-ою группою (рис.3.8).

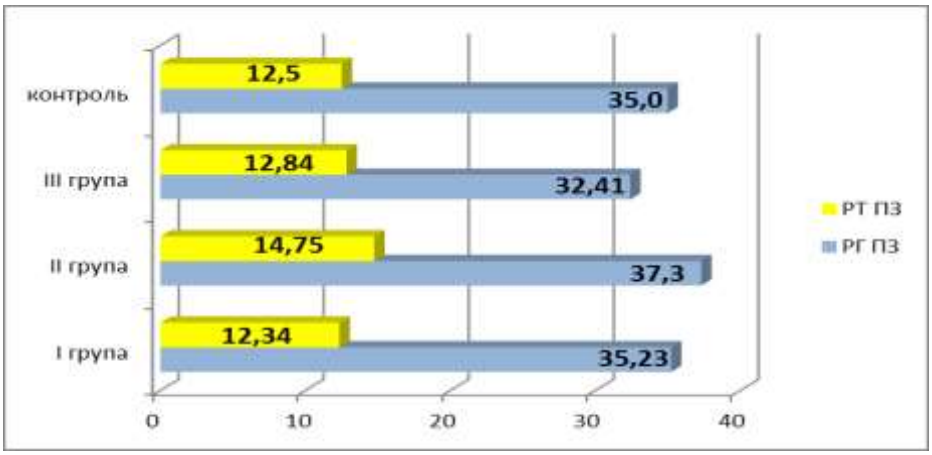

Рисунок 3.8 Розміри голівки (РГ) та тіла (РТ) підшлункової залози (мм) у хворих на ЦД-2, ХП та поєднану патологію за УЗД (мм)

Рівень СРБ статистично достовірно (p<0,05) перевищував референтні значення у пацієнтів II-ої та III-ої груп (рис. 3.9).

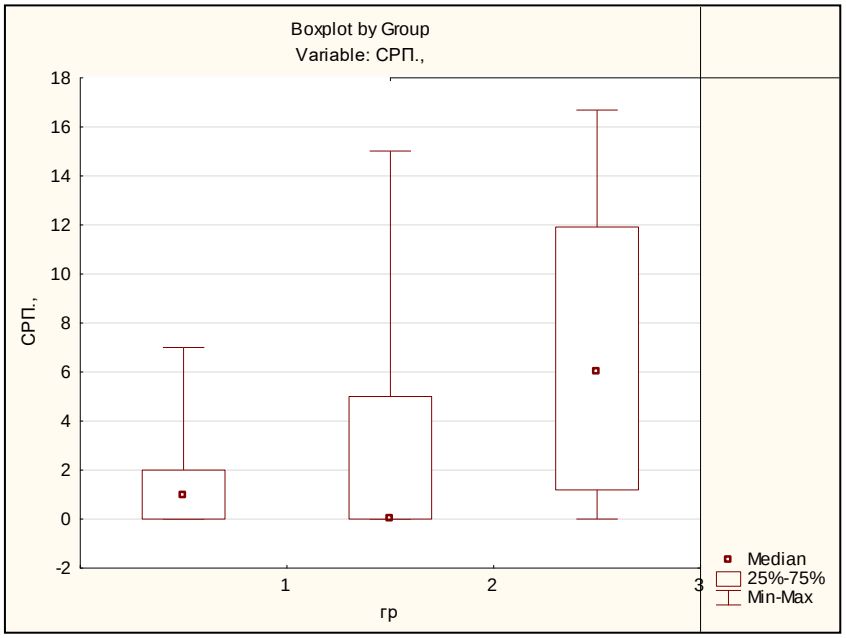

Рисунок 3.9 Коробчасті графіки значення СРБ у пацієнтів I, II та III груп (мг/л)

Цей результат підтверджує наявність запального процесу в паренхімі ПЗ при ХП. Активність мезенхімально-запального процесу була більше виражена у хворих з поєднаним перебігом ЦД-2 та ХП. Ізольований перебіг ЦД-2 мав меньш виражений прояв запального процессу, на відміну від ізольованого ХП (рис.3.10).

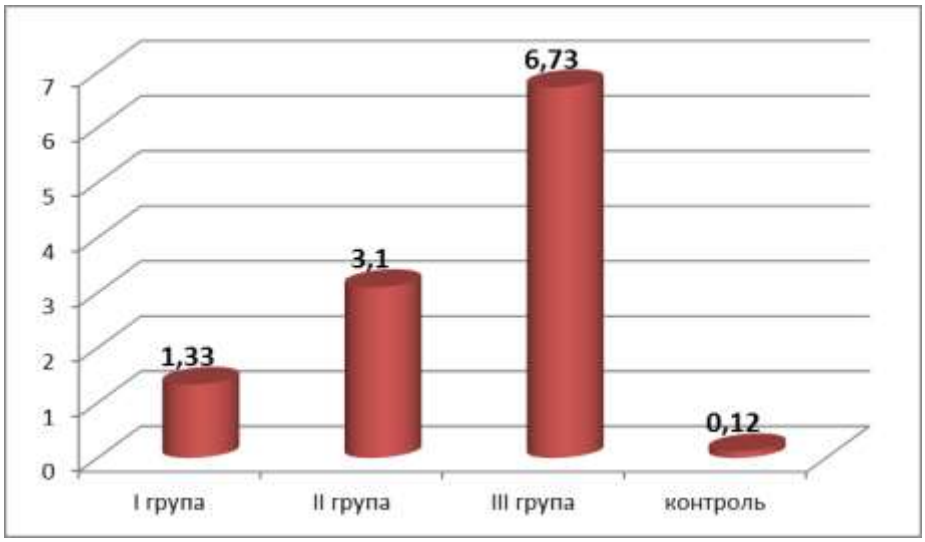

Рисунок 3.10. Рівень СРБ (мг/л) у хворих на ЦД-2, ХП та поєднану патологію.

Отримані результати функціонального стану ПЗ та маркерів запального процесу у групах, що вивчались, мали статистично достовірні ($p<0,05$) зміни показників. Було відзначено збільшення рівня α-амілази та статистично значуще підвищення СРБ, а також зниження рівня ФЕ-1 у пацієнтів II-ої та III-ої групи. Підвищення рівня СРБ є характерною рисою запального процесу. Отримане підвищення α-амілази та зниження рівня ФЕ-1 вказує на функціональну зовнішньосекреторну недостатність ПЗ, що мало місце у пацієнтів з ізольованим ХП у II-ій групі та було найбільш вираженим на фоні поєднаної патології ЦД-2 та ХП у пацієнтів III-ої групи.

При проведенні статистичного аналізу у II-ій групі пацієнтів (рис.3.11) був виявлений зворотний помірний кореляційний зв'язок між рівнем СРБ та вмістом ФЕ-1 ($r=-0,38$, $p<0,05$) й прямі помірні кореляційні зв’язки між вмістом СРБ та розмірами голівки ПЗ ($r=0,45$, $p<0,03$), і розмірами тіла ПЗ ($r=0,42$, $p<0,05$) відповідно. Встановлено середній позитивний кореляційний зв’язок між рівнем ФЕ-1 та розмірами голівки ПЗ ($r=0,62$) та помірний позитивний взаємозв’язок між еластазою-1 та розмірами тіла ПЗ ($r=0.48$).

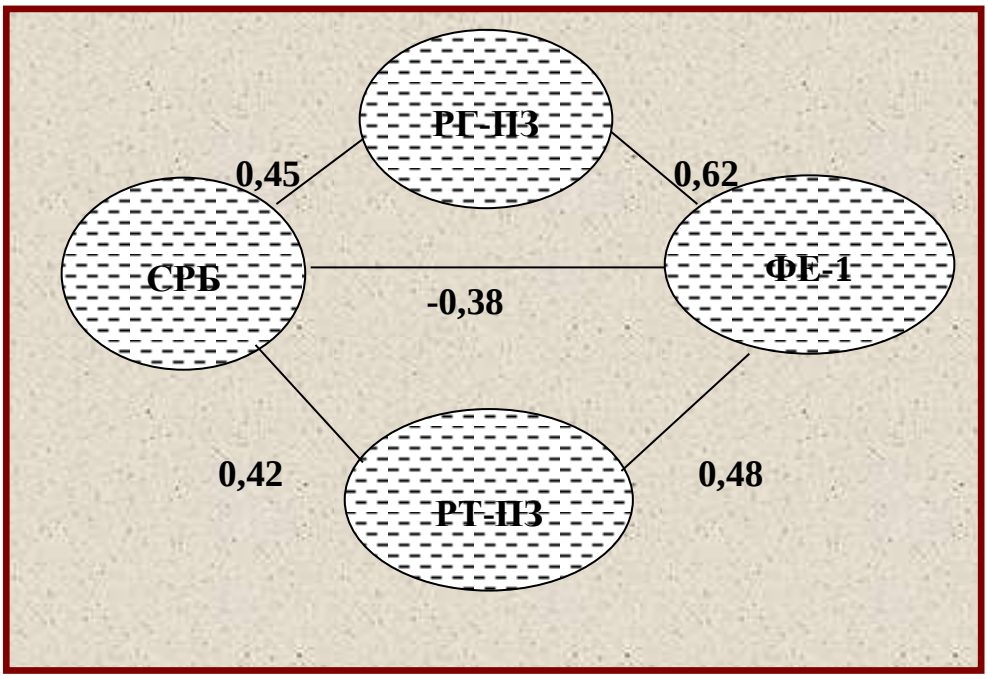

Рисунок 3.11 Кореляційні зв’язки між показниками функціонального стану ПЗ у пацієнтів II групи

В III-ій групі (рис. 3.12). було виявлено прямий високої сили кореляційний зв’язок між α-амілазою та ФЕ-1 ($r=0,79$, $p<0,05$); слабку кореляційну залежність між α-амілазою та СРБ ($r=-0,4$, $p<0,05$); прямий помірний кореляційний зв’язок між ФЕ-1 та розміром голівки ПЗ ($r=0,44$, $p<0,05$). Виявлені взаємозв’язкі між показниками α-амілази, ФЕ-1 та СРБ (рис.3.13).

Функціональний стан підшлункової залози має тісний взаємозв’язок з активністю запального процеса при хронічному панкреатиті. У пацієнтів III групи встановлено прямий кореляційний зв’зязок середньої сили між рівнем α-амілази та розмірами головки ПЗ ($r=0,54$); прямий помірний зв’язок між рівнем ФЕ-1 та розмірами тіла ПЗ ($r=0,32$); зворотній помірний кореляційний зв’язок між рівнем СРБ та розмірами голівки ПЗ ($r=-0,3$), рівнем СРБ та розмірами тіла ПЗ ($r=-0,47$).

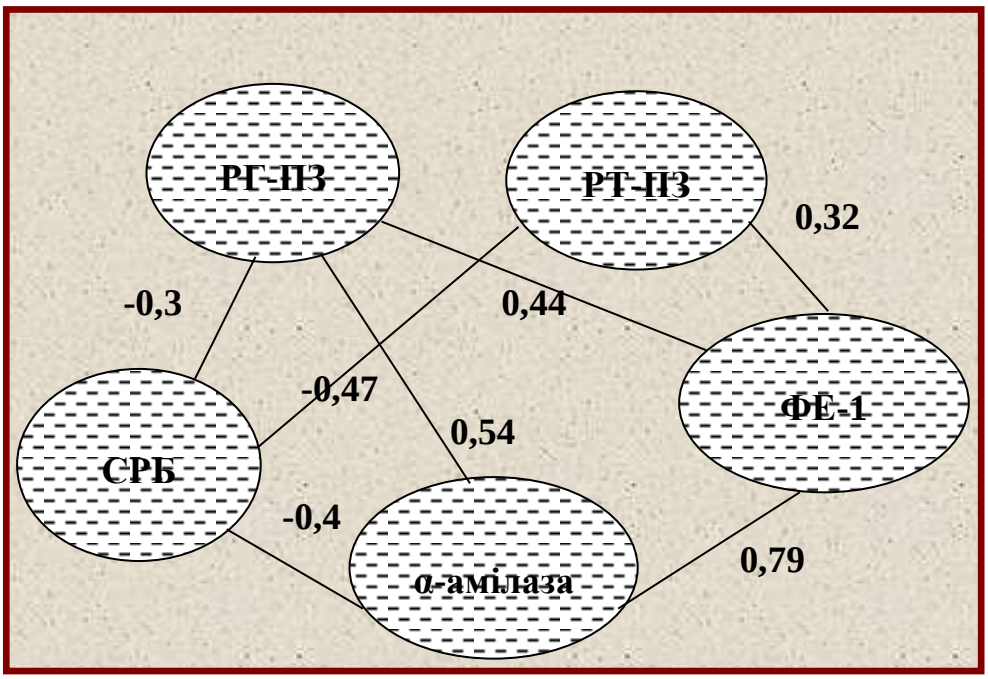

Рисунок 3.12 Кореляційні зв’язки між показниками функціонального стану ПЗ у пацієнтів ІІІ групи

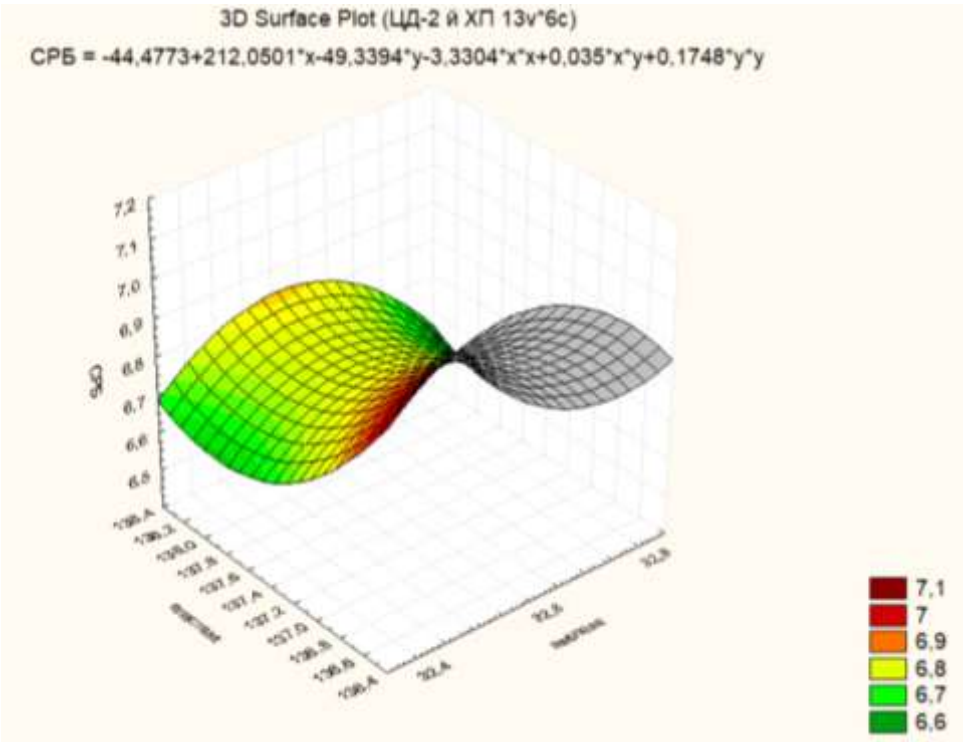

Рисунок 3.13 Взаємозв'язок між показниками α-амілази, СРБ та ФЕ-1 у ІІІ групі

При ультразвуковому обстежені органів черевної порожнини у хворих на ізольований ХП в ІІ-ій групі та при поєднаній патології ЦД-2 з ХП в ІІІ-ій

групі, були отримані типові ультразвукові ознаки ХП: збільшення/зменшення розмірів ПЗ, відсутність чіткого контуру ПЗ, зміна ехоструктури залози та її неоднорідність, гетерогенне посилення ехогенності, розширення головного панкреатичного протоку (ГПП), наявність кальцифікацій та поява больових відчуттів при натисканні датчиком УЗД у зоні проекції ПЗ.

Розміри голівки ПЗ мали особливості у пацієнтів на ізольований ХП, в ІІ-ій групі. Так, частіше відмічались збільшені розміри голівки ПЗ (60,9%), але також діагностувались нормальні розміри голівки ПЗ (39,1%). У групі пацієнтів з поєднаним ЦД-2 та ХП, в ІІІ-ій групі, відмічались нормальний (45%), або несуттєво зменьшений розмір голівки ПЗ (48,3%).

Розміри тіла ПЗ теж мали певні особливості: так, у пацієнтів на ізольований ХП (в ІІ-ій групі) частіше зустрічалось збільшення розмірів тіла ПЗ (56,6%). У пацієнтів з поєднаним ЦД-2 та ХП в ІІІ-ій групі було відмічено частіше зменшення цих розмірів (28,3%).

Спостерігались особливості у зміні контурів ПЗ в досліджуваних групах з ХП (табл. 3.7). У пацієнтів на ізольований ХП, в ІІ-ій групі з однаковою частотою відмічався чіткий (50%) та нерівний (50%) контури.

У пацієнтів з поєднанним ЦД-2 та ХП в ІІІ-ій групі відмічався чіткий контур у (40%), нерівний (60%) контур. Більш часте діагностування нерівного контуру є наслідком порушення сталих розмірів ПЗ та наявність у паренхіми ПЗ процесу фіброзного втягування.

Таблиця 3.7

Особливості стану підшлункової залози за даними ультразвукового дослідження у пацієнтів на ЦД- 2 та ХП

№	Показник	II група: ХП (n=23)	III група: ЦД-2 + ХП (n =60)
1	Розмір головки ПЗ (N=33-35 мм):		
	- нормальний	n = 9 (39,1%)	n = 27 (45%)
	- збільшений	n=14 (60,9%)	n = 4 (6,7%)
	- зменьшений	-	n = 29 (48,3%)
2	Розмір тіла ПЗ (N=12-14 мм):		
	-нормальний	n = 6 (26 %)	n = 15 (25,0%)
	- збільшений	n = 13 (56,6%)	n = 28 (46,7%)
	- зменшений	n = 4 (17,4%)	n = 17 (28,3%)
3	Контур:		
	- чіткий	n = 12 (52,2%)	n = 23 (38,3%)
	- нечіткий	n = 4 (17,4%)	n = 7 (11,7%)
	- рівний	n = 0	n = 0
	- нерівний	n = 7 (30,4%)	n = 30 (50%)
4	Ехоструктура:		
	- однорідна	-	-
	- неоднорідна	n = 23 (100%)	n = 60 (100%)
5	Ехогенність:		
	- гетерогенне посилення	n = 20 (86,9%)	n = 48(80%)
	- гетерогенне зниження	n = 3 (13,1%)	n = 12(20%)
6	Розмір ГПП: (N ≤2,5 мм)		
	- нормальний	-	n = 17 (28,4%)
	- розширений	n = 23 (100%)	n = 43 (71,6%)
7	Наявність кальцифікатів:		
	- є	n = 5 (21,7%)	n = 12 (20%)

Продовження таблиці 3.7

№	Показник	II група: ХП (n=23)	III група: ЦД-2 + ХП (n =60)
	- немає	n = 18 (78,3%)	n = 48 (80%)
8	Болючість при натисканні датчиком УЗД у зоні проекції ПЗ:		
	-є	n = 23 (100%)	n = 52 (86,7%)
	- немає	-	n = 8 (13,3%)

У групах, що вивчались, частіше відмічалась неоднорідна ехоструктура ПЗ. Така особливість ехоструктури виникає у зв'язку зі зниженням кількості нормальної паренхими ПЗ та збільшенням кількості ділянок, що мають запалення та інфільтрацію – гіпоехогені ділянки з появою осередків фіброзу і утворення кальцифікатів, що оцінюються як гіперехогенні ділянки.

Розширення ГПП спостерігається у 100% пацієнтів II-ої та у 71,6% пацієнтів III-ої групи. У пацієнтів II-ої групи (21,7%), та III-ої груп (20%) відповідно, спостерігається кальцифікація ПЗ, що була представлена гіперехогенними ділянки з наявною акустичною тінню.

Больові відчуття при натисканні датчиком УЗД діагностувались у 100% тематичних пацієнтів II-ї групи та у 86,7% пацієнтів III-ї групи, що опосередковано підтверджувало наявність та симптоматику ХП.

У пацієнтів I-ої групи за даними УЗД не спостерігалось відмінностей у структурі ПЗ в порівнянні з контрольною групою.

Спіральна комп'ютерна томографія є кращим неендоскопічним методом візуалізації та діагностики ХП. За данними СКТ ПЗ розширений ГПП, який вважається розширеним при його ширині в області головки понад 5 мм і понад 2,5 мм в області тіла або хвоста ПЗ, було діагностовано у всіх пацієнтів II-ої та 70% пацієнтів III-ої групи. Відмінність ехогенності протоків ПЗ за КТ при ХП є однією з ознак захворювання, та була підвищеною у 60 % пацієнтів III-ї групи та у всіх пацієнтів II-ї групи.

У пацієнтів II-ої групи у 60% випадків частіше відмічався чіткий контур ПЗ, а в III-ій групі частіше зустрічався нерівний контур у 60% ПЗ,

який утворився за рахунок деформації паренхіми та наявності фіброзних втягувань. У пацієнтів ІІІ-ої групи нечіткий контур ПЗ (20%) є наслідком процесу ремоделювання ПЗ і заміщенням фіброзною тканиною паренхіми ПЗ (табл.3.8).

Таблиця 3.8

Особливості стану підшлункової залози за даними СКТ дослідження у пацієнтів на ізольований ХП та поєднаний з ЦД- 2

№	Показник	ІІ група: ХП (n=10)	ІІІ група: ЦД-2 + ХП (n =10)
1	Розмір ПЗ:		
	- гіпотрофія	n = 0	n = 3 (30%)
	- нормальний	n = 3 (30%)	n = 5 (50%)
	- гіпертрофія	n = 7 (70%)	n = 2 (20%)
2	Контур:		
	- рівний	n = 0	n = 0
	- чіткий	n = 6 (60%)	n = 2 (20%)
	- нерівний	n = 3 (30%)	n = 6 (60%)
	- нечіткий	n = 1 (10%)	n = 2 (20%)
3	Ехоструктура:		
	- однорідна	-	-
	- неоднорідна	n = 10 (100%)	n = 10 (100%)
4	Ехогенність стінок протока:		
	- нормальна	-	n = 4 (40%)
	- підвищена	n = 10 (100%)	n = 6 (60%)
5	Розмір ГПП:		
	- нормальний	-	n= 3 (30%)
	- розширений	n= 10 (100%)	n= 7 (70%)

Гіпотрофія та гіпертрофія ПЗ є наслідком активного процесу ремоделювання в ПЗ. За ознаками при СКТ досліджені гіпертрофія ПЗ

зустрічалась у 70% пацієнтів II групи та у 30% випадках пацієнтів III-ій групи, гіпотрофія ПЗ мала місце у 50% залучених пацієнтів в III групі та була відсутня в II групі. Решта пацієнтів мали нормальні розміри ПЗ.

Дані, що були отримані в процесі СКТ дослідження підтверджують дані, що були отримані УЗ методом. Отримані результати свідчать про наявність особливостей клінічних лабораторних та інструментальних проявів ХП на тлі ЦД-2, а саме те, що поєднаний перебіг вивчаємих захворювань призводить до відчутних структурних та функціональних змін ПЗ у порівнянні з ізольованим перебігом цих захворювань.

3.3 Особливості вуглеводного обміну у пацієнтів на ЦД-2, ХП та при поєднанному перебігу цих захворювань

Оцінка глікемічного статусу є важливим показником компенсації у пацієнтів з ЦД-2. З метою визначення ступеня компенсації вуглеводного обміну та уточнення тяжкості перебігу у пацієнтів на ХП, ЦД-2 та ЦД-2 у поєднанні з ХП проводилося визначення показників короткотривалої та довгострокової компенсації вуглеводного обміну, а саме: ГНТ, IPI з розрахунком індексу інсулінорезистентності – HOMA-IR, а також визначення рівня HbA1c (рис. 3.14).

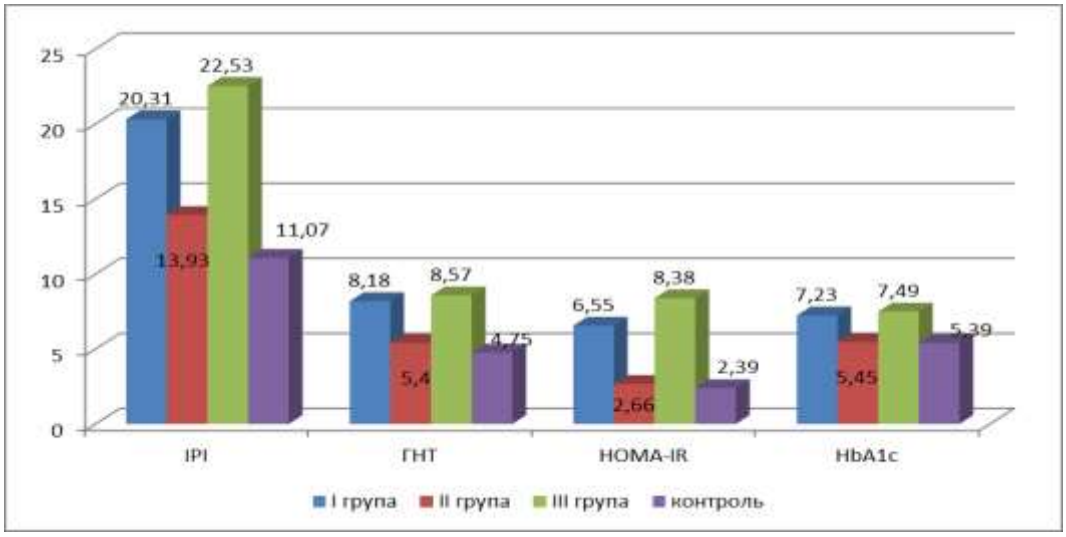

Рисунок 3.14 Порівняльний аналіз показників вуглеводного обміну: IPI (мкМО/мл), ГНТ (ммоль/л), HOMA-IR (ммоль/л), HbA1c (%) у групах дослідження.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що значення IPI (рис.3.15) було достовірно підвищено в I-ій та III-ій групах порівняно з групою контролю та II-ою групою ($p<0,05$). Поєднаний перебіг ЦД-2 та ХП призводив до максимального зростання інсулінемії, але статистично достовірної різниці між рівнем інсуліна у пацієнтів I-ої та III-ої групами не виявлено.

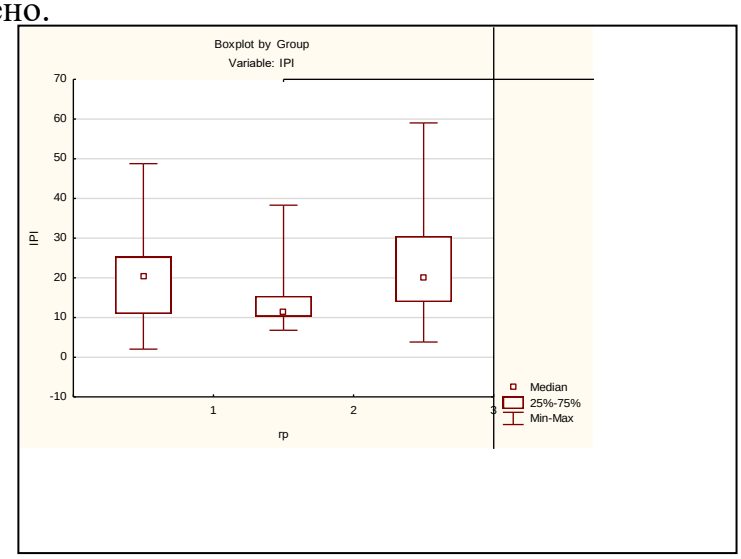

Рисунок 3.15 Коробчасті графіки значення IPI у пацієнтів з патологією (мкОд/мл)

Середне значення ГНТ у пацієнтів з ізольованим ЦД-2 та ЦД-2 поєднаним з ХП мало статистично достовірне ($p<0,05$) підвищенне порівняно з групою контролю. У досліджені значення ГНТ було статистично достовірно ($p<0,05$) вище в I-ій групі та мало максимально високе значення у пацієнтів III-ої групи порівняно з показниками групи контролю. При порівнянні значення ГНТ у I-ій та III-ій групі було отримано статистично достовірну різницю (рис.3.16).

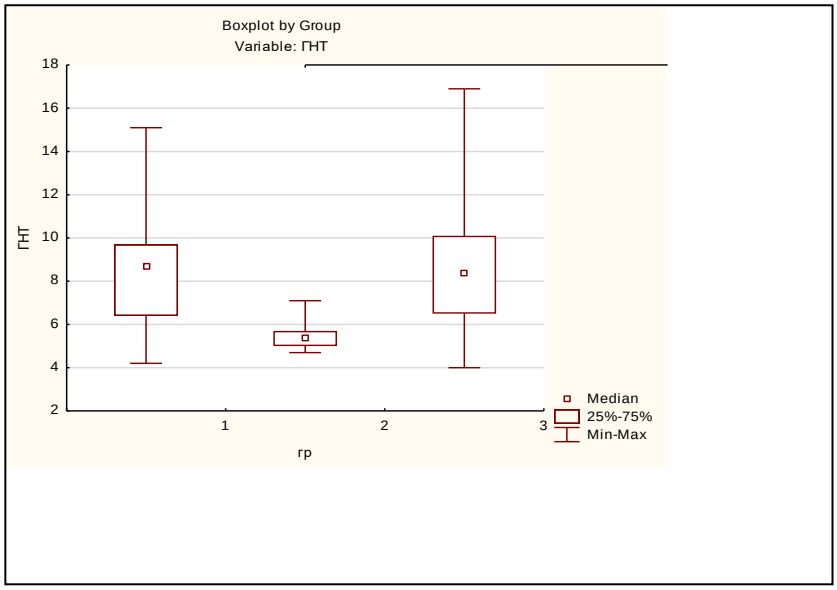

Рисунок 3.16 Боксова діаграма значення ГНТ у пацієнтів I, II та III груп (ммоль/л)

Індекс чутливості до інсуліну HOMA-IR мав статистично достовірне ($p<0,05$) підвищення у всіх вивчаємих групах (рис.3.17) порівняно з контролем.

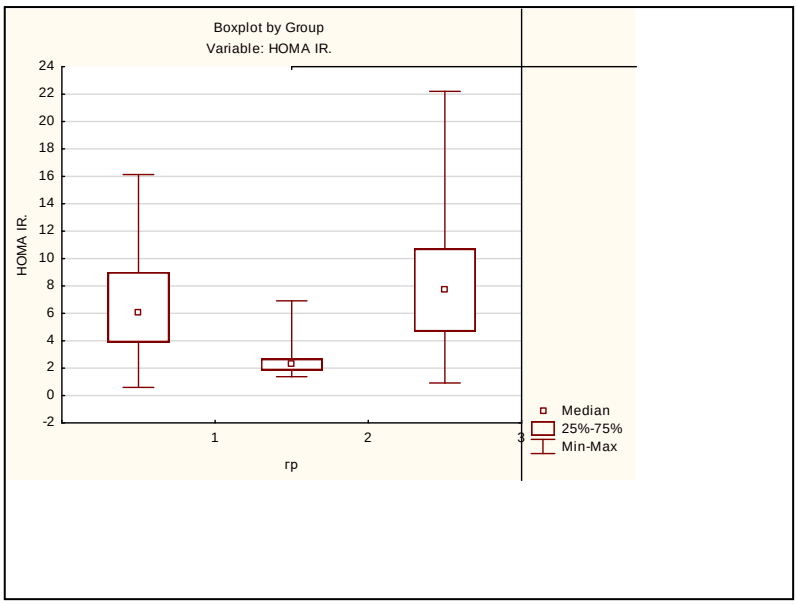

Рисунок 3.17 Боксова діаграма значення HOMA-IR у пацієнтів I, II та III груп

Значення HOMA-IR в III-ій групі в порівнянні з показниками I-ої та II-ої групи був статистично достовірне ($p<0,05$) підвищен. Отриманий результат підтверджує, що поєднаний перебіг ЦД-2 та ХП призводить до більш стійкої

ІР та, як наслідок, це може призводить до посилення атерогенезу та прогресування процесу запалення.

Аналізуючи значення показника HbA1c (рис.3.18) було отримано статистично достовірне ($p<0,05$) зростання параметра в усіх досліджуваних групах пацієнтів з ЦД-2 в порівнянні з групою контролю.

Отримано статистично достовірне збільшення HbA1c у пацієнтів ІІІ-ої групи порівняно з І-ою групою. Отримана тенденція спричинина коморбідністю захворювань та призводить до зниження компенсації ЦД-2 в довготривалому періоді. Підвищене значення HbA1c свідчить про те, що вуглеводний баланс у хворих І-ої та ІІІ-ої груп не був компенсований тривалий час з більш негативним прогностичним значенням у ІІІ-ій групі.

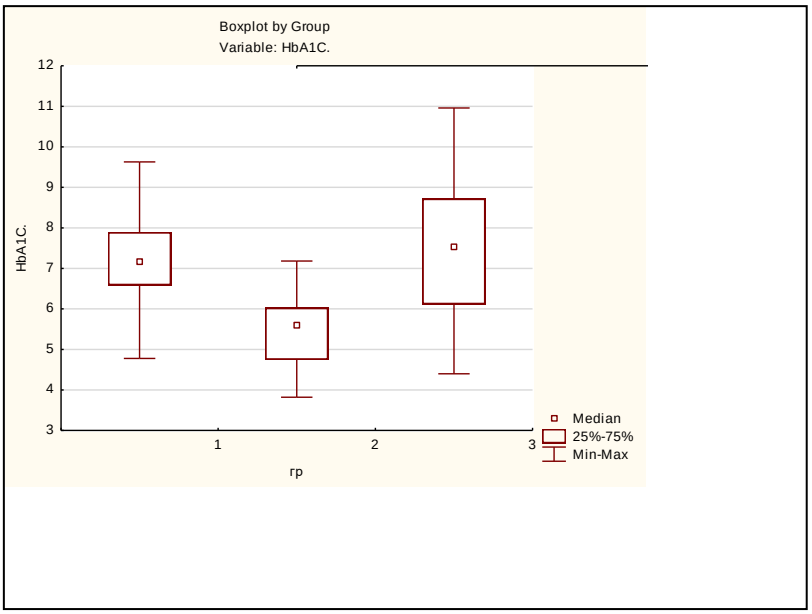

Рисунок 3.18 Боксова діаграма значення HbA1c у пацієнтів І, ІІ та ІІІ груп (%)

Результати дослідження вуглеводного обміну, що були одержані у досліджених групах свідчать, що всі пацієнти з ЦД-2 мали незадовільну компенсацію. Стан компенсації вуглеводного обміну у пацієнтів із ЦД-2, що був поєднаний з ХП у ІІІ-ій групі, засвідчив, що коморбідна патологія призводить до додаткової тяжкості в досягнені коротко та довгострокової еуглікемії при ураженні ПЗ.

В ході дослідження було встановлено прямий помірний кореляційний зв’язок між показниками вуглеводного обміну з показниками фенотипу: ІМТ, індексами ОТ/ОС, ОТ/ОН, ОТ/ОР та ОТ/зріст: у пацієнтів I групи - IPI і ІМТ - r = 0,39 (p < 0,01) й III групи - r = 0,35 (p< 0,05); HOMA-IR з ІМТ I групи - r=0,32 (p<0,05) й III групи - r = 0,3 (p<0,05); показники ОТ/ОС, ОТ/ОН, ОТ/ОР, ОТ/зріст не мали статистично достовірних зв’язків з HOMA-IR.

Показник довгострокового вуглеводного обміну HbA1c мав статистично достовірний прямий помірний зв'язок з ІМТ: I групи - r = 0,4 (p<0,05) та III групи - r = 0,49 (p<0,05); параметри ОТ/ОС, ОТ/ОН, ОТ/ОР, ОТ/зріст не мали статистично достовірних зв’язків з показником довготривалої компенсації вуглеводного обміну.

Близька за значенням сила взаємозв’язків показників вуглеводного обміну з показниками фенотипу у групах з різними патологіями пояснюється схожим фенотипом залучених пацієнтів у дослідження (рис.3.19).

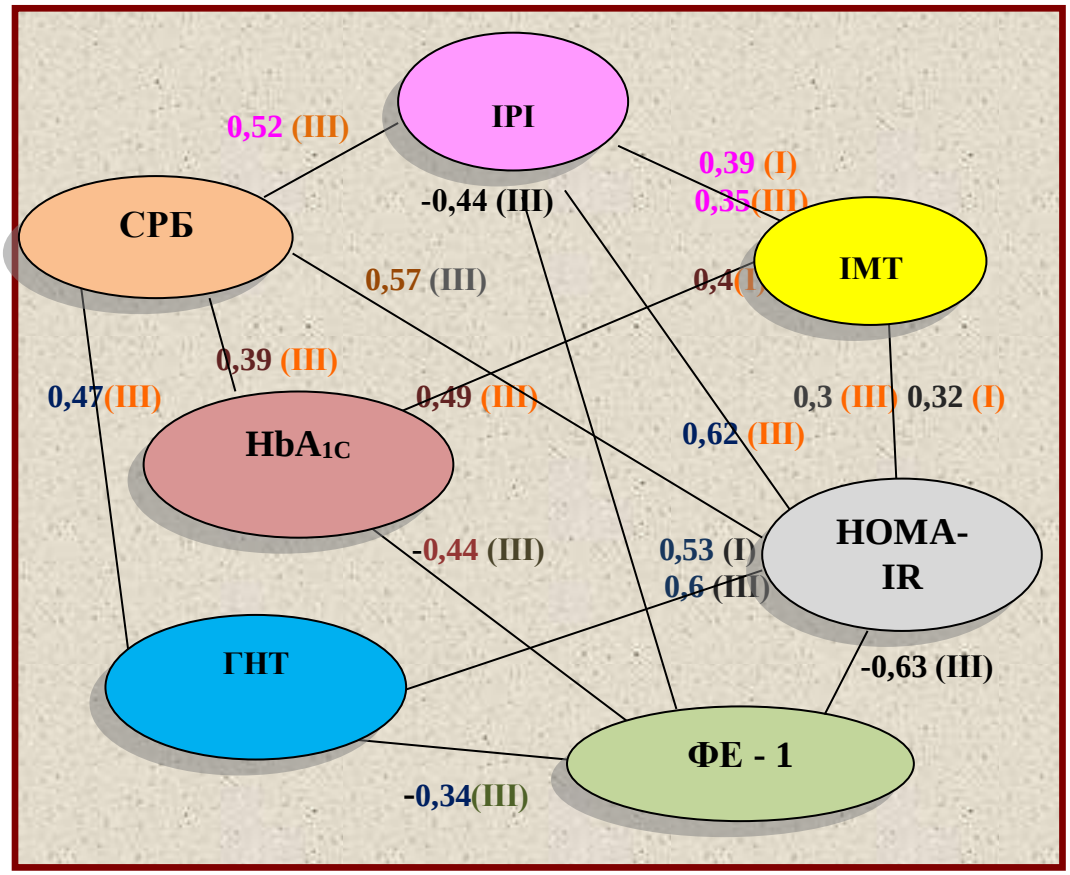

Рисунок 3.19 Кореляційні зв’язки між показниками вуглеводного обміну у пацієнтів I та III груп

Виявлено прямий середній кореляційний зв’язок між значеннями ГНТ й IPI у пацієнтів I групи - r = 0,54 (p<0,01) й III групи - r = 0,62 (p<0,05); HOMA-IR (рис.3.20) у пацієнтів I групи - r = 0,53 (p<0,01) й у пацієнтів III групи - r=0,6 (p<0,05). У пацієнтів III групи параметр IPI знаходився в прямому високому зв’язку з HOMA-IR - r = 0,8 (p< 0,05).

Показник ГНТ у III групі мав прямий помірний кореляційний зв’язок (рис.3.21) з СРБ - r = 0,47 (p<0,05) та зворотній помірний зв'язок зі значенням ФЕ-1 - r =-0,34 (p<0,05); значення HOMA-IR у пацієнтів III групи мали прямий середній кореляційний зв’язок із СРБ - r=0,57 (p<0,05) та зворотний з показником ФЕ-1 - r =-0,63 (p<0,05).

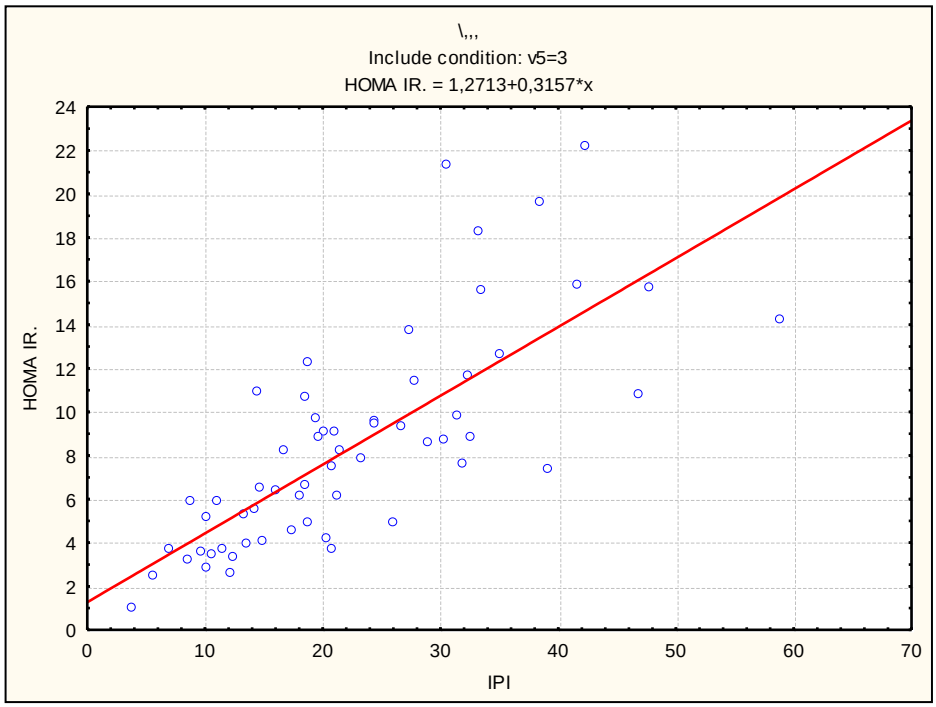

Рисунок 3.20 Взаємозв’язок показників HOMA-IR та IPI у пацієнтів III-ої групи

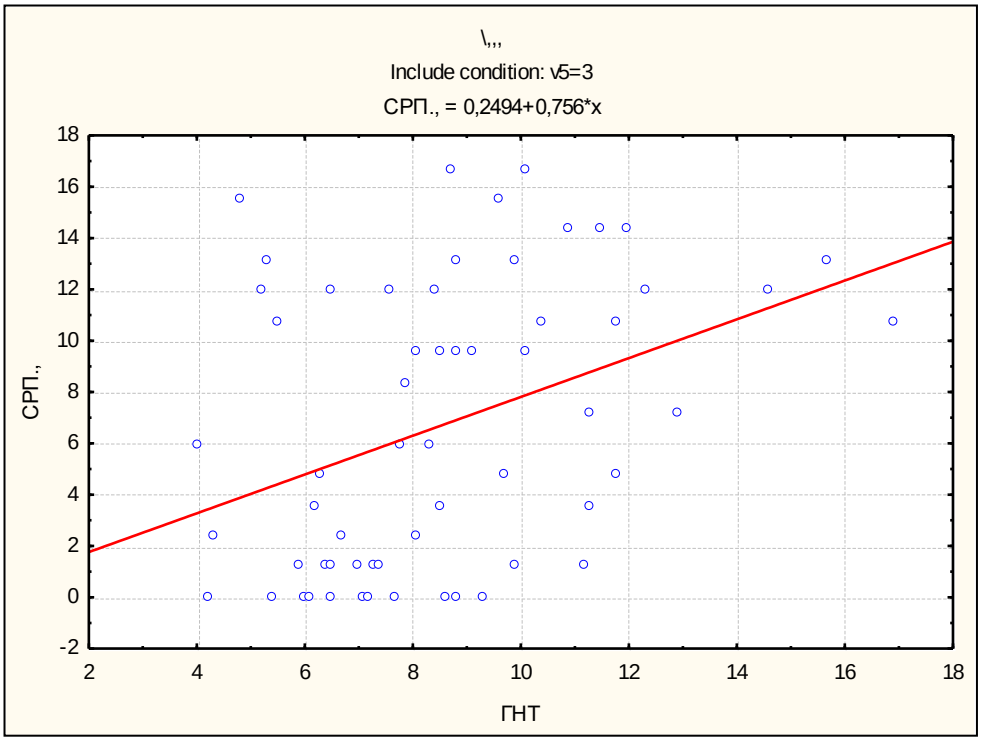

Рисунок 3.21 Взаємозв’язок показників ГНТ та СРБ у пацієнтів III групи

Показник IPI у III групі мав зворотню помірну залежність з показником ФЕ-1 - r =-0,44 (p<0,05) та середньої сили прямий кореляційний зв’язок з СРБ - r = 0,52 (p<0,05); значення HbA1c мало зворотний помірний кореляційний зв'язок з ФЕ-1 - r = -0,44 (p<0,05) та прямий помірної сили кореляційний зв’язок з показником СРБ - r=0,39 (p<0,05). У пацієнтів II-ої групи з ізольованим ХП не відмічалось достовірного взаємозв’язку IPI та маркерами локального запального процесу в ПЗ.

3.4 Особливості ліпідного обміну у пацієнтів на ЦД-2, ХП та при поєднанонму перебігу цих захворювань

У дослідженні вивчався стан ліпідного обміну у хворих на ізольований ЦД-2, ХП та при їх поєднанні (рис. 3.22). Отримані результати вказували на наявність гіперліпідемії, а саме: підвищення рівня загального холестерину (ЗХС), зниження в крові рівня ХС ЛПВЩ, зростання ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та, як наслідок, підвищення рівня коефіцієнта (рис.3.23) атерогенності (КА).

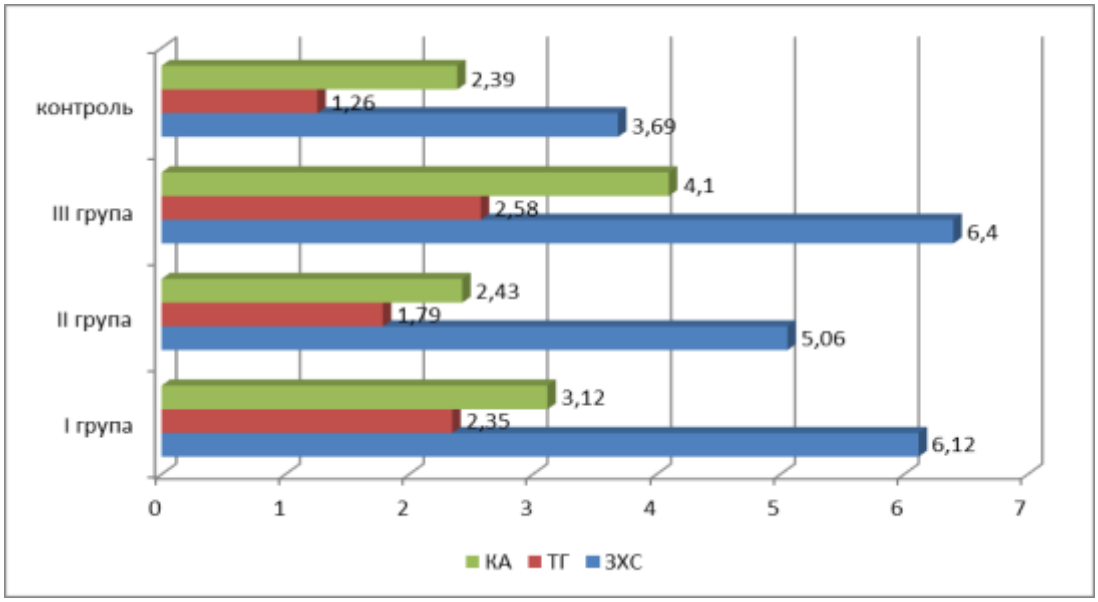

Рисунок 3.22 Показники ліпідного обміну: КА, ТГ (ммоль/л), ЗХС (ммоль/л) у пацієнтів з ХП, ЦД-2 та при їх поєднанні

При проведеному аналізі показників ліпідного обміну в обстежених пацієнтів було відмічено, що рівень ЗХС був статистично достовірно підвищений у всіх досліджених групах хворих у порівнянні з групою контролю. Максимальне підвищення рівня ЗХС було відмічено у III-ій групі, де мала місце поєднана патологія (рис.3.24).

Достовірними виявилися різниці параметрів ліпідограми I та II груп, I та III груп, II та III груп.

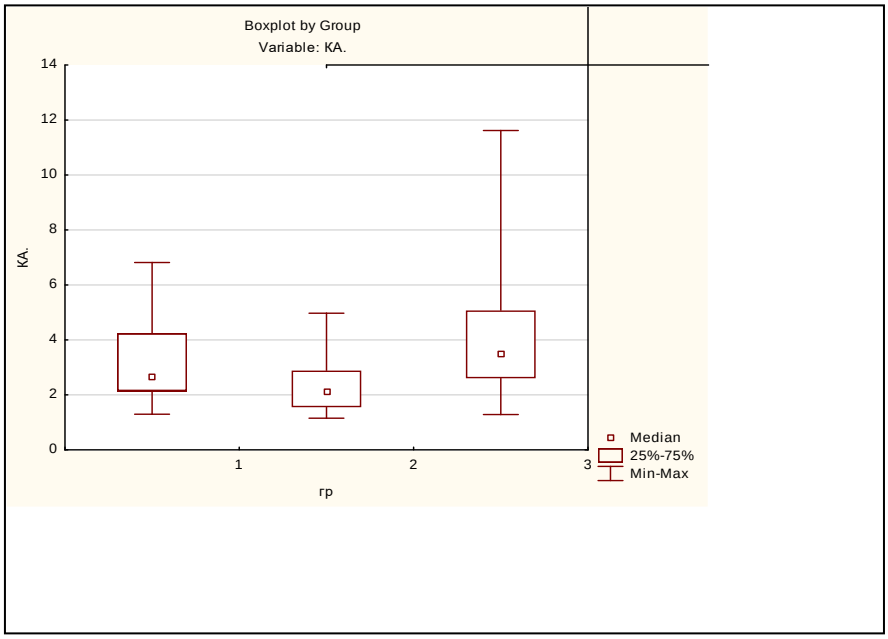

Рисунок 3.23 Боксова діаграма значення КА у пацієнтів I, II та III груп

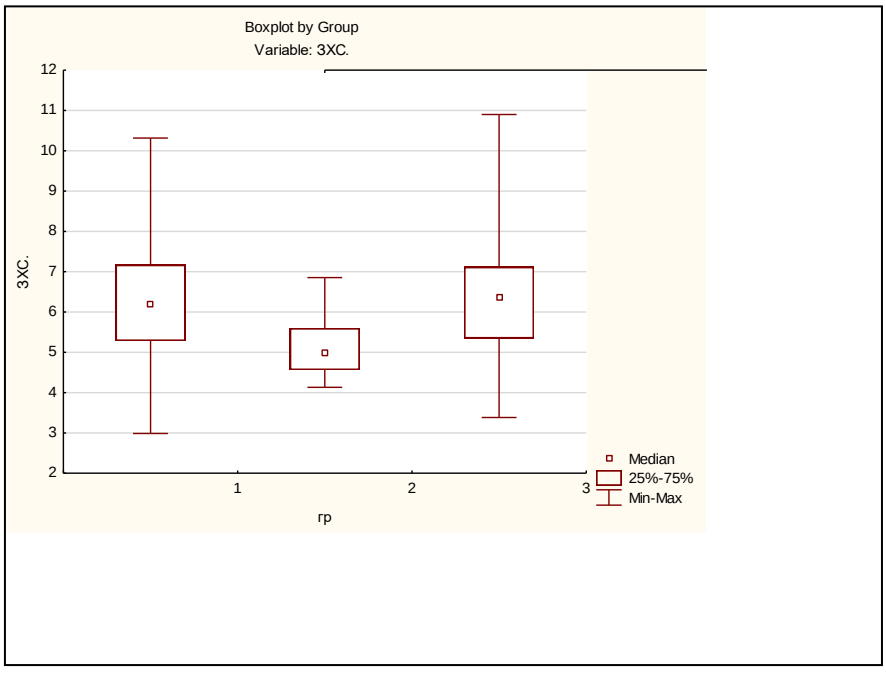

Рисунок 3.24 Боксова діаграма значення ЗХС у пацієнтів I, II та III груп (ммоль/л)

Значення ТГ статистично достовірно відрізнялось у всіх досліджених групах порівняно з контрольною групою та між собою із найбільш високим значенням ТГ у III-ій групі (рис.3.25).

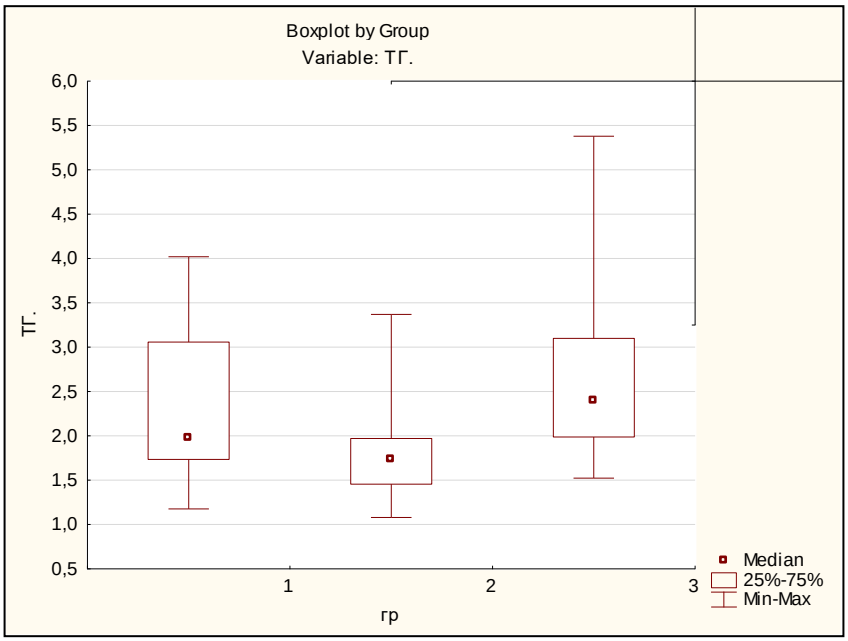

Рисунок 3.25 Боксова діаграма значення ТГ у пацієнтів I, II та III груп (ммоль/л)

Поєднанний перебіг ЦД-2 та ХП призводить до значущого підвищення значення ТГ, що може бути одним із додаткових факторів ризику для формування атеросклеротичних та панкреатичних порушень, адже може стимулювати виникнення конкрементів та прискорювати розвиток атеросклерозу. Значення ХС ЛПВЩ статистично достовірно відрізнялись у пацієнтів I-ої та III-ої груп у порівнянні з контрольною групою, а також у пацієнтів I-ої та II-ої, а також II-ої та III-ої груп (рис.3.26).

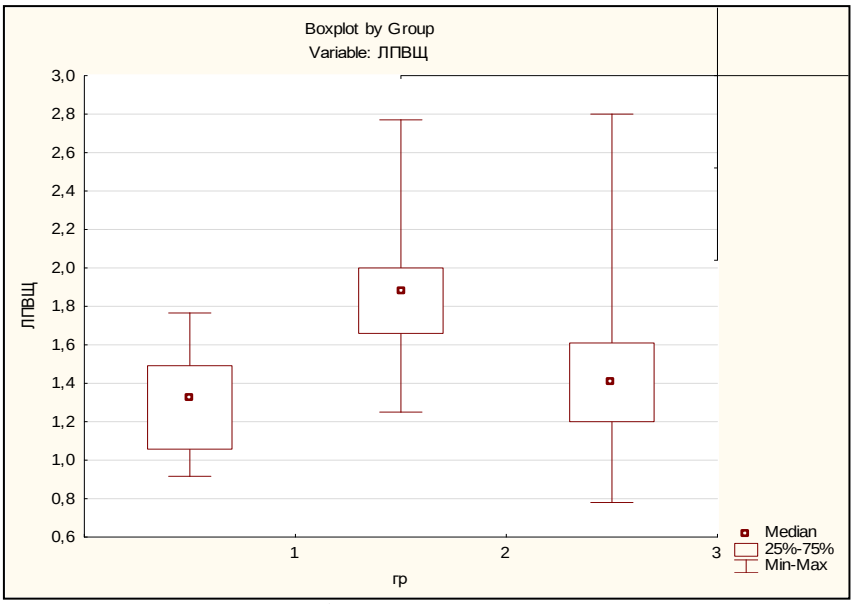

Рисунок 3.26 Боксова діаграма значення ХС ЛПВЩ у пацієнтів I, II та III груп (ммоль/л)

Найбільше зниження рівня цього показника було отримано у III-ій групі. Значення ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ (рис.3.27) статистично достовірно відрізнялись у всіх групах в порівнянні з групою контролю.

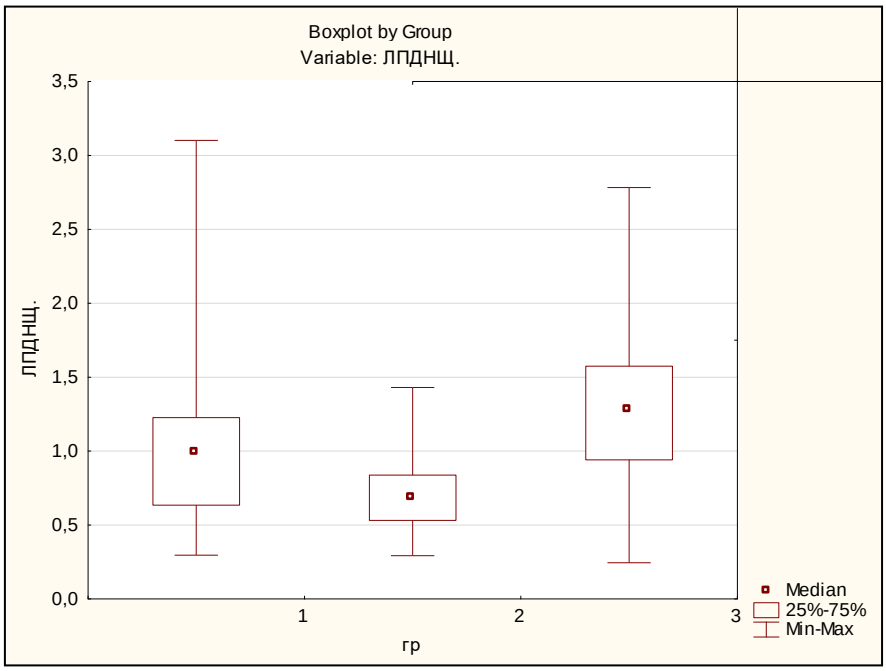

Рисунок 3.27 Боксова діаграма значення ХС ЛПДНЩ у пацієнтів I, II та III груп (ммоль/л)

Найбільш високе значення цього показника відмічались у пацієнтів з поєднанною патологією (рис. 3.28).

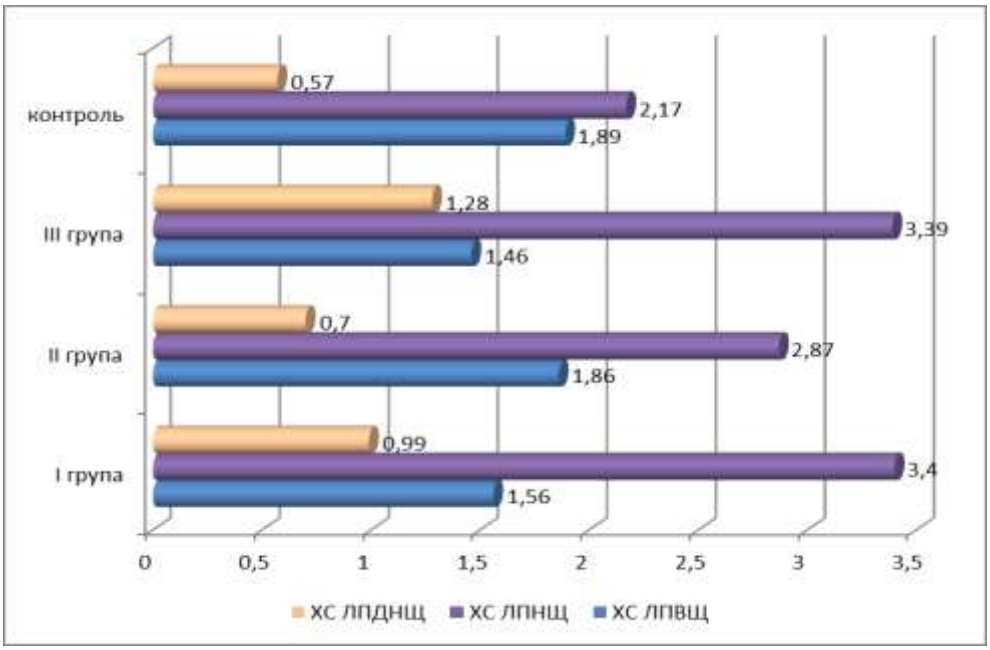

Рисунок 3.28 Показники ліпідного обміну: ХС ЛПВЩ (ммоль/л), ХС ЛПНЩ (ммоль/л), ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) у вивчаємих групах

Таким чином, у результаті проведеного дослідження було виявлено, що основні порушення ліпідного обміну були представлені підвищенням ЗХС та його атерогенними фракціями - підвищення ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та зниження ХС ЛПВЩ. Наявність ЦД-2 призводить до суттевих змін ліпідного профілю, адже найбільш високі значення ліпідного спектру мали пацієнти з ЦД-2 поєднаним з ХП у ІІІ-ій групі. Зниження ХС ЛПВЩ мало місце у всіх групах, з найбільш вираженим зниженням у ІІІ-ій групі. Звертає на себе увагу те, що ліпідний спектр у пацієнтів І та ІІІ груп пацієнтів з ЦД-2 мав більш атерогенні властивості, ніж у пацієнтів ІІ групи.

У пацієнтів з ЦД-2 гіперінсулінемія внаслідок вираженої інсулінорезистентності призводить до посилення синтезу ТГ та ХС ЛПДНЩ.

Дисліпідемія, як наслідок, може призводити не лише до літогенної дії та прояву стеатозу в ПЗ за даними УЗД, що впливає не лише на функцію панкреатоцитів, а також на прогресування атерогенезу.

У результаті проведеного статистичного аналізу отриманих даних було виявлено різноспрямованого вектору та сили кореляційні взаємозв'язки між параметрами ліпідного спектру (рис.3.29) у пацієнтів з ХП та у поєднанні з ЦД-2: ЗХС мав статистично достовірний прямої помірної сили взаємозв’язок з HbA1c у І-ій ($r=0,32$, $p<0,05$) та середньої сили ($r=0,54$, $p<0,05$) у пацієнтів ІІІ групи; з ІРІ отримано позитивний помірний кореляційний зв’язок у пацієнтів І ($r=0,34$, $p<0,05$) та ІІІ ($r=0,39$, $p<0,05$) груп; позитивний середньої сили кореляційний зв’язок з HOMA-IR ($r=0,55$, $p<0,05$) у пацієнтів І групи та ІІІ групи ($r = 0,62$, $p<0,05$). Прямі помірні кореляційні зв’язки було встановлено між параметрами ХС ЛПНЩ й HOMA – IR (рис.3.30) у пацієнтів І групи ($r=0,46$, $p<0,002$) та ІІІ групи ($r=0,34$, $p<0,05$); й ІРІ у пацієнтів ІІІ групи ($r=0,44$, $p<0,03$); й HbA1c у пацієнтів І ($r=0,29$, $p<0,05$) та ІІІ ($r=0,37$, $p<0,05$) груп; й ГНТ у пацієнтів І групи ($r=0,44$, $p<0,01$) та середньої сили у пацієнтів ІІІ групи ($r=0,63$, $p<0,05$). Статистично достовірний негативний помірний взаємозв'язок значення ХС ЛПВЩ мало з показником ГНТ у пацієнтів І групи ($r=-0,38$, $p<0,01$) та ІІІ групи ($r=-0,41$, $p<0,05$); з ІРІ у пацієнтів І групи ($r=-0,48$,

p<0,001) та III групи (r=-0,51, p<0,05; з HOMA-IR у пацієнтів I групи (r=-0,5, p<0,001) та III групи (r=-0,44, p<0,05); з HbA1c у пацієнтів I групи (r=-0,22, p<0,05) та III групи (r=-0,32, p<0,05).

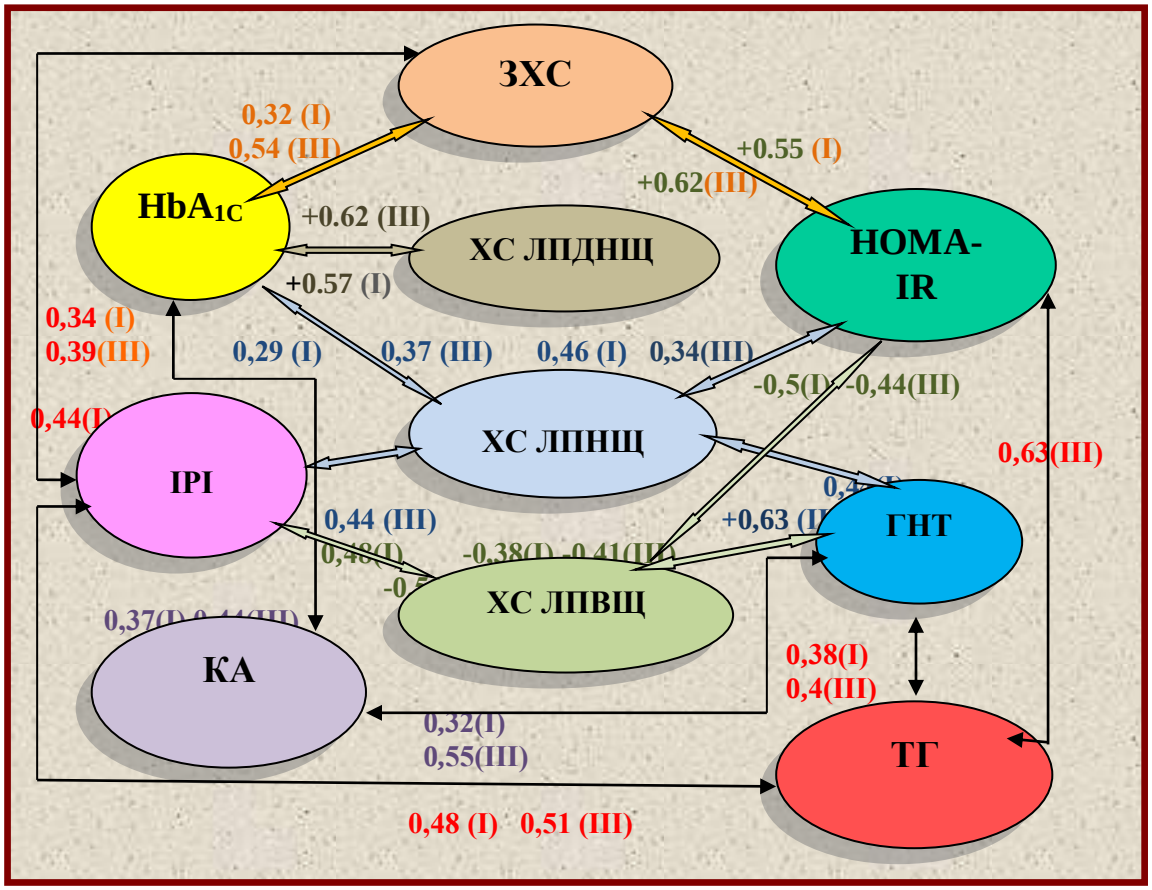

Рисунок 3.29 Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного та вуглеводного обміну у пацієнтів II та III груп

Виявлено середній позитивний взаємоємозв'язок ХС ЛПДНЩ з показником у пацієнтів III групи HbA1c (r = 0,57, p<0,05) та помірний прямий зі значенням IPI у пацієнтів I групи (r=0,48, p<0,001) та середньої сили у пацієнтів III групи (r=0,62, p<0,05).

Відмічено пряму помірну залежність між показниками ТГ та ГНТ (r=0,38, p<0,01) у пацієнтів I групи та III групи (r=0,4, p<0,05); з IPI у пацієнтів I групи (r=0,48, p<0,001) та середній позитивний у пацієнтів III групи (r=0,51, p<0,05); середній прямий з HOMA-IR у пацієнтів I групи (r=0,5, p<0,001) та помірної сили у пацієнтів III групи (r=0,44, p<0,05).

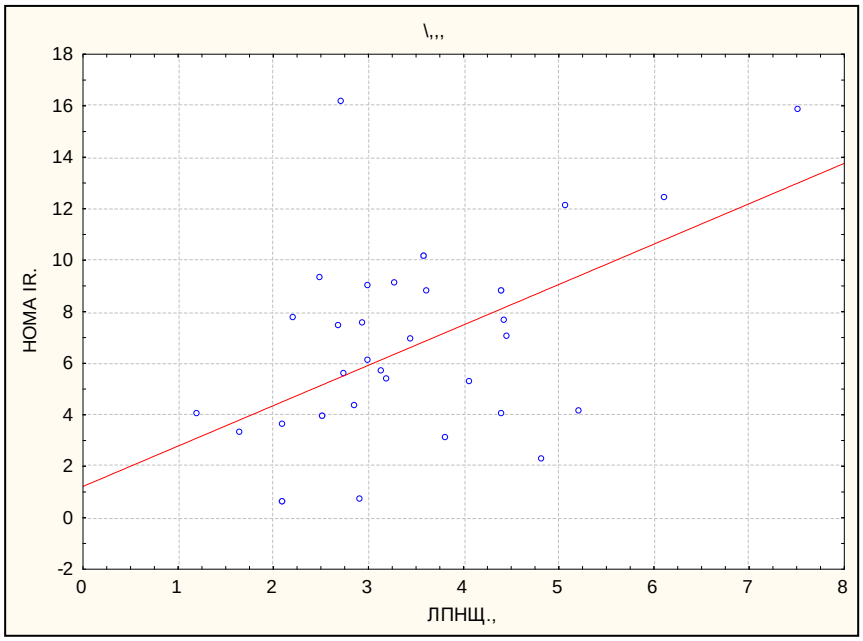

Рисунок 3.30 Кореляційний зв'язок між показниками HOMA-IR та ХС ЛПНЩ у пацієнтів III групи

КА мав помірний прямий кореляційний взаємозв'язок з показником ГНТ у пацієнтів I групи (r=0,32, p<0,05) та середньої сили у пацієнтів III групи (r=0,55, p<0,03); прямий помірної сили з HbA1c у пацієнтів I групи (r=0,37, p<0,05) та III групи (r=0,44, p<0,05); зворотний середньої сили (рис. 3.31) з ІМТ (r=0,62, p<0,05).

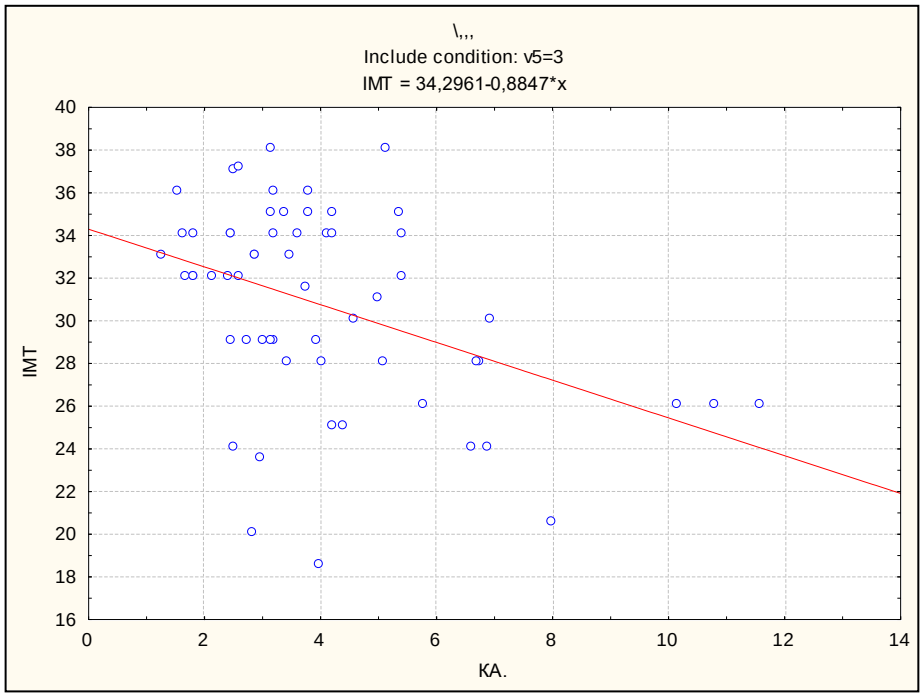

Рисунок 3.31 Кореляційний зв'язок між КА та ІМТ у пацієнтів III групи

Відсутність задовільного довгострокового глікемічного контролю підкреслює достовірний вплив параметрів вуглеводного обміну (ГНТ та HOMA-IR) практично на всі показники ліпідного обміну, що є однією з причин вираженого порушення ліпідного обміну у хворих на ЦД-2, а особливо при поєднанні з ХП. Усі отримані кореляційні зв'язки були статистично достовірні у досліджених групах, найбільш вираженими встановлені зв’язки були відмічені у ІІІ групі, де мав місце поєднаний перебіг ЦД-2 та ХП.

Висновки до розділу 3:

1. Результати комплексного фізікального, клінічного та інструментального обстеження дають можливість стверджувати, що ХП є самостійним фактором, який призводить до прогресування порушень обміну речовин і поглиблення проявів запалення.
2. У обстежених хворих на ізольований ХП та ЦД-2 у поєднанні з ХП отримано дані про порушення екзокринної функціїї ПЗ, що була достовірно більш виражена при наявності коморбідної патології (рівень ФЕ-1 в І –ій групі 292,4 мкг/г та ІІ-ій групі 137,5 мкг/г).
3. Проведене комплексне обстеження, що включало лабораторні та інструментальні дослідження дозволило підвищити достовірність діагностики та здійснювати контроль за динамікою досліджених параметрів, які мають прогностичне значення у функціональному та структурному стані ПЗ у пацієнтів з ЦД-2 й ХП.
4. Отримані результати оцінки стану вуглеводного обміну, що включали параметри коротко- та довгострокової компенсації, показали, що у групах з ізольованим ЦД-2 та поєднаним перебігом ЦД-2 та ХП мало місце погіршення компенсації вуглеводного обміну при приєднанні ХП.

5. Діагностоване підвищення рівнів глікемії, сироваткової амілази крові, СРБ та зниження ФЕ-1 є взаємозалежними змінами при ЦД-2 й ХП.
6. Отримані ознаки чіткої діабетичної дисліпідемії у пацієнтів, хворих на ЦД-2, з підвищенням рівню тригліцеридів, зниженням рівнів ліпопротеїнів високої щільності та надлишком ліпопротеїнів низької щільності.

Результати оригінальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Пильов Д.І. Взаємозв'язок васпіну, TNF-α та показників вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу. Українській терапевтичний журнал. 2019; 3: С59-63 [55].

РОЗДІЛ 4
ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ КОМПЛЕКСУ ІНТИМА-МЕДІА ЗАГАЛЬНИХ СОННИХ АРТЕРІЙ ТА НАЯВНОСТІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ БЛЯШКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ПРИ ПОЄДНАННОМУ ПЕРЕБІГУ ЦИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

У даний час відомо, що у пацієнтів з ЦД-2 атеросклероз розвивається на ~10 років раніше, ніж осіб без ЦД. Приблизно 75 % хворих на ЦД-2 помирають від причин, пов'язаних з атеросклерозом [75]. Саме підвищенний рівень ХС ЛПНЩ, гіперглікемія є причиною судинної ендотеліальної дисфункції, що є одним з ключових чинників, які призводять до стрімкого розвитку атеросклерозу при ЦД-2. Атеросклероз впливає також і на структуру ПЗ та, як наслідок, її функція зазнає змін. При судинному ураженні ПЗ зменшується кровотік до залози та спостерігається її гіпоксія [212, 250], що значно впливає на функцію та структуру ПЗ [198, 199]. Тому особливу цінність у виявленні змін артеріальної стінки представляє собою оцінка КІМ ЗСА та визначення наявності атеросклеротичної бляшки (АСБ) в обох загальних сонних артерій.

4.1 Визначення стану комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій у хворих на ЦД-2, ХП та при поєднаному перебігу цих захворювань

При проведеному аналізі показника товщини КІМ ЗСА в обстежених пацієнтів було відмічено, що значення КІМ ЗСА було статистично достовірно підвищено у пацієнтів I та III групи порівняно з групою контролю та між собою (рис. 4.1). Максимальне підвищення показника спостерігалось у пацієнтів III групи.

При оцінці значення КІМ ЗСА було відмічено, що у пацієнтів з ЦД-2 у I групі КІМ ЗСА був достовірно вище порівняно з групою контролю (1,02±0,12 мм vs 0,71±0,05 мм; $p<0,05$). При порівнянні КІМ ЗСА у пацієнтів III (1,21±0,16 мм, $p<0,05$) групи з I групою було отримано достовірне

підвищення КІМ ЗСА у 1,2 рази та у 1,5 рази порівняно з групою контролю (0,71±0,05 мм, p<0,05). Значення КІМ ЗСА у пацієнтів II групи з ХП мало тенденцію до підвищення (0,79±0,13 мм) (рис. 4.1Б) порівняно з групою контролю (0,71±0,05 мм) (рис. 4.1А).

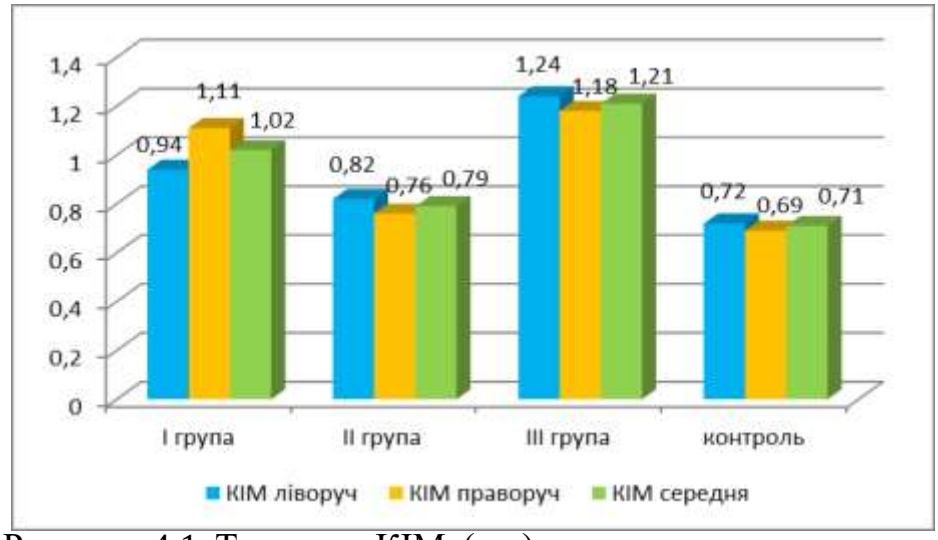

Рисунок 4.1 Товщина КІМ (мм) загальних сонних артерій за даними УЗД

А

Б

Рисунок 4.1.А Товщина КІМ (мм) загальних сонних артерій за даними УЗД – норма; Рис. 4.1.Б –Потовщення КІМ ЗСА

При вимірюванні КІМ ЗСА було зазначено, що повне диференціювання між інтимою та медіа мало місце у 80,7% пацієнтів I групи, у 91,3% II групи та у 36,8% III групи (рис.4.2).

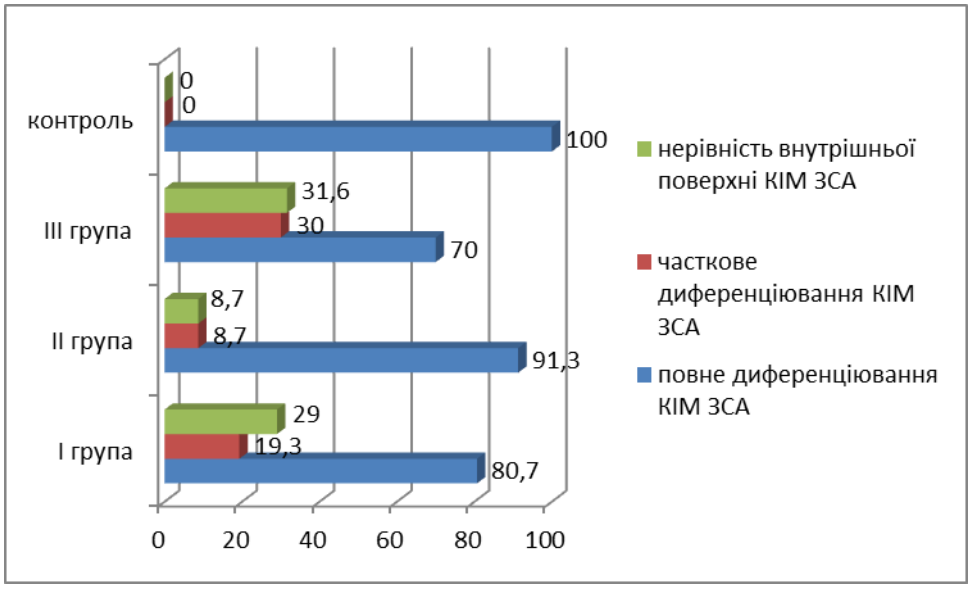

Рисунок 4.2 Диференціювання КІМ (n/%) загальних сонних артерій за даними УЗД

Часткове диференціювання комплексу інтими медіа ЗСА спостерігалось у 19,3% пацієнтів I групи, у 8,7% пацієнтів II групи та у 31,6% пацієнтів III групи. Внутрішня поверхня КІМ ЗСА розцінювалась як нерівна у 29% пацієнтів I групи, у 8,7% пацієнтів II групи та у 31,6% пацієнтів III групи.

При порівняльному аналізі змін КІМ ЗСА у пацієнтів I групи залежно від тривалості ЦД-2 встановлено (табл.4.1), що у хворих з тривалістю ЦД-2 до 5 років, не виявлено статистично достовірну відмінність КІМ ЗСА порівняно з показниками III групи пацієнтів за той же проміжок часу (0,9±0,11 мм та 1,03±0,08 мм відповідно, $p>0,05$).

Таблиця 4.1

Значення КІМ ЗСА залежно від тривалості ЦД-2

Група хворих	Тривалість ЦД-2, (роки)		
	1 – 5	6 – 10	> 10
І група ЦД-2 (n=31)	0,9±0,11	0,94±0,08*	1,09 ± 0,03*
ІІІ група ХП+ЦД-2 (n=60)	1,03±0,08	1,18±0,05*	1,22±0,07*

Примітка: * p< 0,05 - порівняно ідентичних показників у пацієнтів І та ІІІ груп.

При тривалості ЦД-2 від 6 до 10 років КІМ ЗСА становила 0,94±0,08 мм у пацієнтів ІІІ групи проти 1,18±0,05 мм (p<0,05) у пацієнтів ІІІ групи відповідно. Найбільші значення КІМ ЗСА були отримані у пацієнтів з тривалістю захворювання більше 10 років: у пацієнтів І групи КІМ ЗСА дорівнював 1,09 ± 0,03 мм, а у пацієнтів ІІІ групи - 1,22±0,07 мм (p<0,05). Отримані результати підтверджують факт впливу тривалості ЦД-2 на розвиток атеросклерозу. Достовірного взаємозв'язку товщини КІМ ЗСА та тривалістю ХП в нашому досліджені отримано не було.

У результаті проведеного статистичного аналізу (рис.4.3) було встановлено прямий помірний кореляційний зв'язок КІМ ЗСА з параметрами вуглеводного обміну: з ГНТ у пацієнтів І групи - r=0,35 (p<0,02) та прямий середньої сили кореляційний зв'язок у пацієнтів ІІІ групи - r=0,51 (p<0,05); з ІРІ у пацієнтів І групи прямий помірний кореляційний зв'язок - r=0,43 (p<0,001) й у пацієнтів ІІІ групи - r=0,48 (p<0,03); з HbA1c прямий помірний кореляційний зв'язок у пацієнтів І групи - r=0,38 (p<0,01) та прямий середньої сили кореляційний зв'язок у пацієнтів ІІІ групи - r=0,62 (p<0,05); з HOMA-IR – прямий помірний кореляційний зв'язок у пацієнтів І групи - r=0,42 (p<0,05) та прямий середньої сили у пацієнтів ІІІ групи - r=0,53 (p<0,05). Відзначено дуже слабку пряму кореляцію з показником гостроти стану ПЗ у пацієнтів ІІІ групи α-амілазою – r=0,2 (p<0,01) та виявлено прямі помірні кореляційні зв'язки КІМ ЗСА з маркером активнго запального

процесу СРБ: у пацієнтів I групи r = 0,3 (p<0,01) та r =0,39 (p<0,01) у пацієнтів III групи.

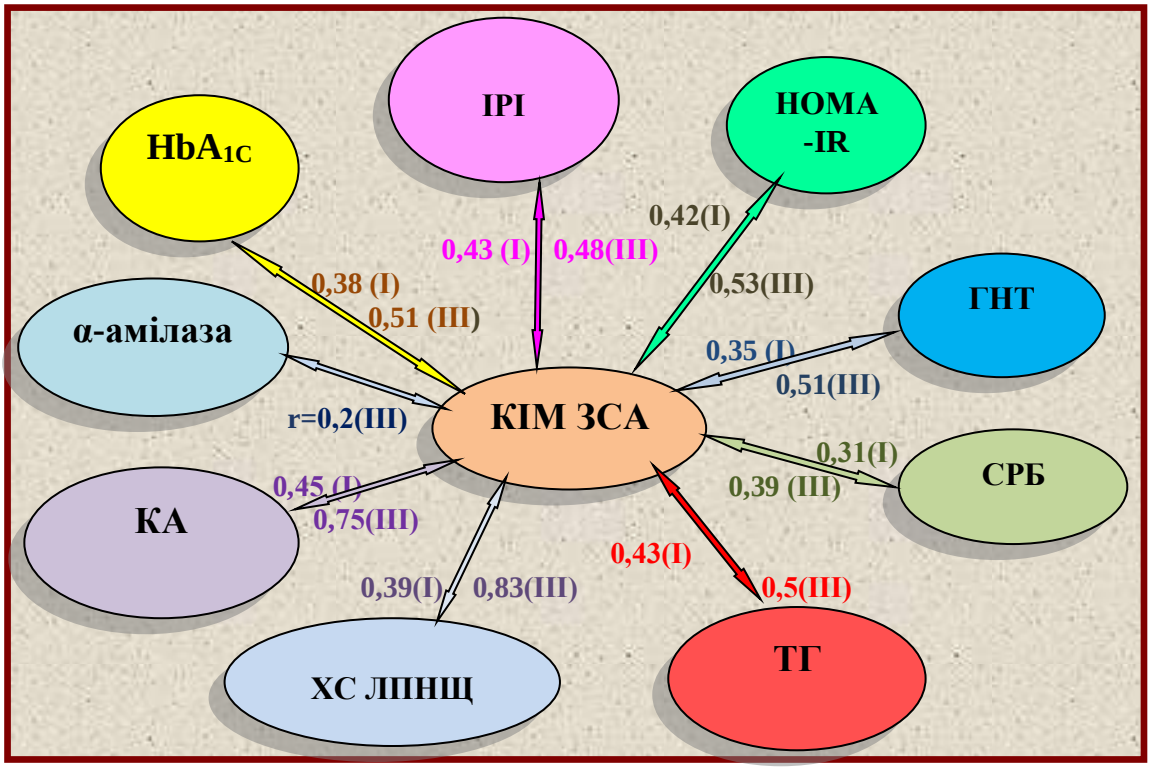

Рисунок 4.3 Кореляційні зв'язки між КІМ ЗСА та показниками ліпідного, вуглеводного обміну й активного запалення у пацієнтів I та III груп

Також виявлено прямі кореляційні зв'язки між КІМ ЗСА (рис.4.4) та параметрами ліпідного обміну, так помірної сили встановлено кореляційний зв'язок з ХС ЛПНЩ у пацієнтів I групи - r=0,39 (p<0,01) та висока кореляційна залежність цих показників у пацієнтів III групи r=0,83 (p<0,05).

З ТГ виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок у I групі (r=0,43, p<0,01), та середньої сили (r=0,5, p<0,05) у III групі; з КА – помірний прямий кореляційний зв'язок у пацієнтів I групи (r=0,45, p<0,05) та високої сили прямий кореляційний зв'язок у пацієнтів III групи (r=0,75, p<0,05).

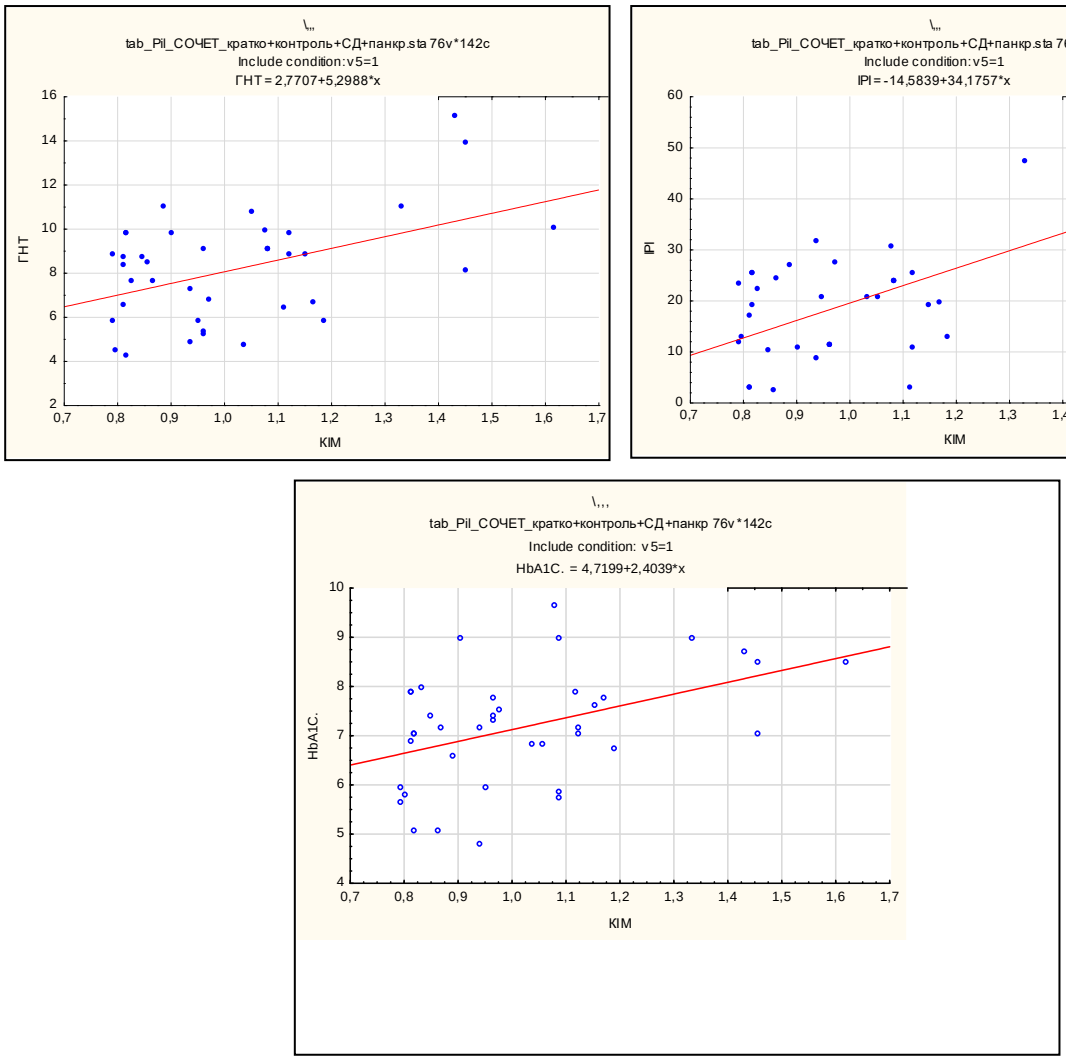

Рисунок 4.4 Прямий помірний кореляційний зв'язок КІМ ЗСА з ГНТ, IPI та HbA1c у пацієнтів I групи

Інші взаємозв'язки товщини КІМ ЗСА з показниками ліпідного обміну не мали достовірного значення. Параметри функціонального стану підшлункової залози (α-амілаза, ФЕ-1) при наявності ХП не мали достовірного взаємозв'язку зі значенням товщини КІМ ЗСА у групах з хронічним панкреатитом.

4.2. Визначення наявності атеросклеротичної бляшки в загальній сонній артерії у пацієнтів на ЦД-2, ХП та при поєднанному перебігу цих захворювань.

Під час ультрозвукової діагностики КІМ ЗСА проводилась оцінка наявності АСБ в ЗСА та її структурна характеристика у пацієнтів в дослідних групах. Згідно рекомендацій ESC (2013) АСБ вважається фокальна структура, що виступає в просвіт судини на 0,5 мм або на 50% більше величини КІМ прилеглих ділянок артерії, або КІМ ЗСА більше 1,3 мм, в якості верхньої межі норми товщина КІМ ЗСА складала 0,9 мм.

Встановлено, що у пацієнтів I групи АСБ зустрічались у 54,8% пацієнтів; у пацієнтів II групи наявність АСБ була діагностована у 26,1% випадках, у 68,3% пацієнтів III групи АСБ (рис.4.5), що призводило до гемодинамічних порушень.

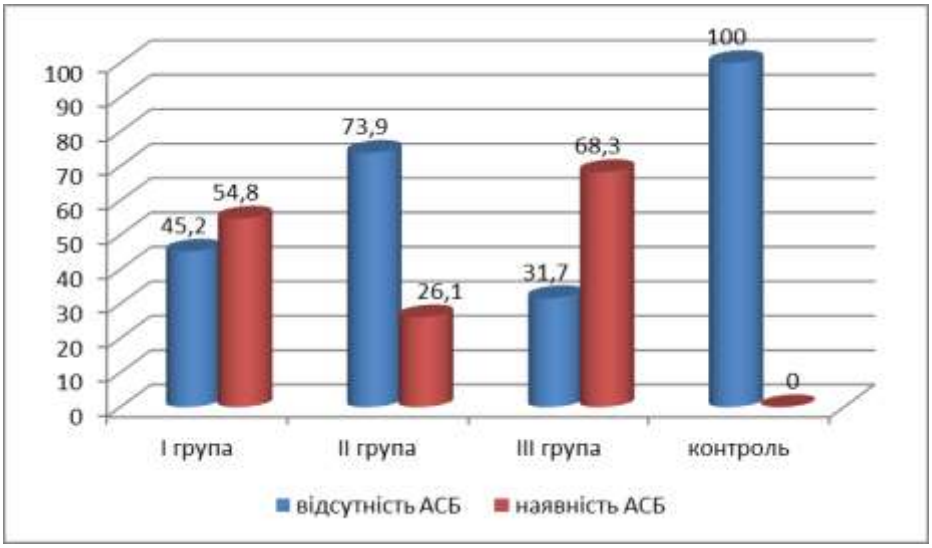

Рисунок 4.5 Наявність АСБ (%) у пацієнтів дослідних груп

Незначущі гемодинамічні порушення зустрічались у 71% пацієнтів I групи, у 58,3 % випадків III групи та у пацієнтів II групи всі виявлені стенози були гемодинамічно не значимими (рис.4.6). Загальна кількість пацієнтів з помірними стенозами складала: 25,8% у пацієнтів I групи та 30% у пацієнтів III групи, а гемодинамічно значущі стенози були виявлені у 3,2% пацієнтів I групи та у 11,7% пацієнтів III групи. При порівнянні зазначених параметрів в

усіх досліджених групах була отримана достовірна різниця показників з групою контролю (p<0,05).

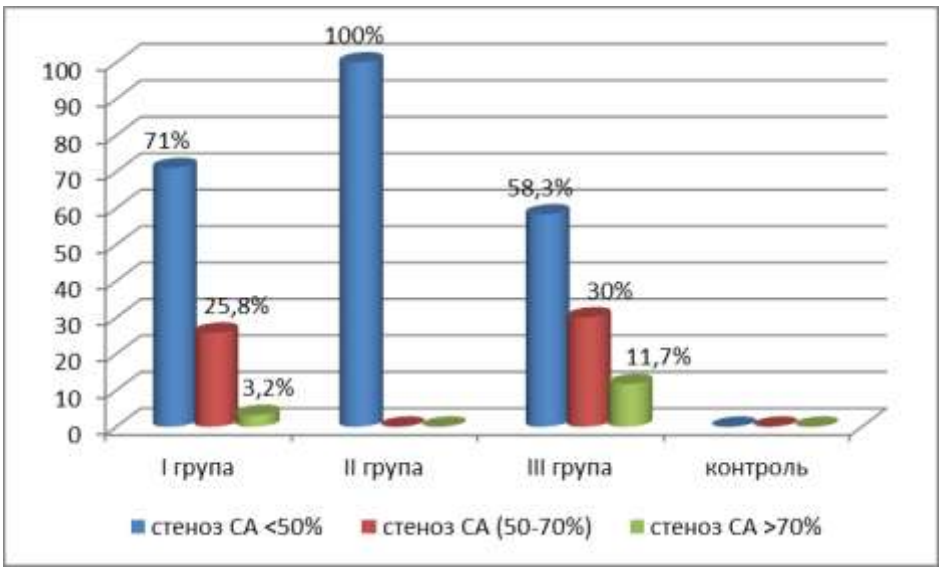

Рисунок 4.6 Розповсюдженість стенозу ЗСА у пацієнтів дослідних груп

При дослідженні структури АСБ було виявлено відмінності у пацієнтів різних груп (рис.4.7). Так, в I групі у 51,6% випадків діагностовано гетерогенні АСБ з переважанням гіперехогенних компонентів (III тип). Атеросклеротична бляшка з гетерогенною структурою та наявними гіперехогенними, так і гіпоехогенними компонентами, характеризувалася активним ростом, що призводить до звуження судин. В основі такої бляшки знаходяться фактори, що пришвидшують атеросклеротичний процес: ліпіди, сполучнотканинні елементи та клітини крові [149].

У пацієнтів II групи частіше відзначалась гомогенна структура АСБ з гіпоехогенним компонентом – у 52,2% випадків (I тип). АСБ з такою структурою є відносно стабільною, та має сприятливий прогноз щодо прогресування атеросклеротичного процесу. Головним морфологічним структурним компонентом такої АСБ є відносно молоді сполучнотканинні елементи, ліпіди і клітини крові. При вираженому зсуву реологічних властивостей крові така АСБ здатна до пришвидшеного зросту. Також в II групі у 39,1% випадків визначалися щільні атеросклеротичні бляшки (IV тип), що утворювалися за рахунок фіброзних сполучнотканинних елементів і

кальцію, їх гомогенна структура та рівна поверхня є гарантією більшої стабільності й повільного прогресування атеросклеротичного процесу.

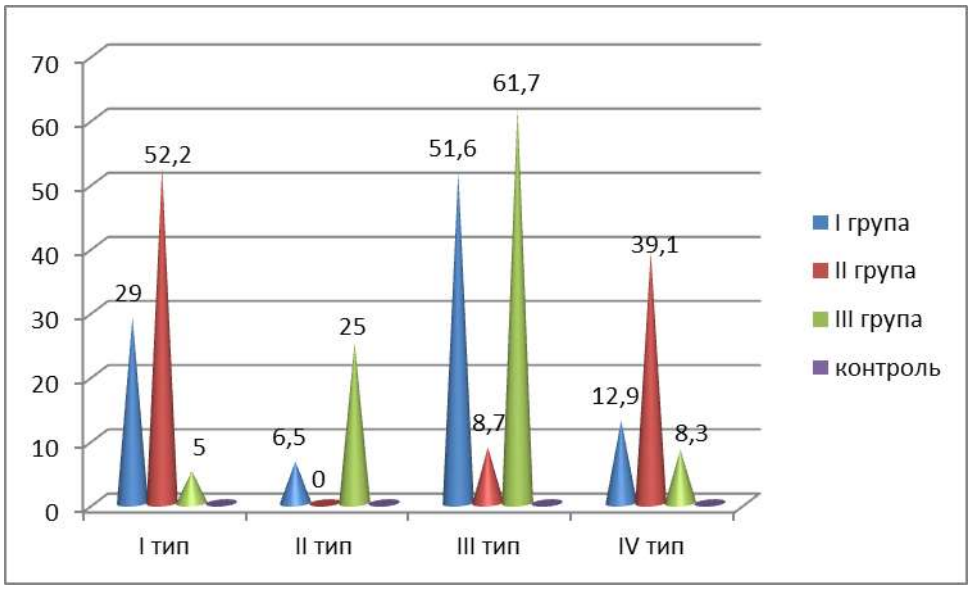

Рисунок 4.7 Відсоток випадків наявності АСБ різного типу у пацієнтів дослідних груп

У пацієнтів III групи найчастіше зустрічався найбільш несприятливий тип АСБ за можливістю розвитку атеросклеротичних подій, а саме - гетерогенна атеросклеротична бляшка з переважанням гіперехогенного або гіпоехогенного компонентів (III тип). Гетерогенні АСБ є «зрілими», але гіпоехогенні АСБ мають більш крихку структуру, що є прогностично несприятливим маркером. Такий тип АСБ був діагностований у 61,7% випадках у пацієнтів III групи. Відсутність гомогенності АСБ свідчить про активне прогресування атеросклеротичного процесу і ризику розриву. Встановлено, що гетерогенна структура АСБ частіше зустрічалась при зростанні ступеня стенозу у досліджених групах. Щільні гомогенні гіперехогенні АСБ, що асоціюються зі сталим процесом атеросклерозу були діагностовані у всіх дослідних групах. Визначалося характерне поєднання кальцинозу з фіброзом без ділянок некрозу і крововиливів. Завдяки такий структурі цей тип бляшок є стійким до розриву.

За протяжністю АСБ у пацієнтів I та II груп переважав локальний тип (58,1% й 65,2% відповідно), натомість у 65% пацієнтів III групи було

виявлено АСБ пролонггованого типу (ри.4.8). Причиною цієї особливості є більш тривалий та виражений атеросклеротичний процес у групі з поєднанною патологією.

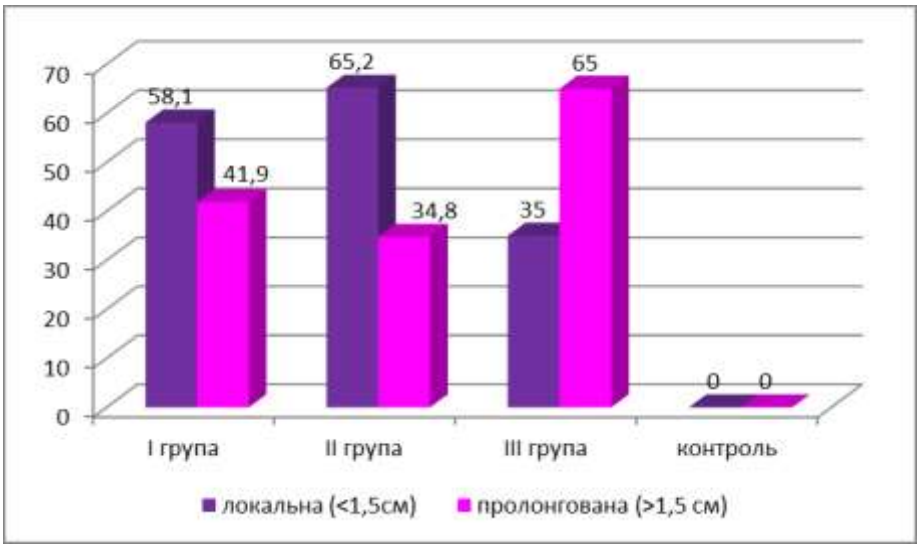

Рисунок 4.8 Протяжність АСБ у пацієнтів з ЦД-2 й ХП

За локалізацією АСБ в усіх дослідних групах привалювало локальне розташування АСБ, що характеризувалось перекриванням меньше 1/3 окружності судини (рис.4.9).

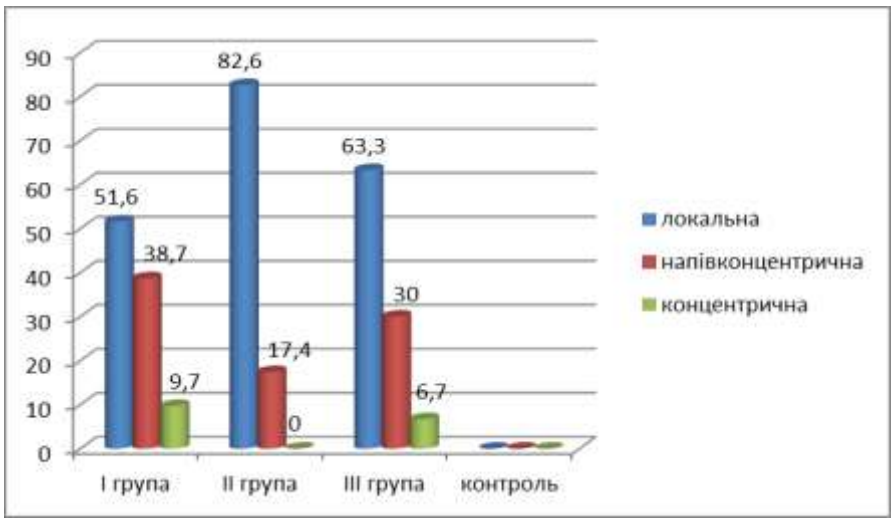

Рисунок 4.9 Локалізація АСБ у пацієнтів з ЦД-2 й ХП

При вивченні структури АСБ оцінювався стан поверхні та контуру АСБ, наявність виразки, крововиливу, стан покришки АСБ її цілісність,

рухливість. Це дозволило охарактеризувати АСБ, як стабільну чи нестабільну.

При аналізі морфологічної структури АСБ було встановлено за данними УЗД ознаки нестабільності у пацієнтів III групи (рис.4.10): виявлені АСБ гетерогенної структури, з наявністю гіпоехогенного компоненту, з нерівною поверхнею.

Рисунок 4.10 Нестабільна АСБ в каротидному синусі, гомогенна

У хворих з коморбідною патологією не виявлено виразкових поверхонь АСБ (рис.4.11) у хворих.

Рисунок 4.11 Стабільна АБС в ЗСА, гомогенна й гіперехогенна

Отже, у результаті УЗД за структурою поверхні АСБ найчастіше у всіх пацієнтів дослідних груп відмічалась гомогенна, рівна структура поверхні АСБ, що має сприятливий прогноз в плані розвитку серцево-судинних ускладнень, але у 25,8% пацієнтів І групи та у 36,7% випадків у пацієнтів ІІІ групи зустрічалась нерівна поверхня АСБ, що є наслідком ерозивного процесу (рис.4.12).

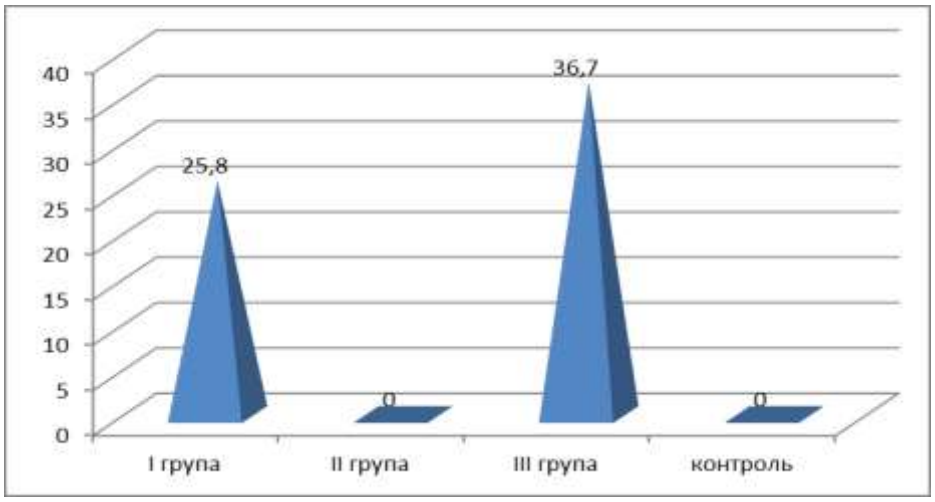

Рисунок 4.12 Відсоток хворих, що мали нестабільну АСБ

У ході дослідження було проведенно кореляційний аналіз параметрів АСБ з параметрами, що вивчались (рис.4.13). При порівнянні наявності АСБ з показниками вуглеводного обміну було виявлено прямі помірні кореляційні зв’язки: з показником HbA1c - r=0,36 (p<0,05) у пацієнтів ІІІ групи; з ІРІ - r=0,43 (p<0,05) у пацієнтів І групи; ГНТ - r=0,38 (p<0,01) у пацієнтів І групи та r=0,44 (p<0,05) у пацієнтів ІІІ групи; з HOMA-IR - r=0,4 (p<0,05) у пацієнтів ІІІ групи.

При оцінці наявності кореляційного взаємозв’язку між АСБ та показниками ліпідного обміну було відмічено пряму помірну залежність з ТГ (r=0,4; p<0,01) та ХС ЛПНЩ (r=0,48; p<0,05) у пацієнтів І групи; з ХС ЛПНЩ (r=0,32; p<0,05) у пацієнтів ІІ групи та прямий кореляційний зв’язок середньої сили у пацієнтів ІІІ групи з ХС ЛПНЩ (r=0,56; p<0,04) й ТГ (r=0,51; p<0,05).

З показниками функціонального стану підшлункової залози наявність АСБ мала помірний зворотний кореляційний зв'язок у пацієнтів II групи з ФЕ-1 (r=-0,46; p=0,02). Одночасно з цим встановлено пямий помірний кореляційний зв'язок АСБ з СРБ у пацієнтів II групи (r=0,3; p=0,05) та III групи (r=0,36; p=0,05).

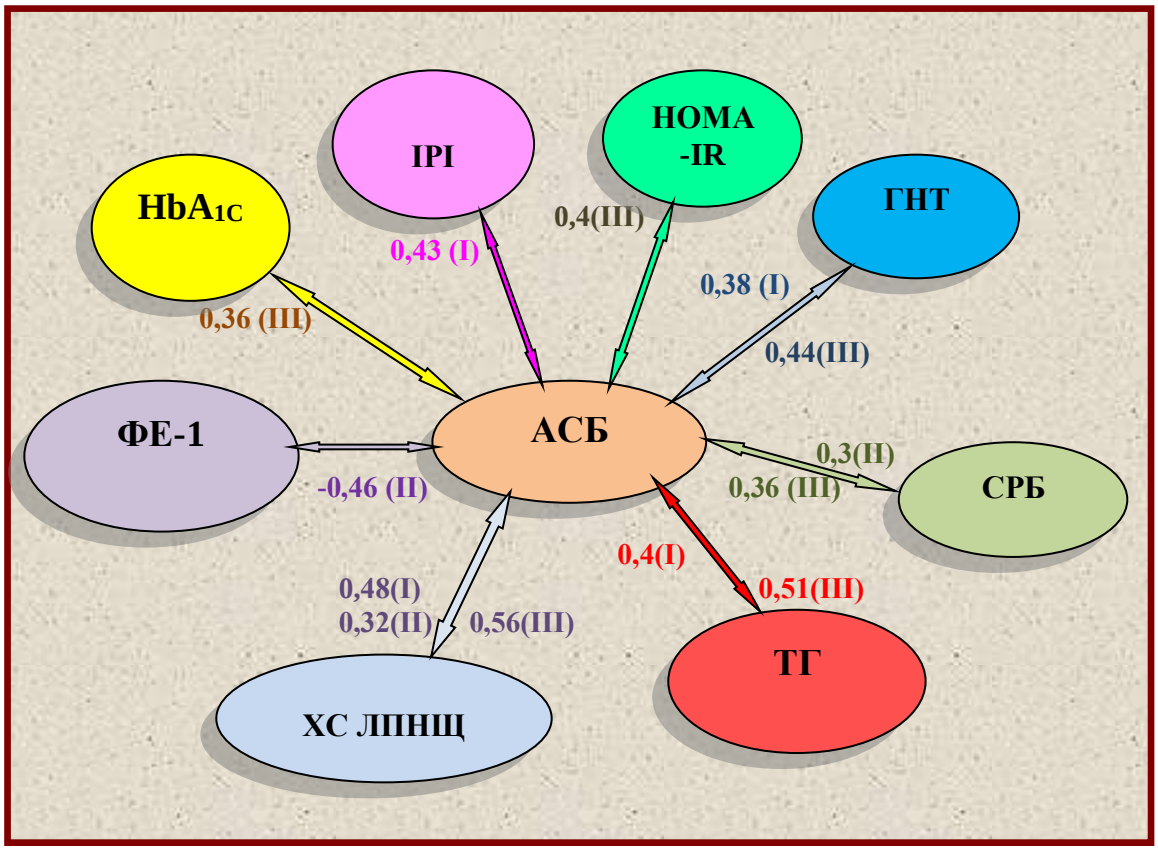

Рисунок 4.13. Кореляційні зв'язки між АСБ та показниками ліпідного, вуглеводного обміну й активного запалення у пацієнтів дослідних груп.

Таким чином, для підвищення ефективності діагностичної тактики при ЦД-2 та ХП необхідно визначити провідні показники такі, як: ТГ, ХС ЛПНЩ, HOMA-IR, ГНТ, КА, HbA_{1C}, α-амілаза з встановленням наявності АСБ.

Висновки до розділу 4:

1. В прогресуванні атеросклерозу при ЦД-2 бере участь багато факторів, найважливіщі з яких є - резистентність до інсуліну, гіперглікемія, ХС ЛПНЩ та ТГ.
2. Було встановлено, що приєднання хронічного запального процесу до наявного ЦД-2 у вигляді ХП, може призводити до значної активації процесів, що стимулюють ріст КІМ ЗСА та посилення розвитку атеросклеротичного ураження, але параметри дисфункції ПЗ - α-амілаза й ФЕ-1 у пацієнтів на ХП прямо не впливають на стан КІМ ЗСА.
3. Ендокринна дисфункція, що представлена гіперглікемією, гіперінсулінемією й інсулінорезистентністю, має пряму атерогенну дію, активність якої може бути підсилена при наявності зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ у вигляді хронічного запального процесу, як наслідок поєднання цих порушень сприяє вираженій зміні стану КІМ ЗСА.
4. Встановлено, що у пацієнтів з ізольованим ЦД-2 АСБ характеризувалась активним ростом, а у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД-2 та ХП завдяки наявності запального процесу мали більш виражені прояви атеросклерозу у вигляді підвищеної кількості крихких гетерогенних АСБ з гіпоехогенним компонентом.
5. Виявлено взаємозв’язок між показником гостроти ХП та АСБ у пацієнтів з ізольованим ХП.
6. Виявлено, що діабетична дисліпідемія сприяє прискореному розвитку атеросклерозу незалежно від рівня підвищення загального холестерину і загальної фракції ХС ЛПНЩ, завдяки хронічній незадовільній компенсації вуглеводного обміну.
7. Гіперглікемія, що асоційована з підвищенним рівнем інсуліну, прискорює розвиток та прогресування атеросклерозу.

8. Наявна гіпертригліцеридемія у пацієнтів з ЦД-2 і збільшення фракції малих щільних частинок ХС ЛПНЩ сприяють збільшенню гетерогенного змісту в атеромі та її активному зростанню у стінці судини.
9. Поєднання ЦД-2 та ХП призводить до значного та більш вираженого погіршення стану ліпідного обміну порівняно з ізольованим ЦД-2, що може призводити до прискорення розвитку та прогресування атеросклерозу.

Результати оригінальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Особливості атеросклеротичної бляшки та рівня адипоцитокінів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом. Українській терапевтичний журнал. 2020; 3: 30-36 [57].
2. Pylov D., Zhuravlyova L. Relationship between markers of atherosclerosis development and functional state of the pancreas. Sciences of Europe. 2020; 1(59): 37- 42 [222].
3. Pylov D. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency in development of atherosclerosis. Inter Collegas. 2020; 4(7): 159-163 [224].
4. Пылёв Д.И. Журавлёва Л., Взаимосвязь уровня васпина у больных сахарным диабетом 2-го типа и хронический панкреатит с наличием атеросклеротической бляшки. Терапевтический вестник Узбекистана. 2020; 3: 180 [63].
5. Пильов Д.І. Стан комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій у хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит. VIII Всеукраїнський конгрес. «Профілактика. Антиейджинг.Україна» Ліки України плюс. 2020; 1 (40): 7 [60].

6. Pylov D., Smirnov I, Zhuravlyova L. Serum vaspin level in patients with diabetes mellitus type 2 as a predictive index of atherosclerosis. 22nd European Congress of Endocrinology. 2020; Prague, Czech Republic [225].
7. Pylov D. Relationship between vaspin and carotid intima media thickness in patients with diabetes type 2. IX з'їзд ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Матеріали науково-практичної конференції ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, 2019; 204 [227].

РОЗДІЛ 5
ОЦІНКА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ РОЛІ ВАСПІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ, ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ПРИ ПОЄДНАНІЙ ПАТОЛОГІЇ

В останні роки інтенсивно розробляється концепція про важливу роль адипоцитів в патогенезі ЦД-2 й ХП [147, 153, 155, 173], однак багато питань про особливості змін вмісту васпіну при ЦД-2 й ХП, особливо при поєднаній патології, залишаються відкритими [156, 177, 221]. Тому визначення взаємозв'язків між рівнями васпіну та показниками вуглеводного, ліпідного обміну, активного запального процесу, стану комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій та функціонального стану ПЗ у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД-2 й ХП є досить актуальним.

5.1 Взаємозв'язок концентрації васпіну з TNF-α, СРБ, показниками вуглеводного й ліпідного обміну у хворих на ЦД 2-го типу

Відомо, що ЦД-2 є метаболічним розладом з відносною інсуліновою недостатністю через низку факторів [257], одним з яких є надмірна кількість жирової тканини [258, 270, 278], яка є активним ендокринним органом [269], що секретує багато видів адипоцитокінів [279]. Усе частіше сучасні дослідження зосереджені на вивченні адипокінів, які впливають на механізми, що лежать в основі розвитку ожиріння, МС, ІР і серцево-судинної патології [89, 151, 209, 250]. Існують дослідження, щодо покращення толерантності до глюкози та чутливості до інсуліну за впливу адипокіну - васпіну, і в той же час продукція васпіну асоціюється із захворюваннями, пов'язаними з підвищеною масою тіла у людини [97, 101], що ймовірно, суперечить одне одному.

Тому визначення ролі васпіну у пацієнтів з ЦД-2 залежно від показників вуглеводного, ліпідного обміну та стану загального запалення є актуальним.

При аналізі рівня досліджуваних адипоцитокінів було встановлено статистично значуще підвищення показників у пацієнтів з ЦД-2 в І групі в порівнянні з групою контролю (p≤0,01) (рис.5.1).

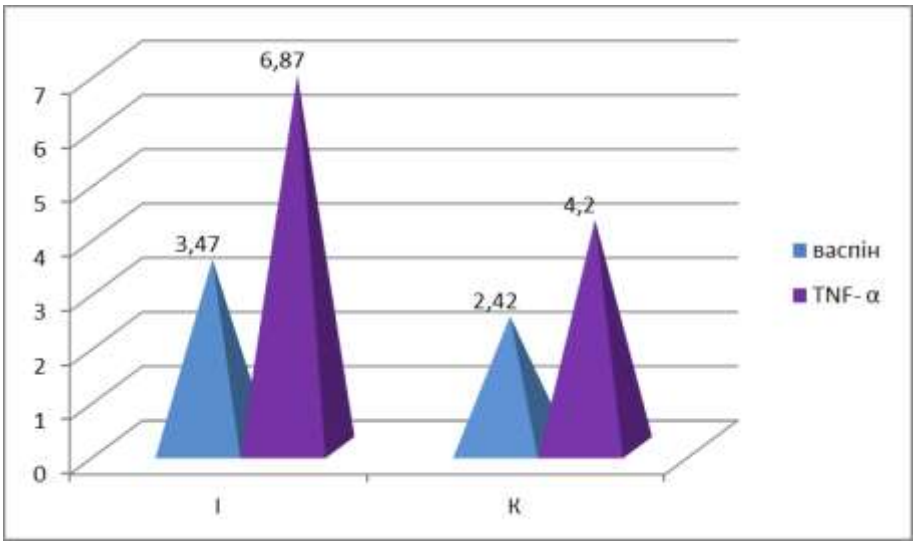

Рисунок 5.1 Значення васпіну (пг/мл) та TNF-α (пг/мл) у хворих на ЦД-2 (p≤0,01)

Виявлені тісні кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну, рівнем васпіну та TNF-α у дослідній групі (рис. 5.2).

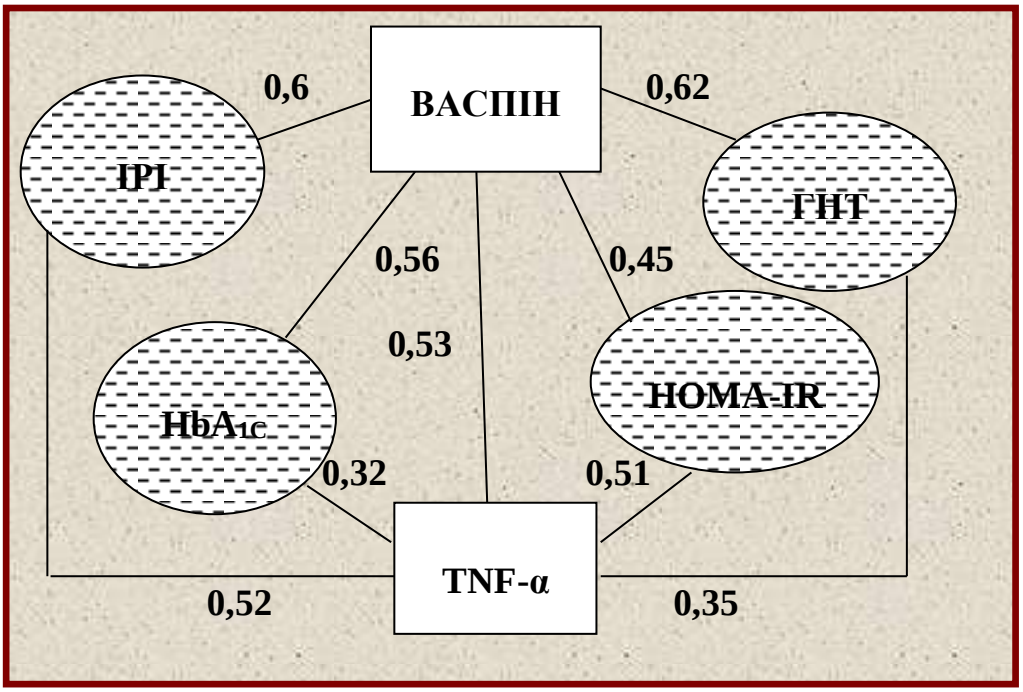

Рисунок 5.2 Кореляційні зв’язки васпіну, TNF-α та показників метаболічного профілю

Оцінюючи взаємозв'язки між показниками короткотривалої компенсаціїї вуглеводного обміну та адипокінами, можна зазначити, що рівень васпіну позитивно корелював із ГНТ (r=0,62; p<0,01), HbA_1C (r=0,56; p<0,001) та показником IP (рис.5.3-А), що обчислений опосередковано за допомогою HOMA-IR (r=0,45; p<0,05). Рівень TNF-α також мав позитивний достовірний взаємозв'язок з цими показниками, але дещо відрізнявся. Позитивний кореляційний зв'язок між васпіном та IPI (r=0,6; p<0,001) може оцінюватися як компенсаторний шлях у розвитку зниження чутливості до інсуліну (рис.5.3-Б), в той час, як взаємозв'язок TNF-α та IPI (r=0,52; p<0,01) може бути ланкою розвитку IP.

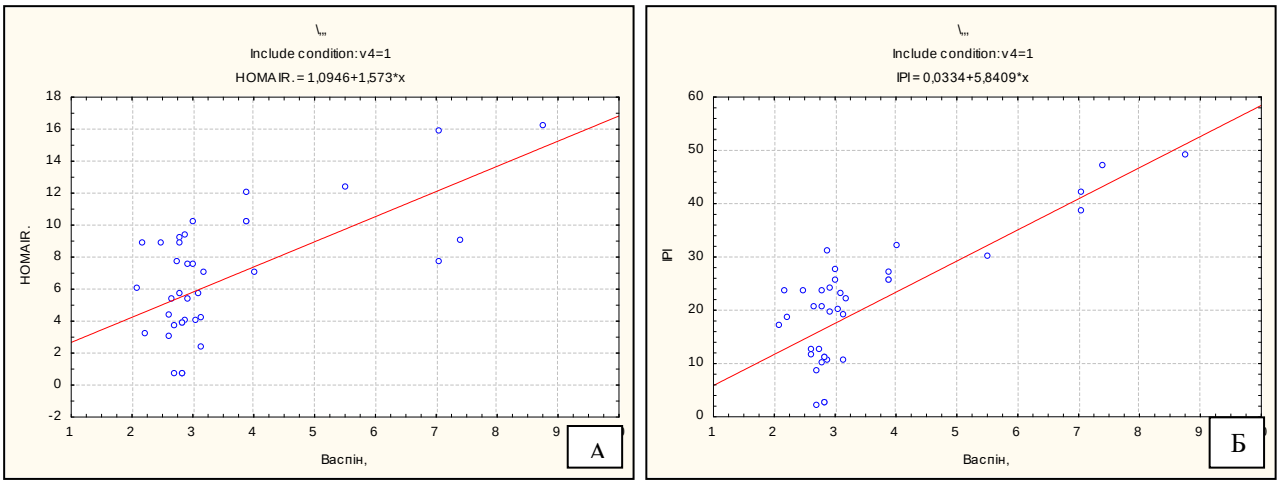

Рисунок 5.3 Позитивний помірний кореляційний зв'язок між вмістом васпіну та показником інсулінорезистентності (А) та прямий середньої сили кореляційний зв'язок між вмістом васпіну та IPI (Б) у пацієнтів з ЦД-2

Саме підвищення продукції TNF-α може розцінюватися як причинний фактор при прогресуванні резистентності до інсуліну, пов'язаному з ожирінням і патогенезом ЦД-2. Виходячи з цих даних, можна висловити припущення, що васпін може впливати на розвиток IP у патогенезі ЦД-2 та є сенситайзером до інсуліну і може виступати як компенсаторний механізм, що активується у відповідь на зниження чутливості до інсуліну. Виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між вмістом васпіну та TNF-α в сироватці крові у хворих на ЦД-2 (рис.5.4).

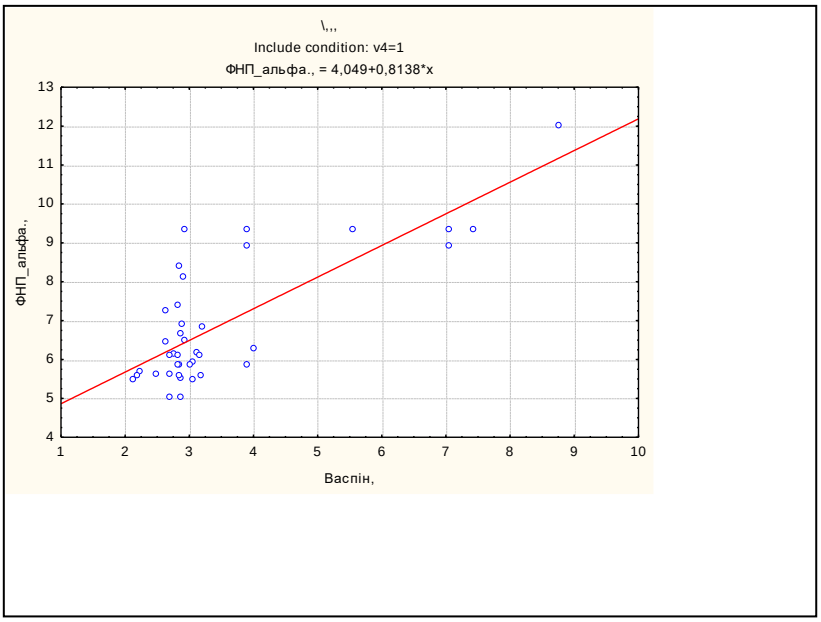

Рисунок 5.4 Прямий середньої сили кореляційний зв'язок між вмістом васпіну та TNF-α у пацієнтів з ЦД-2

Відзначено слабкий кореляційний зв'язок між TNF-α та HbA_{1c} (r=0,32; p=0,04) та значущу кореляцію васпіну й HbA_{1c} (r=0,56; p<0,01), що також може підтверджувати факт впливу васпіну на параметри довготривалої компенсації вуглеводного обміну (рис.5.5-А). Виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між значенням васпіну та маркером запалення (рис.5.5-Б) – СРБ - r =0,35 (p<0,05).

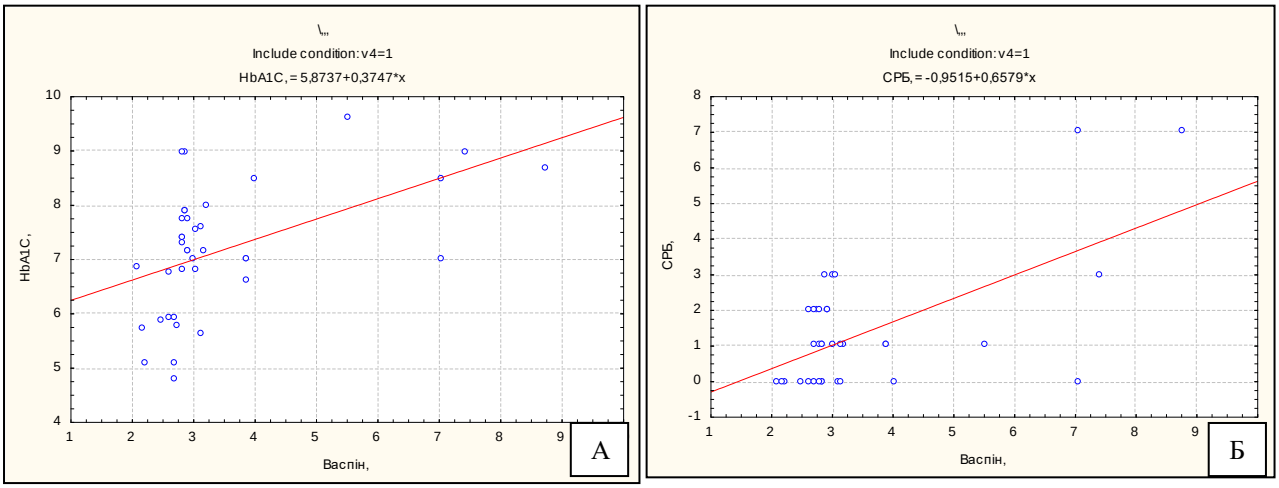

Рисунок 5.5 Прямий середньої сили кореляційний зв'язок між вмістом васпіну та HbA_{1c} (А) та помірний кореляційний зв'язок з СРБ (Б) у пацієнтів з ЦД-2

Встановлено пряму середньої сили кореляційну залежність (r=0,56; p=0,01) між вмістом васпіну в вироватції крові та ТГ (рис.5.6-А). Встановлено, що концентрація васпіну у сироватці крові позитивно корелювала з ІМТ, хоча й не мала статистичної значущості (r=0,31; p=0,052), на відміну від взаємозв'язку з обводом талії (r=0,49; p=0,01), як параметра, що відображає абдомінальне ожиріння. Також виявлено статистично значущі прямі взаємозв'язки помірної сили між TNF-α та ІМТ (r=+0,35; p=0,029), між TNF-α та ОТ/ОС (r=0,41; p=0,007); з розмірами голівки підшлункової залози виявлено прямий помірний кореляційний зв'язок - r=0,45 (p<0,005); з розмірами тіла ПЗ – виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили - r =0.52 (p<0,05).

У результаті дослідження отримано зворотню помірну кореляцію між тривалістю ЦД-2 (рис.5.6-Б) та тенденцією до підвищення концентрації васпіну (r=-0,35; p=0,02) й зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між тривалістю ЦД-2 та TNF-α (r=-0,6; p=0,067).

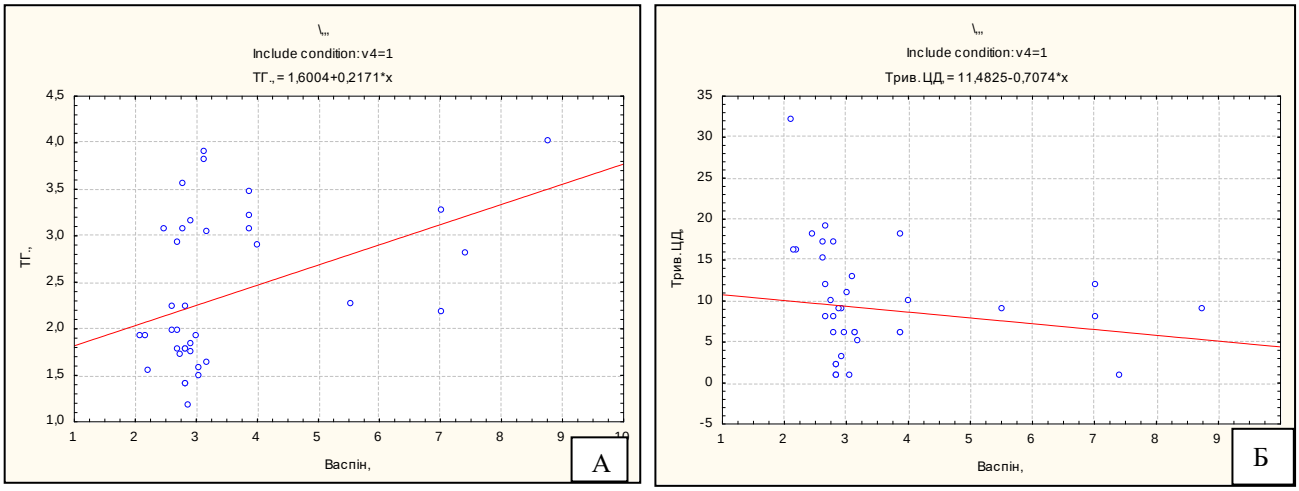

Рисунок 5.6 Прямий середньої сили кореляційний зв'язок між вмістом васпіну та ТГ (А) та зворотній помірний кореляційний зв'язок з тривалістю ЦД-2 (Б) у пацієнтів І групи

Цей результат може бути обумовлено такими факторами, як тривалість лікування, рівень досягнення компенсації та впливом медикаментів, що застосовуються для лікування ЦД-2. Однак, усі пацієнти мали стадію

субкомпенсації ЦД-2, тому ми припускаємо, що більш тривалий стаж ЦД-2 при однаковій компенсації, може призводити до зниження концентрації васпіну в сироватці крові.

При запаленні і резистентності до інсуліну, що індуковано надмірною масою жиру, підвищується концентрація васпіну у сироватці крові, тому заслуговує уваги позитивний достовірний взаємозв'язок середньої сили між васпіном та TNF-α (r=+0.53; p<0,01). Цей результат дозволяє припустити наявність захисного протизапального впливу дії васпіну, але цей висновок потребує детальнішого вивчення.

Виявлені тісні кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну, рівнем васпіну та TNF-α у дослідній групі (рис. 5.7).

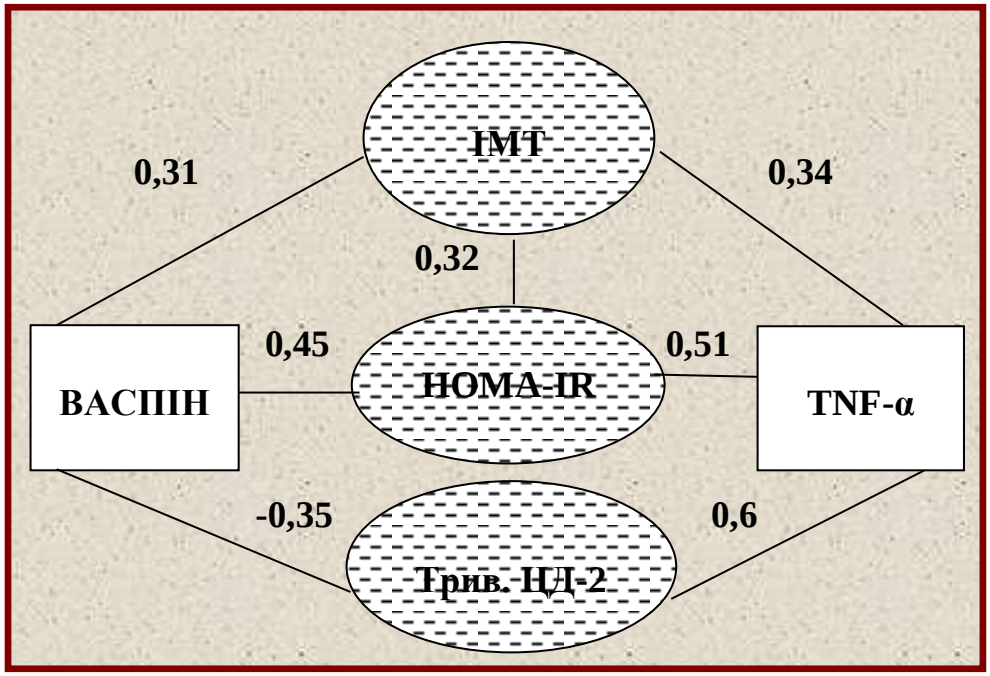

Рисунок 5.7 Кореляційні зв'язки між васпіном, TNF-α, HOMA-IR, ІМТ та тривалістю ЦД-2

У результаті аналізу не було отримано значущих гендерних та вікових відмінностей у концентраціях васпіну та TNF-α у дослідних групах, що можна пояснити відносно невеликим розміром вибірки.

Тож, результати дослідження дозволяють припустити залучення васпіну та TNF-α у порушення вуглеводного обміну. Можна вважати їх біомаркерами цього порушення, зважаючи на отримані кореляції васпіну з

ГНТ (r=0,62; p<0,01), HOMA-IR (r=0,45; p<0,05), IPI (r=0,6; p<0,001) та взаємозв’язок між TNF-α та IPI (r=0,52; p<0,01), HOMA-IR (r=0,51; p<0,01), ГНТ (r=0,35; p<0,01). Концентрація васпіну у сироватці крові позитивно корелювала з ІМТ (r=0,31; p=0,05) та з обводом талії (r=0,49; p=0,01), як параметра, що відображає абдомінальне ожиріння.

Тому, необхідні подальші дослідження, аби визначити, чи відіграє васпін причинну роль у цих відносинах, чи, все ж таки, є циркулюючим біомаркером, який покращує чутливість до інсуліну та має пртотизапальну дію. Отримані дані дозволили відмітити достовірний взаємозв'язок між концентрацією васпіну та глікемічним статусом. Збільшений рівень васпіну у пацієнтів з ЦД-2 порівняно з контрольною групою дає змогу висунути припущення, щодо впливу вивченого адипокіну на показники вуглеводного обміну.

5.2. Активність васпіну у хворих на хронічний панкреатит.

У результаті проведеного дослідження щодо визначення активності васпіну та TNF-α у пацієнтів з ХП було встановлено тенденцію до підвищення рівню васпіну та достовірне підвищення прозапального цитокіну: рівень TNF-α підвищився у 1,9 рази порівняно з контролем (рис.5.8).

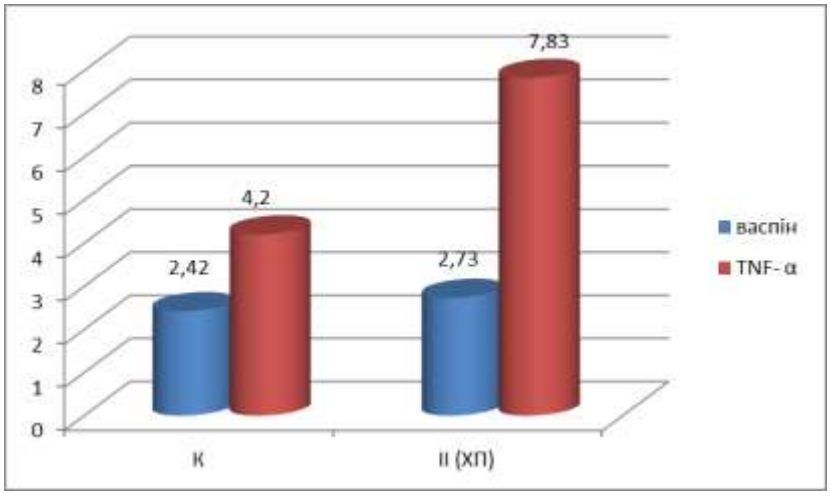

Рисунок 5.8 Значення адипоцитокінів у хворих на ХП (пкг/мл)

Аналіз отриманих даних щодо визначення функціонального стану підшлункової залози (рис.5.9) дозволив встановити екзокринну дисфункцію ПЗ в дослідній групі порівняно з групою контролю, а саме підвищення вмісту α-амілази у 2,1 рази (52,36±2,8 г/г*л) порівняно з контрольними значеннями (24,71±1,1 г/г*л, $p<0,05$); зниження концентрації ФЕ-1 у 2 рази (167,89±8,4 мкг/г) порівняно з контролем (348,96±12,1 мкг/г, $p<0,05$); підвищення показника активності запального процесу СРБ у 25,8 рази (3,1±0,4 ум.од.) порівняно з аналогічним групи контролю (0,12±1,0 ум.од.).

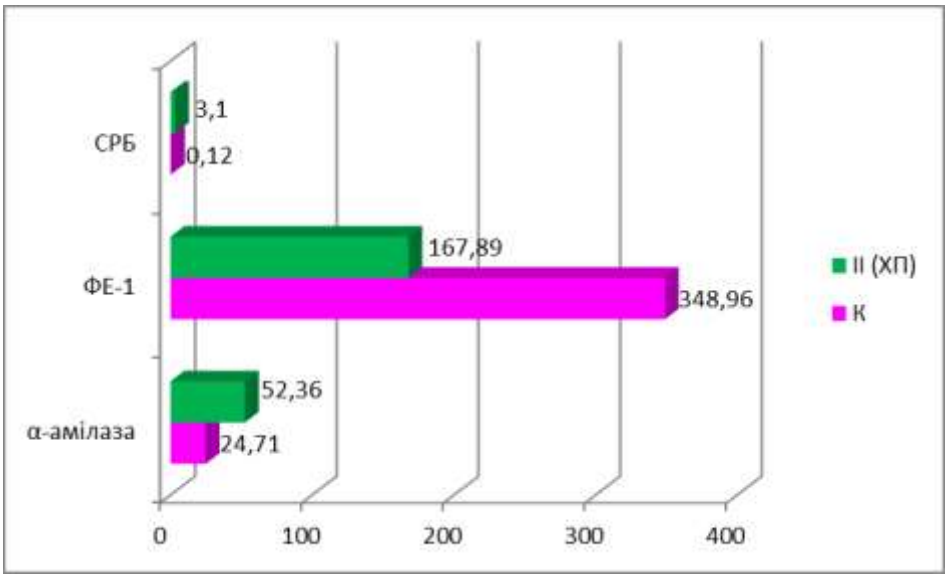

Рисунок 5.9 Значення провідних показників функціонального стану підшлункової залози у хворих на ХП

У дослідженні було отримано наступні взаємозв'зки (рис.5.10): між рівнем васпіну й ФЕ-1 та рівнем СРБ й ФЕ-1 виявлено зворотний середньої сили кореляційний зв'язок ($r=-0,6$ й $r=-0,62$, $p<0,05$); васпіном й СРБ виявлено прямий помірний кореляційний зв'язок ($r=0,3$, $p<0,001$), СРБ та TNF-α - прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r=0,55$, $p<0,005$); васпіном та TNF-α прямий високої сили кореляційний зв'язок ($r=0,71$, $p<0,001$). Встановлено прямий помірний кореляційний зв'язок рівня васпіну з показником функціонального стану підшлункової залози - α-амілазою - $r=0,3$ ($p<0,05$).

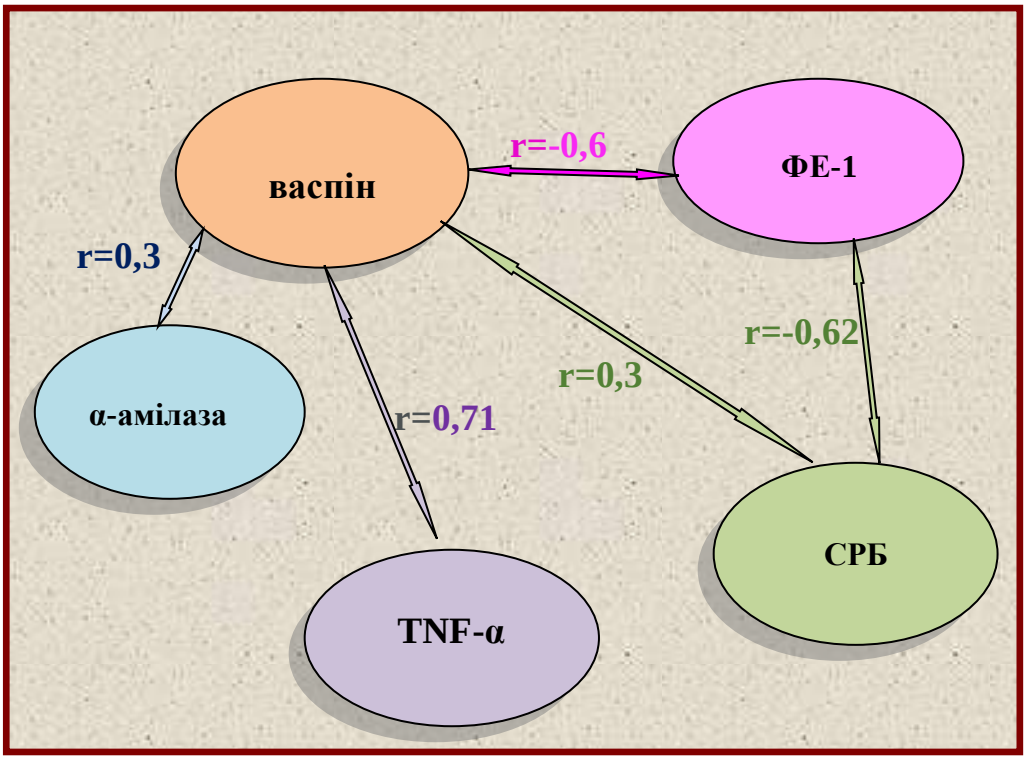

Рисунок 5.10 Кореляційні зв'язки між рівнем васпіну та показниками ліпідного, вуглеводного обміну й активного запалення у пацієнтів II групи

Таким чином, збільшення рівня васпіну у пацієнтів з ХП є компенсаторною реакцією для антагонізування дії TNF-α та інших протеаз, які набувають активності при процесі запалення [215], тому васпін може бути, як самостійний чинник компенсаторної ролі у протизапальному впливі.

5.3. Оцінка рівню васпіну та взаємозв'язок показників вуглеводного, ліпідного обміну у пацієнтів з ізольованою патологією та при поєднаному перебігу ЦД-2 та ХП

При аналізі отриманих результатів було встановлено, що рівень васпіну був знижений у 1,4 рази порівняно з контролем та у 1,9 рази порівняно з пацієнтами, що хворіють на ЦД–2, на відміну від I та II груп, де концентрація васпіну була підвищеною (рис.5.11). Що стосується значень прозапального цитокіну TNF-α, то концентрація TNF-α була збільшена у 2,3 рази порівняно з контролем (рис.5.12).

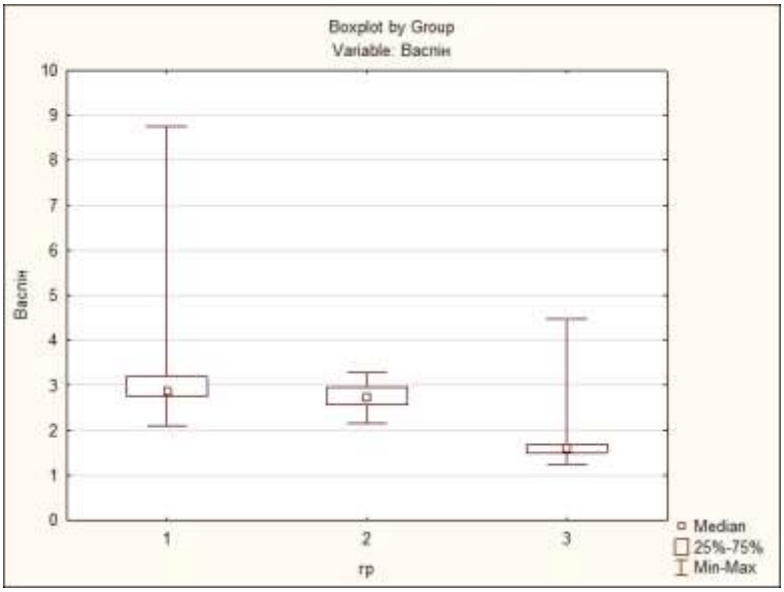

Рисунок 5.11 Вміст васпіну у обстежених групах хворих (пкг/мл)

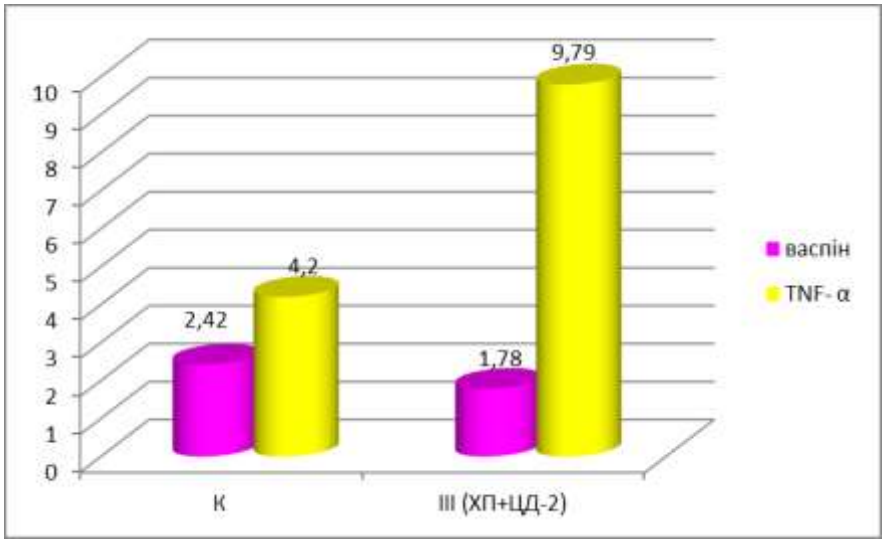

Рисунок 5.12 Значення адипоцитокінів у хворих при поєднанній патології ЦД-2 й ХП (пкг/мл)

За результатами визначення рівнів адипоцитокінів - васпіну та TNF-α (рис. 5.13) за допомогою статистичного аналізу був виявлений достовірний зворотний середньої сили кореляційний взаємозв'язок між рівнем васпіну та TNF-α: r = -0,63 ($p < 0,05$).

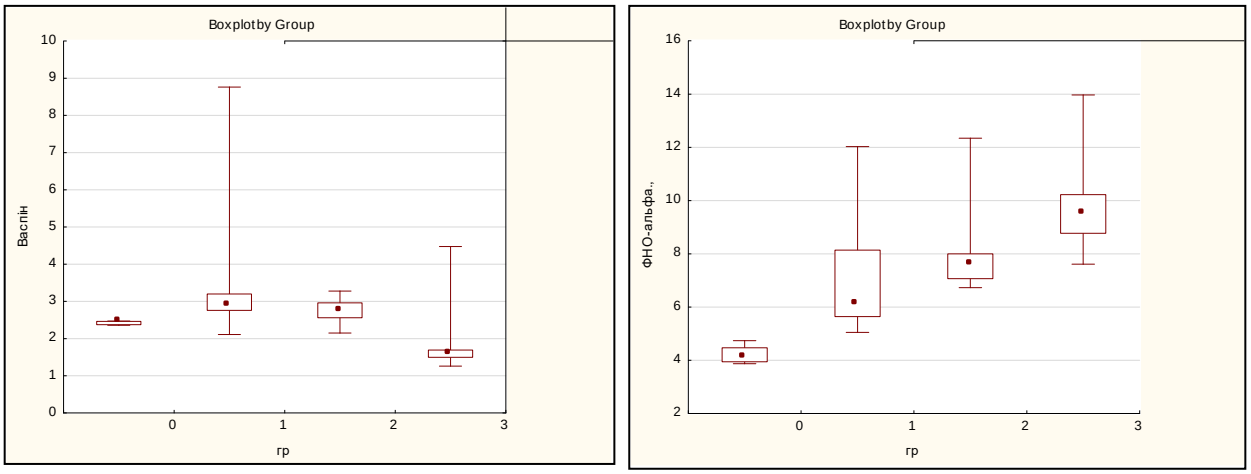

Рисунок 5.13 Значення рівня васпіну та TNF-α при ЦД-2, ХП й при поєднаній патології ЦД-2 й ХП

Цей результат припускає наявність захисного протизапального впливу дії васпіну. В ході дослідження були отримано достовірний зворотній помірний кореляційний зв'язок васпіну (рис. 5.14) з тривалістю захворювання на ЦД-2 (r =-0,44, p<0,05). Виявлено статистично начущий прямий середньої сили кореляційний зв'язок між TNF-α й тривалістю ЦД-2 (r=0,6; p=0,001).

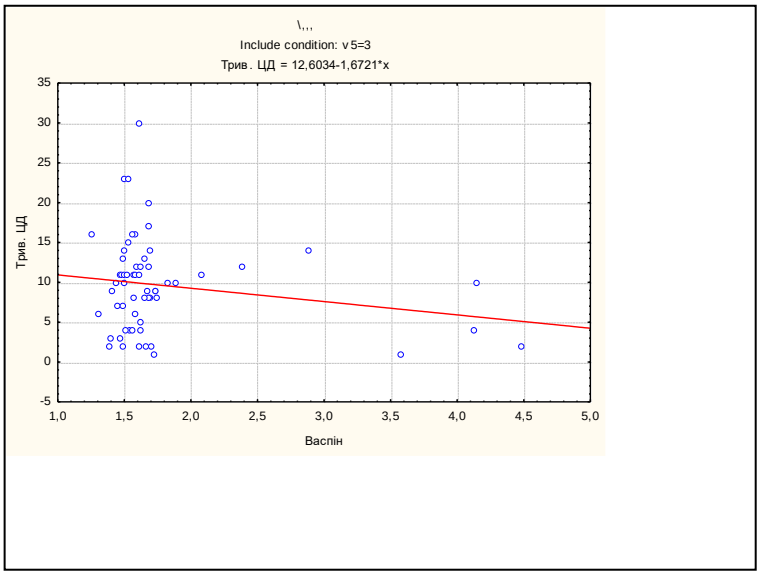

Рисунок 5.14 Зворотній помірний кореляційний зв'язок між тривалістю ЦД-2 та вмістом васпіну у пацієнтів I групи

Показники вуглеводного обміну мали наступні кореляції з рівнем васпіну (рис.5.15): виявлено зворотний середній кореляційний зв'язок з: ГНТ

- r = -0,61 (p<0,05); з IPI - r =-0,67 (p<0,05); з HOMA-IR - r=-0,5 (p<0,05); з HbA1c r=-0,6 (p<0,05). З показниками ліпідного обміну було встановлено зворотній помірний кореляційний зв'язок між рівнем васпіну в сироватці крові та ТГ - r =-0,43 (p<0,05); з ХС ЛПНЩ - r=-0,35 (p<0,05), але не було встановлено статистично достовірної кореляції між рівнем васпіну в сироватці крові та ЗХС, ХС ЛПВЩ; з показником маркеру запалення СРБ виявлено зворотній помірний кореляційний зв'язок - r =-0,41 (p<0,05).

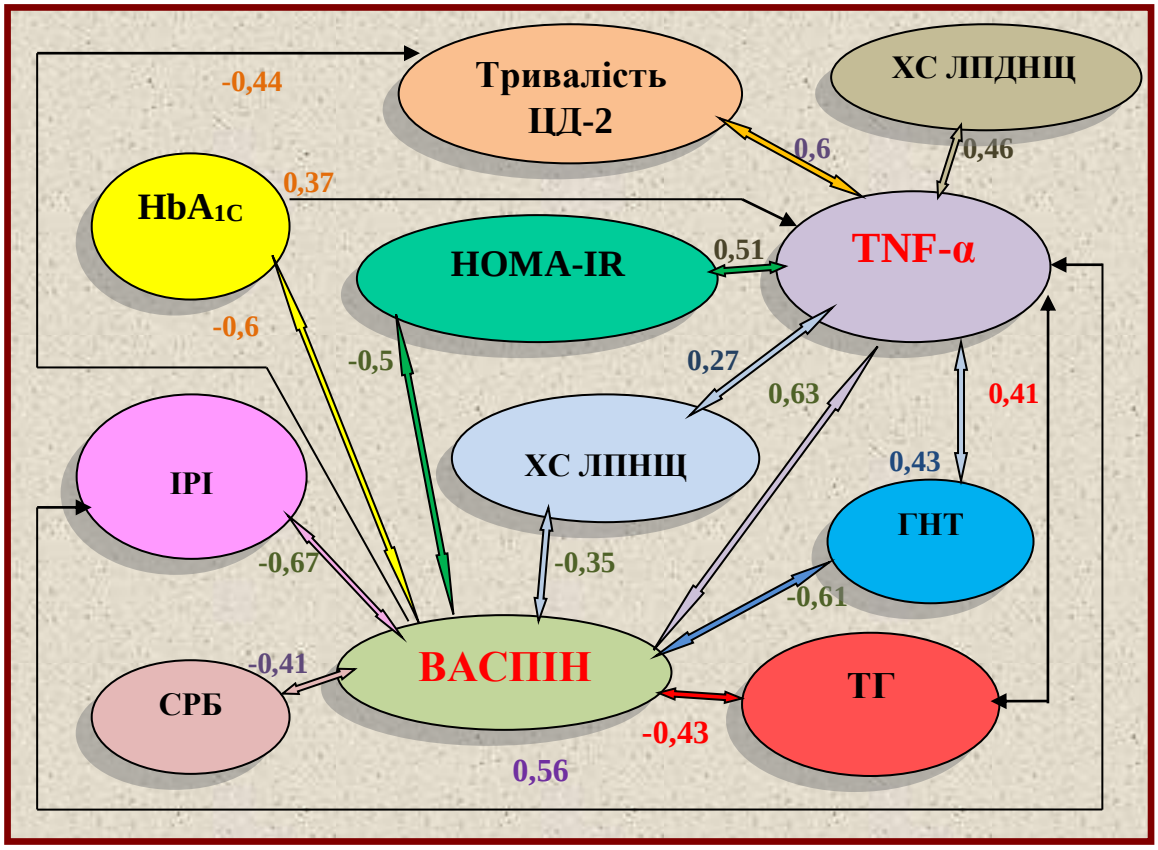

Рисунок 5.15 Кореляційні зв'язки між концентрацією васпіну й TNF-α та показниками ліпідного, вуглеводного обміну, активності запального процесу та тривалістю ЦД-2 у пацієнтів груп

При визначенні взаємозв'язків TNF-α з атерогенними факторами вуглеводного обміну було виявлено прямий помірний кореляційний зв'язок з: ГНТ - r =0,43 (p<0,05); HbA1c - r=0,37 (p<0,05); IPI - r=0,56 (p< 0,05); HOMA-IR - r=0,51 (p<0,05). З показниками ліпідного обміну виявлено прямий помірний кореляційний зв'язок з: ТГ - r = 0,41 (p<0,001); ХС ЛПНЩ -

r= 0,27 (p<0,03) та ХС ЛПДНЩ - r = 0,46 (p< 0,001). Помірний зворотній кореляційний зв'язок виявлено між TNF-α та показником функціонального стану ПЗ - ФЕ-1 (r = -0,34, p<0,05).

5.4. Параметри впливу на рівень вмісту васпіну в сироватці крові у пацієнтів з ЦД-2 й ХП з прогнозуванням ризику виникнення атеросклерозу.

Для більш детального визначення патогенетичної ролі васпіну у виникненні та перебігу коморбідних станів було використано метод багатовимірної статистики – регресійний аналіз, що дозволяє виявити параметри, які суттєво впливають на прогноз захворювання.

На підставі регресійного аналізу було створено 3 математичні моделі для прогнозування змін рівню васпіну у пацієнтів основних груп та серед провідних показників вуглеводного, ліпідного обміну, активності запального процесу та функціонального стану ПЗ з виділенням групи критеріїв - параметрів впливу (ПВ).

Аналіз кореляційних ПВ, що мали асоціацію із вмістом васпіну на прогнозування ризику виникнення атеросклерозу, коефіцієнтів співвідношення вмісту адипоцитокінів (васпіну, TNF-α) з показниками ліпідного, вуглеводного обміну, показником активності запального процесу (СРБ) й стану КІМ ЗСА надав можливість обґрунтувати моделі регресії з визначенням змін провідних критеріїв і маркерів прогнозування значень васпіну (табл.5.1). Виявлено, взаємовпливи концентрації васпіну у сироватці крові пацієнтів І групи і наступних показників: ІРІ, ФЕ-1 та TNF-α. Коефіцієнт множинної кореляції R, що характеризує тісноту зв'язку між предикторами та відгуком, дорівнював 0,88, що свідчить про високий рівень адекватності моделі. Таблиця містить стандартизовані (b^*) та нестандартизовані (b) регресійні коефіцієнти (ваги), їх стандартні похибки, значення t-критерію та рівні значущості. Величини b^* коефіцієнтів дозволяють оцінювати внески кожного з предикторів у формування відгуку (значення васпіну).

Таблиця.5.1

Регресія показника васпіну від IPI, ФЕ-1 та TNF-α у пацієнтів I групи

показник	R = 0,88168691; r = 0,77737181; корекція r= 0,75828940 F (3,35)=40,738, p <0,00000; ст.похибка = 0,75598					
	b^*	похибка b*	b	похибка b	t	p
константа	-	-	4,729211	1,890614	2,50142	0,017198
IPI	0,493788	0,106424	0,065420	0,014100	4,63981	0,000047
ФЕ-1	-0,252779	0,082799	-0,017268	0,005656	-3,05292	0,004310
TNF-α	0,378658	0,109415	0,358348	0,103546	3,46075	0,001437

Тож, у пацієнтів I групи провідними є показники IPI зі значенням стандартизованого коефіцієнта (b* = 0,49) та TNF-α (b* = 0,37) відповідно, що асоціювалось зі збільшенням вмісту васпіну, тоді як негативний коефіцієнт b* при ФЕ-1 (b* = –0,25) свідчив про зниження рівня адипокіну. Всі показники є статистично значущими (p<0,05).

Наступний фрагмент протоколу дослідження, що містить часткові коефіцієнти кореляції та значення толерантності дозволяє оцінити ступінь впливу кожного із виділених параметрів на рівень васпіну за умови, що інші параметри фіксовані на постійному рівні. Аналогічно стандартизованим b^* коефіцієнтам вони дозволяють ранжувати вплив предикторів за їх впливом на відгук (табл. 5.2).

Встановлено, що найменш впливовими з такої точки зору у групі пацієнтів з ЦД-2 є показник - ФЕ-1.

Високі значення толерантності ФЕ-1 (T=0,92) свідчать про вплив показника у рівнянні регресії. Проте за відсутності ФЕ-1 модель втрачає свою вірогідність, що можливо зумовлено й обмеженістю вибірки.

Таблиця 5.2

Змінні у моделі регресії для І групи при розрахунках

№	Variables currently in the Equation; DV: Васпін	Показник (змінна)		
		IPI	ФЕ-1	TNF-α
1	b*	0,493788	-0,252779	0,378658
2	часткова кореляція	0,617120	-0,458579	0,504927
3	напівчасткова кореляція	0,370047	-0,243485	0,276011
4	толерантність	0,561607	0,927814	0,531322
5	R^2	0,438393	0,072186	0,468678
6	t(35)	4,63981	-3,05292	3,46075
7	p	0,000047	0,004310	0,001437

Встановлено, що у ІІ групі пацієнтів при відтворені структури, яка прогнозує значення васпіну, на статистично значущому рівні брали участь показники СРБ (b* = 0,28), TNF-α (b* = 0,70), ТГ (b* = –0,26) і ХС ЛПДНЩ (b* = 0,25) зі значенням стандартизованого коефіцієнта відповідно (табл.5.3).

Таблиця. 5.3

Маркери прогнозування значення васпіну у пацієнтів ІІ групи

показник	Підсумок регресії для залежної змінної: Васпін R=0,89655633; r= 0,80381326; корекція r = 0,78316202 F (4,38)=38,923, p<0,00000; ст.похибка= 0,11382					
	b*	ст. похибка b*	b	станадртна похибка b	t (35)	p-value
константа	-	-	2,047622	0,070139	29,19397	0,000000
СРБ	0,282265	0,091914	0,018618	0,006063	3,07097	0,003930
TNF-α	0,704685	0,100857	0,084229	0,012055	6,98699	0,000000
ТГ	-0,268272	0,110088	-0,119194	0,048912	-2,43689	0,019608
ХС ЛПДНЩ	0,255970	0,103289	0,269410	0,108712	2,47819	0,017763

Коефіцієнт множинної кореляції у II групі між параметрами впливу та відгуком дорівнював 0,9, що свідчить про високу якість моделі. Коефіцієнт b^* кожного з показників характеризував його внесок у формування рівня васпіну. Найбільший вагомий вплив на значення васпіну у пацієнтів II групи мали показники TNF-α (b*=0,70) та СРБ (b*=0,28): збільшення значень останніх спричиняло гіперваспінемію. Негативний коефіцієнт мав показник ліпідного обміну - ТГ (b*=-0,26), що свідчило про його обернено пропорційний зв'язок з васпіном.

Крім того, сумісні значення часткових коефіцієнтів кореляції та показників толерантності, що склали (b* = 0,75 та Т = 0,5) відповідно (максимально високий перший та максимально низький другий) є додатковим доказом достатньо вагомої асоціації васпіну з показником TNF-α. Таким чином, сумуючи, можна зробити висновки про те, що у пацієнтів з ХП рівень васпіну більш за все залежав від показників TNF-α та СРБ (табл. 5.4).

Таблиця. 5.4.

Змінні у моделі регресії для II групи

№	Variables currently in the Equation; DV: Васпін	Показник (змінна)			
		СРБ	TNF-α	ТГ	ХС ЛПДНЩ
1	b*	0,282265	0,704685	-0,268272	0,255970
2	часткова кореляція	0,445908	0,749869	-0,367633	0,373002
3	напівчасткова кореляція	0,220658	0,502034	-0,175097	0,178065
4	толерантність	0,611118	0,507548	0,425998	0,483923
5	R^2	0,388882	0,492452	0,574002	0,516077
6	t	3,07097	6,98699	-2,43689	2,47819
7	p	0,003930	0,000000	0,019608	0,017763

У результаті проведеного регресійного аналізу було встановлено, що у пацієнтів III групи з коморбідною патологією ЦД-2+ХП статистично

значущий внесок при відтворенні показника васпіну мали показники: ГНТ, IPI, ФЕ-1, TNF-α, СРБ та АСБ (табл. 5.5).

Таблиця. 5.5

Маркери прогнозування значення васпіну у пацієнтів ІІІ групи

показники	Підсумок регресії для залежної змінної: Васпін R= 0,61394228; r=0,37692513; корекція r= 0,35401796 F(5,136)=16,454, p<0,00000; ст.похибка= 0,92415					
	b*	ст. похибка b*	b	ст. похибка b	t	p-value
константа	-	-	-1,04859	0,688435	-1,52315	0,130043
ГНТ	0,273773	0,077302	0,09569	0,033055	2,89479	0,004421
IPI	0,224211	0,075793	0,01824	0,007934	2,29851	0,023058
ФЕ-1	0,154366	0,112885	0,00702	0,001486	4,72636	0,000006
TNF-α	0,331007	0,119608	0,16139	0,58318	2,76743	0,006437
АСБ	-0,354633	0,080012	-0,71664	0,161688	-4,43226	0,000019

Коефіцієнт множинної кореляції дорівнював 0,6, тобто був досить вагомим. Найбільший вплив на значення васпіну мали показники TNF-α (b*=0,33), ГНТ (b*=0,27), IPI (b*=0,22), ФЕ-1 (b*=0,15) та наявність бляшок (b*=–0,35). Обернено пропорційний зв’язок виявлено між наявністю АСБ і показником васпіну. Частковий коефіцієнт кореляції (b*=–0,35) з показником толерантності (T=0,71) у ІІІ групі визначали вагомість впливу наявності бляшок на показник васпіну (таблиця 5.6).

Таким чином, за ПВ, що асоційовані із рівнем васпіну у пацієнтів основних груп дослідження, можна вважати набір показників: IPI, ФЕ-1, TNF-α, СРБ, ТГ, ЛПДНЩ, ГНТ та АСБ. При цьому група з коморбідною патологією характеризувалася поєднанням показників, що були ключовою ланкою впливу на рівень васпіну у І-ій та ІІ-ій груп дослідження.

Таблиця 5.6

Змінні у моделі регресії для ІІІ групи пацієнтів

№	Variables currently in the Equation; DV: Васпін	Показник (змінна)				
		ГНТ	IPI	ФЕ-1	TNF-α	АСБ
1	b*	0,273773	0,224211	0,154366	0,331007	-0,354633
2	часткова кореляція	0,240915	0,193376	0,375607	0,230893	-0,355270
3	напівчасткова кореляція	0,195938	0,155578	0,319910	0,187317	-0,300003
4	толерантність	0,766692	0,797522	0,359525	0,320242	0,715641
5	R^2	0,233308	0,202478	0,640475	0,679758	0,284359
6	T	2,89479	2,29851	4,72636	2,76743	-4,43226
7	P	0,004421	0,023058	0,000006	0,006437	0,000019

У ІІІ групі долучився новий параметр – АСБ, як наслідок стійкого порушення ліпідного і вуглеводного обміну та приєднання процесу запалення. Більш наочно одержані залежності представлені у зведеній таблиці 5.7, де представлено участь кожного з елементів ПВ у зміні рівню вмісту васпіну в сироватці крові пацієнтів груп дослідження.

Таблиця 5.7.

Участь параметрів впливу у зміні рівню вмісту васпіну в сироватці крові пацієнтів груп дослідження

Група	Параметри впливу							
	IPI	ФЕ-1	TNF-α	СРБ	ТГ	ХС ЛПДНЩ	ГНТ	АСБ
I	+	+	+	-	-	-	-	-
II	-	-	+	+	+	+	-	-
III	+	+	+	-	-	-	+	+

Візуальний аналіз таблиці дозволяє зробити висновки, що на тлі відчутної різниці у параметричних портретах І та ІІ груп пацієнтів, ІІІ група

пацієнтів з коморбідною патологією містить у собі поєднані риси обох груп, що підсилено додатковими показниками. Тож, наявність порушення ендокринної та екзокринної функції підшлункової залози [108, 204, 205] впливають на вміст васпіну у сироватці крові пацієнтів з ЦД-2 та ХП. Поєднання екзо- та ендокринного розладу посилюють механізми ІР [69, 110] та процеси атерогенезу. Так, у пацієнтів І групи найбільший вплив на рівень васпінемії мали: ІРІ, ФЕ-1 та TNF-α. У пацієнтів ІІ групи, що мали ХП, на васпінемію впливали: TNF-α, СРБ, ТГ, ХС ЛПНЩ. У пацієнтів ІІІ групи з поєднаною патологією ЦД-2 та ХП мали вплив: ІРІ, ФЕ-1, TNF-α, ГНТ, АСБ. Беручи до уваги, що високий рівень ТГ є однією з ознак діабетичної дисліпідемії на тлі ХП й стимулює утворення ХС ЛПНЩ, при поєднанні ЦД-2 та ХП має місце посилення та об'єднання механізмів ІР й процесу атерогенезу, внаслідок чого пришвидшується процес утворення АСБ. Внаслідок порушення ліпідного, вуглеводного обміну та об'єднання параметрів впливу і механізмів васпінемії у ІІІ групі долучився показник АСБ.

Отримані у досліджені показники впливу на васпінемію є параметрами, які беруть участь у атерогенезі та впливають на його активність. Саме тому показник вмісту васпіну у сироватці крові хворих на ЦД-2 та ХП можна розглядати як потенційний маркер ризику порушення серцево-судинної системи. І для того, щоб встановити взаємозв'язок між наявністю і структурною особливістю АСБ та рівнем васпіну в сироватці крові у пацієнтів з ізольованим ЦД-2 та поєднаним з ХП, пацієнти І групи та ІІІ групи були розділені на підгрупи А і Б залежно від наявності АСБ. Підгрупи 1А (n=14) й 3А (n=19) включали пацієнтів без АСБ; підгрупи 1Б (n=17) й 3Б (n=41) включали пацієнтів, що мали АСБ за даними УЗД КІМ ЗСА.

Параметри компенсації вуглеводного та ліпідного обміну статистично не розрізнялися ($p>0,05$) в підгрупах А і Б в кожній з дослідних груп. У ході дослідження було встановлено, що значення КІМ ЗСА в ІА підгруппі нижче за аналогічне в ІБ підгрупі. Значення васпіну в підгрупі ІБ мало тенденцію до

зниження порівняно з аналогічним у пацієнтів підгрупи ІА. При порівнянні отриманих даних в підгрупах ІІІА та ІІІБ відзначено, що рівень васпіну в ІІІА підгрупі мав відмінність на достовірно статистично значущому рівні ($p<0,05$) порівняно з підгрупою ІІІБ (рис.5.16). Отриманий результат свідчить, що концентрації васпіну в сироватці крові у пацієнтів в групах без АСБ була вищою, ніж у групах із АСБ в ЗСА.

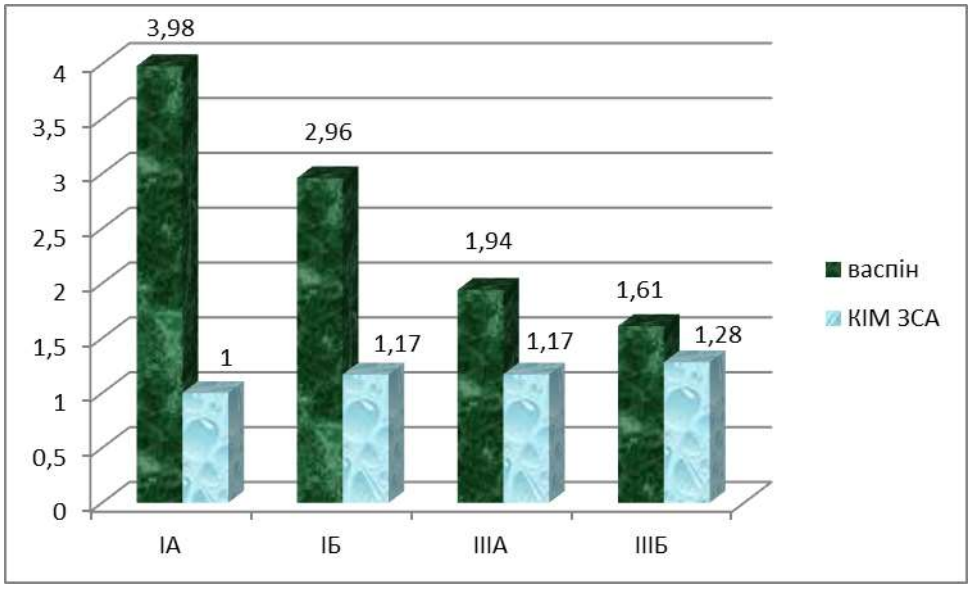

Рисунок 5.16 Значення КІМ ЗСА (мм) та васпіну (пкг/мл) в підгрупах дослідних пацієнтів

У ході дослідження було виявлено взаємозв'язок рівня васпіну з отриманими наявними АСБ: рівень васпіну у пацієнтів з ізольованим ЦД-2 без АСБ був вище рівня васпіну пацієнтів з АСБ (3,98±0,6 пг/мл і 2,96±0,8 пг/мл відповідно), однак статистичної значущості дані відмінності не мали. При коморбідній патології відмінності набували статистично значимий характер, складаючи (1,94±0,2 пг/мл) у пацієнтів без АСБ і знижуючись до рівня (1,61±0,4 пг/мл) у пацієнтів з АСБ. Можна зробити висновок, що значення васпіну впливає на атерогенез та має тенденцію до впливу на стабільність АСБ при ізольованій патології (ЦД-2; ХП), тому на підставі проведеного дослідження було розроблено спосіб прогнозування розвитку атеросклерозу у пацієнтів на ЦД-2, ХП та при їх поєднанному перебігу

шляхом створення математичної моделі розвитку атеросклерозу у пацієнтів з ЦД-2 та ХП.

У результаті пошуку провідних критеріїв для створення математичної моделі прогнозування виникнення серцево-судинної патології у пацієнтів з ЦД-2 й ХП серед показників, що були вивчені у дослідженні, встановлено маркери зростання КІМ ЗСА. Тому було проведено ранжування пацієнтів: під групою патології – «група 0» розуміли об'єднану групу, яка складалася з пацієнтів з ЦД-2, ХП та групу пацієнтів із коморбідним станом (всі дослідні групи пацієнтів). Групу 1 складали здорові волонтери (контрольна група у дослідженні). Першочерговою задачею був пошук показників, які б на статистично значущому рівні розділяли досліджені групи на норму та патологію. Серед ознак, що безпосередньо вивчалися у дослідженні, таких показників виявлено не було, проте з'ясувалося, що шукані властивості притаманні співвідношенню васпін/ TNF-α ($p<0,01$), рис.5.17.

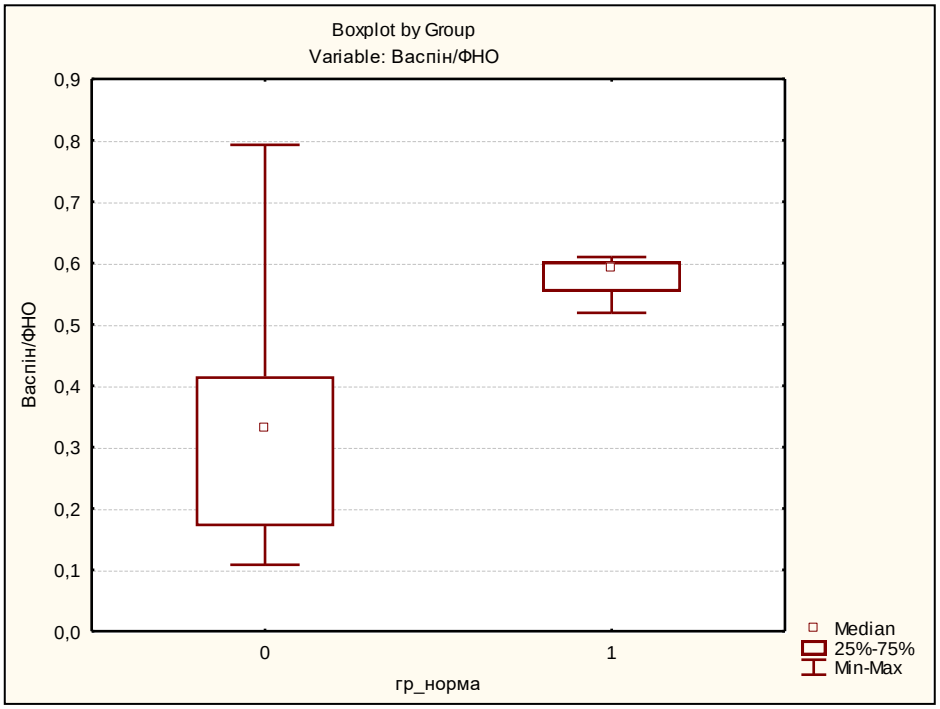

Рисунок 5.17 Коробчасті графіки значення показника васпін/ TNF-α у здорових осіб (1) та у пацієнтів з патологією (0)

Виявлено, що у нормі значення показника співвідношення васпін/TNF-α (медіана) становило 0,59 пг/мл з найбільш типовим діапазоном значень

інтерквартільними розмахом (IPX) - 0,51-0,6 пг/мл. Для пацієнтів групи патології відповідні значення становили: медіана – 0,32 пг/мл, IPX=0,18-0,41 пг/мл. Враховуючи той факт, що мінімальне значення показника у здорових волонтерів становило 0,51 пг/мл (правий коробчастий графік), а переважна більшість пацієнтів 0 групи мала значення показника васпін/ TNF-α нижчий за рівень 0,41 пг/мл (лівий коробчастий графік), аргументованим є прийняття значення 0,5 пг/мл. за рівень, що поділяє пацієнтів на здорових та хворих.

Безумовно цікавою властивістю показника співвідношення васпін/TNF-α виявився його зв'язок із показником КІМ ЗСА у пацієнтів з патологією: коефіцієнт кореляції Спірмена становив R=– 0,236, p=0,009. Примітно, що в нормі зв'язок між співвідношенням васпін/ TNF-α та КІМ ЗСА був відсутнім.

На рис.5.18 наведено діаграму розсіювання, лінію регресії та рівняння регресії залежності показника КІМ ЗСА від показника співвідношення васпін/TNF-α у пацієнтів з коморбідною патологією на тлі ЦД-2.

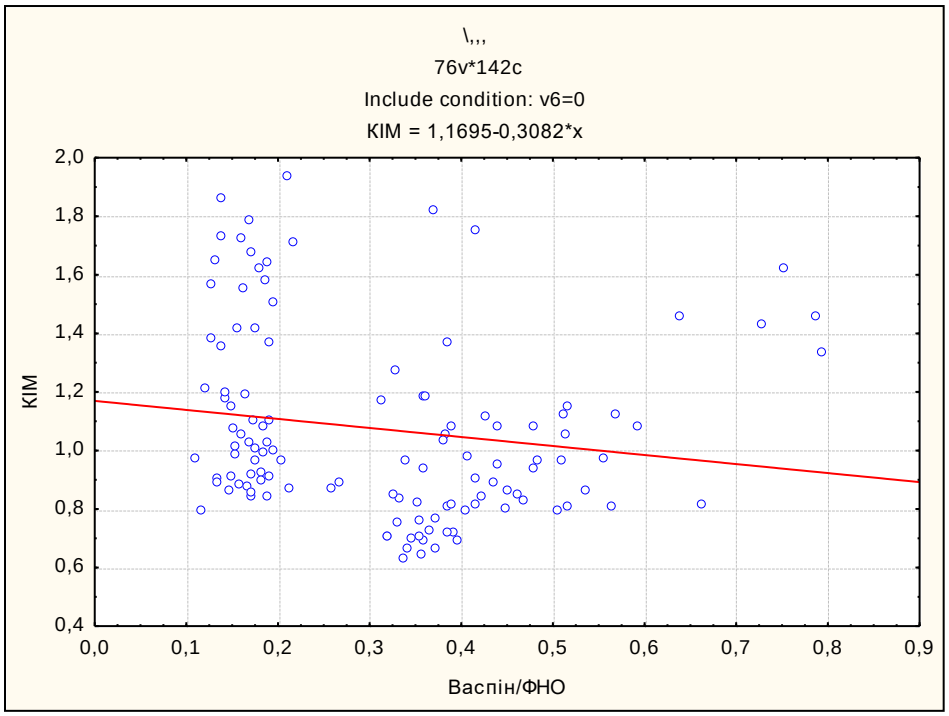

Рисунок 5.18 Діаграма розсіювання, лінія регресії та рівняння регресії у пацієнтів групи 1

На підставі встановленого показника співвідношення васпін/TNF-α можна визначити розрахункове рівняння для оцінювання значення КІМ ЗСА:

КІМ ЗСА = 1,1695 – 0,3082·(васпін/TNF-α) (5.1)

При підставлянні у формулу 5.1 значення співвідношення васпін/ TNF-α - 0,5, яке було обрано за рівень розділення, одержуємо наступну формулу:

КІМ ЗСА= 1,1695 – 0,3082·0,5 = 1,015 (5.2).

Одержане значення - 1,015 мм є дуже близьким до рівня 0,9 мм, починаючи з якого прийнято вважати наявність потовщення КІМ ЗСА. Таким чином, показник співвідношення васпін/TNF-α можна використовувати, як маркер раннього атеросклеротичного ураження судинної стінки ЗСА, а його зменшення до рівня, нижчого за 0,5 пг/мл вважати несприятливим фактором, який свідчить про її потовщення.

Висновки до розділу 5:

1. Встановлено достовірне підвищення рівня васпіну та TNF-α у обстежених пацієнтів I та II груп та знижений рівень васпіну при значному підвищенні рівня TNF-α у пацієнтів з поєднанною патологією порівняно з групою контролю.
2. Підвищений рівень TNF-α та знаження рівню васпіну у пацієнтів III групи є маркером послаблення компенсаторних можливостей організму.
3. Виявлено виражений взаємозв’язок між рівнем васпіну та показниками вуглеводного обміну: HOMA-IR, HbA1c, IPI й ГНТ, що свідчить про порушення вуглеводного обміну.
4. Отримані значення підтверджують роль цитокінової ланки в розвитку порушення захисного балансу, що дає підставу вважати дію адипоцитокінів провідною у механізмах змін показників вуглеводного та ліпідного обміну.
5. За результатами статистичного аналізу був виявлений достовірний середньої сили кореляційний взаємозв'язок між рівнем васпіну та TNF-α, що мав різноспрямовану тенденцію залежності від патології; при ЦД-2 ($r = 0,53$, $p< 0,05$); при ХП ($r = 0,71$, $p< 0,05$); та при ЦД-2

+ ХП (r =-0,63, p< 0,05), що може бути обумовлено такими факторами, як тривалість лікування, рівень досягнення компенсації та впливу медикаментів, що застосовуються для лікування ЦД-2. Однак, пацієнти не мали декомпенсацію ЦД-2, тому можна припустити, що більш тривалий стаж ЦД-2 при однаковій компенсації, може призводити до зниження концентрації васпіну в сироватці крові.

6. В ході дослідження доведено, що наявність АСБ, але не її структурні та морфологічні особливості, були зв'язані з рівнем адипоцитокінів на статистично достовірному рівні.
7. Виявлено різницю у наборі параметрів у I та II групах, що свідчить про різні механізми впливу на рівень васпіну у сироватці крові. Для III групи, окрім параметрів, характерних для I та II груп, установлено додаткові показники, а саме - АСБ.
8. В результаті розробки математичної моделі прогнозування ризику виникнення атеросклерозу при ЦД-2 й ХП встановлено, що показник співвідношення васпін/TNF-α можна використовувати, як маркер раннього атеросклеротичного ураження судинної стінки ЗСА, а його зменшення до рівня, нижчого за 0,5 пг/мл вважати несприятливим фактором, який свідчить про її потовщення.

Результати оригінальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Вплив параметрів метаболічних порушень на прогнозування рівня васпіну при ЦД-2 та ХП. Сучасна гастроентерологія. 2020; 1 (111): 17-23 [56].
2. Pylov D., Zhuravlyova L. Radzishevskaya E. Prediction of progression of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. EUREKA: Health Sciences. 2021; 1: 24-32 [223].

3. Pylov D. Significance of metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis in forecasting the level of vaspin. International scientific interdisciplinary conference ISIC. 2020; 83 [226].
4. Pylov D. The relationship between vaspin, TNF-α levels and the parameters of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. International Scientific Intedisciplinary Conference for medical students and young scientists, September 18-20, 2019: abstract book, Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2019; 74-75 [228].
5. Пильов Д. І. Активність васпіну та TNF-α у хворих на хронічний панкреатит. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. Харків, 18-20 січня 2021; 96-97 [58].
6. Пильов Д.І. Журавльова Л.В. Взаємозв'язок рівня васпіну та показників вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: Досвід та нові напрямки розвитку". Присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. 11-12 квітня 2019 року. Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України. Харків. 2019; 80-81 [159].
7. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. винахідники; патентовласник ХНМУ. Спосіб прогнозування ризику розвитку порушень серцево-судинної системи ухворих цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом. Патент на корисну модель UA № 142839. 2020 Черв. 12 [62].

РОЗДІЛ 6
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ТА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

З огляду на те, що у залучених у пацієнтів з поєднаною патологією ЦД-2 й ХП можна припустити дисфункцію ендотелію, яка виникає в результаті каскаду метаболічних порушень, що призводить до зменшення синтезу і виділення вазодилататорів таких, як оксиду азоту, простацикліну тощо, а також активації вазоконстрикторів, зокрема ендотеліну, а у подальшому - до промоції атерогенезу, а α-ліпоєва кислота впливає на процеси метаболізму в організмі та крім захисної дії на функціональний стан β-клітин ПЗ, що виявляється зниженням апоптозу клітин унаслідок зменшення оксидативного стресу, α-ліпоєва кислота має захисний вплив на судини, оскільки пригнічує процес глікування протеїнів і формування кінцевих продуктів глікозилювання, що є важливим чинником ушкодження судин у хворих на ЦД 2 типу [67, 230]. Тому метою даного підрозділу роботи було проаналізувати вплив запропонованої схеми терапії з використанням α-ліпоєвої кислоти на динаміку рівня адипокінів (васпіну, TNF-α), параметрів вуглеводного і ліпідного обміну та товщину комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії у пацієнтів з ЦД-2 типу та ХП.

Лікування пацієнтів з коморбідною патологією проводили відповідно до клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ХП згідно з наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014 р., а лікування ЦД 2 типу - згідно з наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. Пацієнти отримували цукрознижувальну терапію препаратами з групи бігуанідів, сульфонілсечовини та інгібіторів натрій-залежного ко-транспортеру глюкози-2 в індивідуально підібраному дозуванні. Залежно від вираженості симптомів недостатності зовнішньо секреторної функції ПЗ призначали поліферментний препарат (панкреатин) по 25 000 - 40 000 ОД ліпази на основний прийом їжі та 10 000 - 20 000 ОД ліпази на неосновний прийом їжі. Пацієнтам, що мали показання згідно з рекомендацій ESC 2013 призначалась

гіполіпідемічна терапія (селективним та конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази) у індивідуально підібраному дозуванні на постійній основі з наступним контролем аланінової та аспарагінової трансаміназ. Добова доза α-ліпоєвої кислоти становила 600 мг протягом 12 тижнів, спочатку препарат вводили в формі розчину - внутрішньовенно крапельно (10 ін'єкцій), з наступним прийомом протягом 3-х місяців в таблетованій формі за 30 хвилин до сніданку 1 раз на добу. Властивості α-ліпоєвої кислоти щодо дії на параметри вуглеводного обміну добре вивчено, тоді як її вплив на рівень адипокінів (васпіну, TNF-α) і КІМ ЗСА у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХП мало досліджено. Тому визначення ефективності лікування препаратом α-ліпоєвої кислоти здійснювалось на підставі встановлення параметрів вуглеводного та ліпідного обміну, рівня васпіну й TNF-α, КІМ ЗСА до та після терапії. Залежно від наявності АСБ за даними ультразвукового вимірювання товщини КІМ ЗСА пацієнтів ІІІ групи розподілили на ІІІ.1 групу (n = 19) - без АСБ та ІІІ.2 групу (n = 41) - з наявною АСБ, яку для оцінки впливу саме α-ліпоєвої кислоти в свою чергу було розділено на ІІІ.2.А (n = 21), в якій пацієнти отримували α-ліпоєву кислоту, та ІІІ.2.Б підгрупу (n = 20), в якій пацієнти не отримували цей препарат. Пацієнти ІІІ.2А групи отримували α-ліпоєву кислоту за зазначеною схемою. Порівняння результатів терапії проводили через 12 тиж.

Динаміка основних клінічних проявів зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ у дослідних підгрупах представлена на рис.6.1.

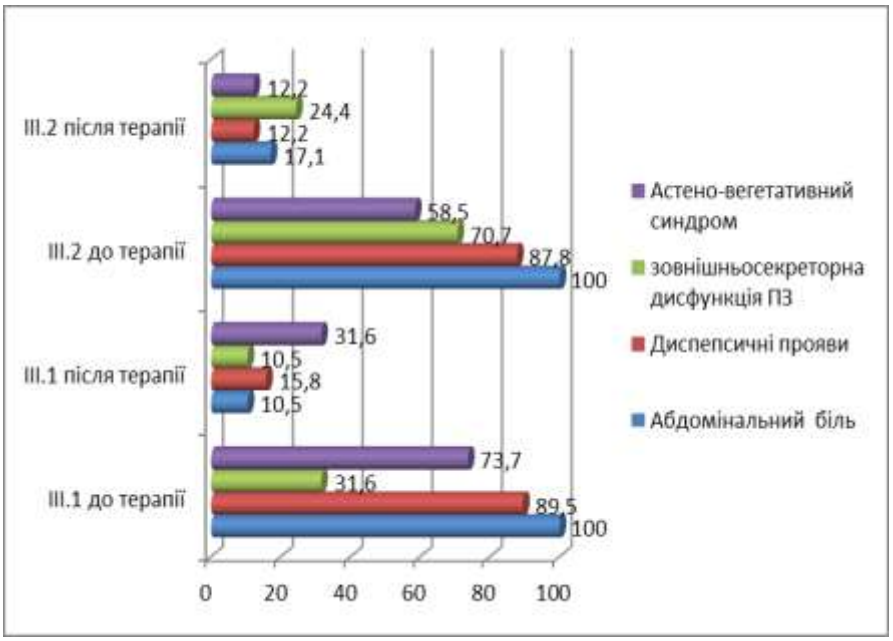

Рисунок 6.1 Зміни основних проявів зовнішньосекреторної дисфункції у пацієнтів на ЦД-2 та ХП на фоні лікування

Зміни загального стану пацієнтів відбувалися поступово. Покращення загального стану більшість пацієнтів відзначили на 8-му - 10-ту добу лікування одночасно зі зменшенням симптомів зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ (нудота, здуття, бурчання, метеоризм). У деяких пацієнтів зберігалися патологічні синдроми. Так, після лікування в III.1 групі астено-вегетативний синдром мав місце у 6 пацієнтів та у групі III.2 - у 5, диспепсичний синдром - у групі III.1 - у 3 пацієнтів й у групі III.2 – у 5, абдомінально-больовий синдром – у групі III.1 - у 2 пацієнтів й у групі III.2 – у 7. Але дані клінічні прояви зникали після терапії: абдомінальний біль й астено-вегетативний синдром на 8 добу у пацієнтів III.1 групи та на 9 добу – у пацієнтів III.2 групи; прояви зовнішньосекреторної дисфункції - на 11 добу у пацієнтів III.1 групи та на 12 добу – у пацієнтів III.2 групи, а диспепсичні прояви зникали на 10 добу у всіх пацієнтів (рис.6.2).

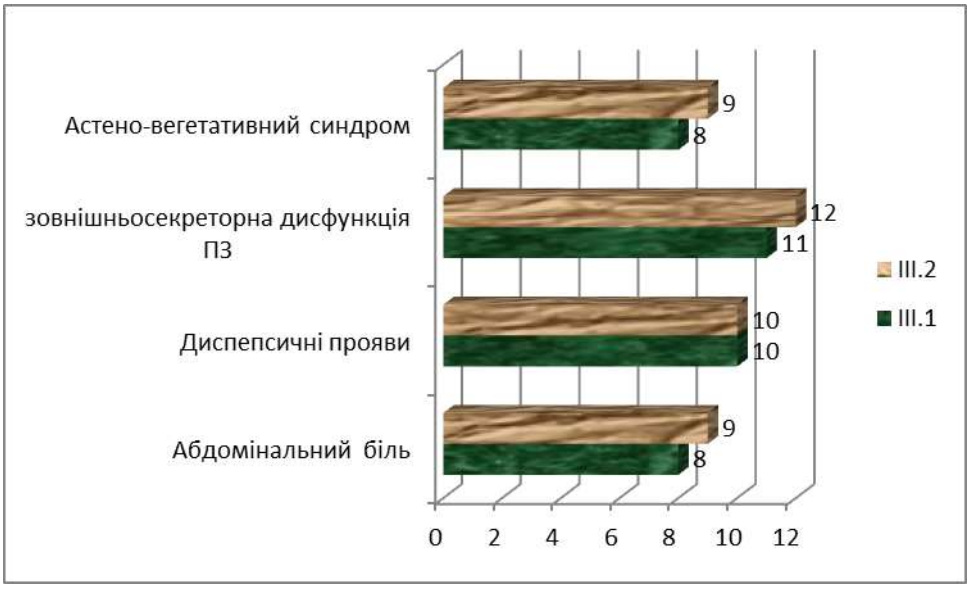

Рисунок 6.2 Термін усунення (доба) основних проявів зовнішньосекреторної дисфункції у пацієнтів на ЦД-2 та ХП після лікування

На фоні проведеної терапії динаміка основних лабораторних проявів зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ та вуглеводного і ліпідного обміну у досліджених підгрупах зазначена у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обміну (M±m) у пацієнтів з ЦД - 2 та ХП без АСБ

№	Показники	III.1 група, n=19		p
		До лікування	Після лікування	
1	ГНТ, ммоль/л	8,32±0,32	7,28±0,2	0,01
2	HbA1C, %	7,31±0,15	6,98±0,15	0,03
3	IPI, мкМО/мл	20,29±0,95	17,13±0,87	0,02
4	HOMA-IR	6,97±0,45	4,41±0,31	0,02
5	ЗХС, ммоль/л	6,06±0,29	5,31±0,3	0,061
6	ТГ, ммоль/л	2,33±0,21	2,04±0,1	0,044
7	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,11±0,15	2,81±0,15	0,065
8	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,36±0,18	1,54±0,1	0,05
9	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,98±0,08	0,81±0,07	0,047

Відзначалось вірогідне покращення параметрів вуглеводного обміну: ГНТ, HbA1C, IPI, HOMA-IR у досліджених групах. Найбільш вірогідні зміни відзначались у пацієнтів, що приймали α-ліпоєву кислоту (табл.6.2).

Таблиця 6.2

Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обміну (M±m) у пацієнтів з ЦД - 2 та ХП з АСБ

Показники	III.2А група, n=21		p	III.2Б група, n=20		p
	До лікування	Після лікування		До терапії	Після лікування	
ГНТ, ммоль/л	8,77±0,32	8,0±0,32	0,02	9,12±0,15	8,02±0,13	0,012
HbA1C, %	7,42±0,1	7,06±0,11	0,01	7,95±0,22	7,38±0,21	0,47
IPI, мкМО/мл	21,2±0,82	16,5±0,4	0,03	23,1±1,54	20,11±0,62	0,03
HOMA-IR	6,99±0,52	6,21±0,3	0,02	7,17±0,9	5,24±0,42	0,03
ЗХС, ммоль/л	6,05±0,3	5,25±0,4	0,08	6,7±0,31	6,5±0,24	0,067
ТГ, ммоль/л	2,55±0,3	2,23±0,26	0,07	2,8±0,24	2,43±0,23	0,07

Зміна рівня ТГ, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ була статистично значущої лише у пацієнтів III.1 групи,вміст ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ - у пацієнтів підгрупи III.2А. Інші показники ліпідного обміну мали тенденцію до зниження, але вона не була статистично значущою. Беручи до уваги плейотропний ефект α-ліпоєвої кислоти, порівнювались значення рівня адипоцитокінів в досліджуваних групах (табл.6.3). У пацієнтів III.1 відмічалось підвищення рівню адипокіну васпін, який мав рівень до лікування в 1,94±0,02 пг/мл і мав підвищення до 2,08±0,03 пг/мл ($p<0,05$) порівняно до та після лікування. У підгрупі III.2А спостерігалось достовірне підвищення рівня васпіну до 1,78±0,03 пг/мл, у підгрупі III.2Б, де відмічався знижений рівень васпіну до лікування - 1,61±0,02 пг/мл, отримано несуттєво

підвищення до 1,65±0,04 пг/мл, але цей результат не був статистично достовірний (p>0,05) порівняно значень до та після лікування відповідно. Отримано вірогідне зниження рівня активності прозапального адипоцитокіну TNF-α, який був підвищений до початку лікування та істотно знизився у досліджених підгрупах відповідно.

Таблиця 6.3

Динаміка вмісту васпіну, TNF-α, товщини КІМ ЗСА у пацієнтів на ЦД-2 та ХП до- та після терапії

Показники	III.1група, n=19		III.2А група, n=21		III.2Б група, n=20		К група (n=20)
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії	
Васпін пг/мл	1,94 ±0,02	2,08 ±0,03*	1,64 ±0,03*	1,78 ±0,03*	1,61 ±0,02	1,65 ±0,04	2,42
TNF-α пг/мл	8,7 ±0,18	7,14 ±0,2*	9,43 ±0,36	7,81 ±0,21*	10,04 ±0,2	8,91 ±0,2	4,20
КІМ ЗСА мм	1,17 ±0,09	1,11 ±0,08*	1,26 ±0,08	1,22 ±0,05	1,28 ±0,13	1,26 ±0,13	0,71 ±0,1

Примітка: * - вірогідно при порівнянні ідентичного показника до лікування ($p < 0,05$).

Статистично значуще збільшення вмісту васпіну в групах III.1 та III.2А є результатом активації компенсаторних механізмів, спрямованих на зниження рівня інсулінорезистентності, TNF-α та активності запального процесу і покращення сенсибілізації до ендогенного інсуліну на тлі використання α-ліпоєвої кислоти.

У групах III.1 та III.2А після 3-місячної терапії відзначено тенденцію до зменшення товщини КІМ ЗСА, у групі III.2Б зміна цього показника не була статистично значущою. Значення КІМ ЗСА після проведеного курсу лікування порівнювалось зі значеннями в період госпіталізації. При аналізі значення КІМ ЗСА на вході було виявлено його збільшення, що свідчило про атерогенез, однією зі складових якого є хронічне запалення, що мало місце у пацієнтів до лікування.

Існують дослідження, в яких фахівці довели, що після ангіостентування відбувається зниження частоти повторних стенозів судин при пероральному прийомі α-ліпоєвої кислоти за рахунок пригнічення проліферації клітин гладеньких м'язів судин [239]. Після лікування ХП на тлі ЦД 2 типу за запропонованою схемою спостерігали покращення показників функціонального стану ПЗ, статистично значуще зниження рівня α-амілази та СРБ, збільшення вмісту ФЕ-1.

При оцінці функціонального стану ПЗ виявлено статистично значуще його покращення та зниження рівня маркера запалення у підгрупах, які отримували α-ліпоєву кислоту. Отримані результати свідчать про превентивний вплив використання α-ліпоєвої кислоти щодо розвитку серцево-судинних порушень. Застосована схема лікування сприяла покращенню показників вуглеводного та ліпідного обміну, адипоцитокінового статусу, зниженню рівня прозапальних чинників і збільшенню вмісту протизапальних, впливала на товщину КІМ ЗСА, параметри функціонального стану ПЗ, патогенетичні ланки атерогенезу при ЦД 2 типу і ХП, забезпечувала стійкий глюкометаболічний контроль.

Після проведеного лікування ХП та тлі ЦД-2 за запропонованою схемою, мало місце покращення показників функціонального стану підшлункової залози, відмічалось достовірне зниження рівня α-амілази та СРБ, було діагностовано підвищення ФЕ-1 (табл. 6.4).

Таблиця 6.4.

Показники функціонального стану підшлункової залози в динаміці лікування у хворих на цукровий діабет типу 2 та хронічний панкреатит

Показник	III.1 група, n=19		III.2А група, n=21		III.2Б група, n=20		Контроль (n=20)
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії	
α-амілаза, г/г*л	31,17 ±3,07	28,81 ±2,87*	32,02 ±1,7	30,05 ±0,6	33,87 ±2,92	29,18 ±2,9*	22,71 ±3,2
СРБ	6,0±0,8	3,8±0,8*	6,87±0,3	4,5±0,4*	7,3±1,3	6,2±1,2*	0,12±0,1
ФЕ-1, мкг/г	140,98 ±2,9	146,33 ±3,1*	140,8 ±3,2	145,4 ±4,1	134,82 ±4,1	138,50 ±4,4	343 ±20,4

Примітка: * - вірогідно при порівнянні ідентичних показників після лікування ($p<0,05$).

У ході оцінки функціонального стану ПЗ отримано достовірне покращення останнього та достовірне зниження маркеру запалення у вивчаємих підгрупах, що отримували α-ліпоєву кислоту.

У патогенезі розвитку атеросклерозу при ЦД-2 типу і ХП процес запалення, адипокіновий дисбаланс, інсулінорезистентність та дисліпідемія є частою поєднаною лабораторною ознакою.

Запропонований спосіб терапії з використанням α-ліпоєвої кислоти сприяв статистично значущому покращенню стану адипоцитокінового балансу, а саме статистично значущому підвищенню рівня протизапального та інсулінсенсибілізувального адипокіну - васпіну та зменшенню рівня прозапального адипокіну - TNF-α. Виявлено тенденцію до збільшення рівня васпіну у пацієнтів, які не отримували α-ліпоєву кислоту.

Висновки до розділу 6:

1. Виявлено статистично значуще покращення параметрів вуглеводного обміну та маркерів запалення у пацієнтів, що приймали α-ліпоєву кислоту.
2. Установлено вплив α-ліпоєвої кислоти на параметри ліпідного обміну, що потребує подальшого вивчення.
3. Виявлено статистично значуще підвищення рівня васпіну та зменшення вмісту TNF-α у пацієнтів, які приймали α-ліпоєву кислоту.
4. Після 3-місячної терапії з використанням α-ліпоєвої кислоти відзначено тенденцію до зменшення товщини КІМ ЗСА.
5. Отримані результати свідчать про доцільність використання α-ліпоєвої кислоти як допоміжної терапії до схеми лікування пацієнтів з ЦД-2 типу в поєднанні з ХП.

Результати оригінальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Журавльова Л.В., Пильов Д.І. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на показники метаболізму та адипоцитокінового статусу у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом. Сучасна гастроентерологія. 2020; 5 (115): 21-27 [22].

РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поширеність захворюваності на поєднаний перебіг ЦД-2 й ХП, що ускладнюються атеросклерозом судин, неухильно зростає. Дослідження останніх років щодо патогенетичного аналізу механізмів розвитку коморбідного стану ЦД-2 й ХП продемонстрували антиінсулінорезістентну та протизапальну активність адипокінів, зокрема васпіну й TNF-α [53, 72]. Але питання, взаємозв'язків рівнів адипоцитокінів з показниками ліпідного, вуглеводного обміну, функціонального стану ПЗ й прогнозування виникнення кардиоваскулярного ризику [120] при коморбідному стані ЦД-2 й ХП недостатньо вивчені та є суперечливими. Тому з'ясування ролі адипокінів, зокрема васпіну, в розвитку метаболічних зсувів та порушенні функцій β-клітин підшлункової залози є актуальним, а розробка нових діагностичних і лікувальних тактик при поєднаному перебігу ЦД-2 й ХП має важливе практичне значення. Тож, внаслідок складного патофізіологічного перебігу ХП та ЦД-2 типу виявляється актуальним визначення певних клініко-лабораторних особливостей, що мають характерний взаємозв'язок.

Клініко-лабораторному обстеженню підлягало 114 пацієнтів з ХП та ЦД-2, з них 27,2% випадків хворих на ЦД-2, 20,2% - хворих на ХП та 52,6% випадків хворих з поєднаною патологією. Серед усіх залучених пацієнтів в дослідження відсоток чоловіків складав 36,85%, а жінок - 63,15%. У групі хворих на ЦД-2 переважали чоловіки (55%), на відміну від групи хворих з ХП та поєднанною патологією ЦД-2 та ХП, де переважали жінки (87% та 63%).

При оцінці функціонального стану ПЗ отримано підвищення рівня α-амілази у всіх досліджуємих групах. Статистично достовірне підвищення мало місце лише у пацієнтів в II-ій та III-ій групах. Отриманий результат свідчив про активність запального процесу та порушення

зовнішньосекреторної функціїї підлункової залози. У пацієнтів з коморбідною патологією в ІІІ-ій групі активність запального процесу, не була значно виражена. Значення ФЕ-1 було вірогідно нижче в ІІ-ій та ІІІ-ій групі, що свідчило про наявність зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ у хворих на ХП. Отримано максимальне зниження рівня ФЕ-1 у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД-2 та ХП в ІІІ-ій групі.

Під час проведення УЗД ПЗ розміри голівки ПЗ у пацієнтів з ізольованим ХП були статистично значуще збільшені у порівнянні з групою контролю. У пацієнтів ІІІ-ої групи розміри голівки ПЗ були статистично значуще зменшені порівняно з контрольною групою.

Встановлено, що рівень СРБ статистично достовірно перевищував референтні значення у пацієнтів ІІ-ої та ІІІ-ої груп, що підтверджує наявність запального процесу в паренхімі ПЗ при ХП. Активність мезенхімально-запального процесу була більше виражена у хворих з поєднаним перебігом ЦД-2 та ХП.

При проведенні статистичного аналізу у пацієнтів ІІ групи встановлено середній позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ФЕ-1 та розмірами голівки ПЗ ($r=0,62$); в ІІІ-ій групі було виявлено прямий високої сили кореляційний зв'язок між α-амілазою та ФЕ-1 ($r=0,79$, $p<0,05$).

Виразність функціонального стану підшлункової залози має тісний взаємозв'язок з активністю запального процеса при хронічному панкреатиті. У пацієнтів ІІІ групи встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем α-амілази та розмірами головки ПЗ ($r=0,54$).

При УЗД органів черевної порожнини було встановлено, що розміри голівки ПЗ у групі пацієнтів з поєднаним ЦД-2 та ХП, в ІІІ-ій групі, відмічались нормальний, або несуттєво зменшений розмір. Розміри тіла ПЗ у пацієнтів на ізольований ХП були збільшені, а у пацієнтів з поєднаним ЦД-2 та ХП було відмічено частіше зменшення цих розмірів.

У групах, що вивчались частіше відмічалась неоднорідна ехоструктура ПЗ. Така особливість ехоструктури виникає у зв'язку зі зниженням кількості

нормальної паренхими ПЗ та збільшенням кількості ділянок, що мають запалення та інфільтрацію – гіпоехогені ділянки, з появою осередків фіброзу і утворення кальцифікатів, що оцінюються як гіперехогенні ділянки.

Гіпотрофія ПЗ є наслідком активного процесу ремоделювання в ПЗ та за ознаками при КТ досліджені зустрічалась у 17,4% пацієнтів II групи та у 70% випадках пацієнтів III-ій групи, решта пацієнтів мали нормальні розміри за рахунок включення жирової клітковини замість тканини ПЗ.

При визначенні особливостей вуглеводного обміну у пацієнтів на ЦД-2, ХП та при поєднанному перебігу цих захворювань було встановлено, що значення ІРІ достовірно підвищенно в І-ій та III-ій групах порівняно з групою контролю та II-ою групою ($p<0,05$). Поєднаний перебіг ЦД-2 та ХП призводив до максимального зростання інсулінемії. Середне значення ГНТ у пацієнтів з ізольованим ЦД-2 та ЦД-2 поєднаним з ХП мало статистично достовірне ($p<0,05$) підвищенне порівняно з групою контролю. В досліджені значення ГНТ було статистично достовірно ($p<0,05$) вище в І-ій групі та мало максимально високе значення у пацієнтів III-ої групи. Індекс чутливості до інсуліну HOMA-IR мав статистично достовірне ($p<0,05$) підвищення у всіх вивчаємих групах порівняно з контролем. Отриманий результат підтверджує, що поєднаний перебіг ЦД-2 та ХП призводить до більш стійкої ІР та, як наслідок, це може призводить до посилення атереогенезу та прогресування процесу запалення.

Виявлено прямий середній кореляційний зв'язок між значеннями ГНТ й ІРІ у пацієнтів І групи - $r = 0,54$ ($p<0,01$) й III групи - $r = 0,62$ ($p<0,05$); HOMA-IR у пацієнтів І групи - $r = 0,53$ ($p<0,01$) й у пацієнтів III групи - $r=0,6$ ($p<0,05$). У пацієнтів III групи параметр ІРІ знаходився в прямому високому зв'язку з HOMA-IR - $r = 0,8$ ($p< 0,05$).

Значення HOMA-IR у пацієнтів III групи мали прямий середній кореляційний зв'язок із СРБ - $r=0,57$ ($p<0,05$) та зворотній з показником ФЕ-1 - $r =-0,63$ ($p<0,05$).

У досліджені вивчався стан ліпідного обміну у хворих на ізольований ЦД-2, ХП та при їх поєднанні. Отримані результати вказували на наявність гіперліпідемії, а саме: підвищення рівня ЗХС, зниження в крові рівня ХС ЛПВЩ, зростання ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та, як наслідок підвищення рівня КА.

Визначення стану комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій у хворих на ЦД 2, ХП та при поєднаному перебігу цих захворювань дозволило встановити, що значення КІМ ЗСА було статистично достовірно підвищено у пацієнтів І та ІІІ групи порівняно з групою контролю та між собою, причому максимальне підвищення показника спостерігалось у пацієнтів ІІІ групи. При вимірюванні КІМ ЗСА було зазначено, що повне диференціювання між інтимою та медіа мало місце у 80,7% пацієнтів І групи, у 91,3% ІІ групи та у 70% ІІІ групи. Часткове диференціювання комплексу інтими медіа ЗСА спостерігалось у 19,3% пацієнтів І групи, у 8,7% пацієнтів ІІ групи та у 31,6% пацієнтів ІІІ групи. Внутрішня поверхня КІМ ЗСА розцінювалась як нерівна у 29% пацієнтів І групи, у 8,7% пацієнтів ІІ групи та у 31,6% пацієнтів ІІІ групи.

При порівняльному аналізі змін КІМ ЗСА у пацієнтів І групи залежно від тривалості ЦД-2 встановлено, що у хворих з тривалістю ЦД-2 до 5 років, не виявлено статистично достовірну відмінність КІМ ЗСА порівняно з показниками ІІІ групи пацієнтів за той же проміжок часу (0,9±0,11 мм та 1,03±0,08 мм відповідно). При тривалості ЦД-2 від 6 до 10 років КІМ ЗСА становила 0,94±0,08 мм у пацієнтів ІІІ групи проти 1,18±0,05 мм ($p<0,05$) у пацієнтів ІІІ групи відповідно. Найбільші значення КІМ ЗСА були отримані у пацієнтів з тривалістю захворювання більше 10 років: у пацієнтів І групи КІМ ЗСА дорівнював 1,09 ± 0,03 мм, а у пацієнтів ІІІ групи - 1,22±0,07 мм ($p<0,05$). Отримані результати підтверджують факт впливу тривалості ЦД-2 на розвиток атеросклерозу. Достовірного взаємозв'язку товщини КІМ ЗСА та тривалістю ХП в нашому досліджені отримано не було.

Визначення наявності АСБ в загальній сонній артерії у пацієнтів на ЦД-2, ХП та при поєднанному перебігу цих захворювань дозволило встановити, що у пацієнтів І групи АСБ зустрічались у 54,8% пацієнтів; у пацієнтів ІІ групи наявність АСБ була діагностовано у 26,1% випадках, у 68,3% пацієнтів ІІІ групи АСБ, що призводило до гемодинамічних порушень

Незначущі гемодинамічні порушення зустрічались у 71% пацієнтів І групи, у 58,3 % випадків ІІІ групи та у пацієнтів ІІ групи всі виявлені стенози були гемодинамічно не значимими. Загальна кількість пацієнтів з помірними стенозами складала: 25,8% у пацієнтів І групи та 30% у пацієнтів ІІІ групи, а гемодинамічно значущі стенози були виявлені у 3,2% пацієнтів І групи та у 11,7% пацієнтів ІІІ групи. При порівняні зазначених даних в усіх досліджуємих групах була отримана достовірна різниця показників з групою контролю ($p<0,05$). При дослідженні структури АСБ було виявлено відмінності у пацієнтів різних груп. Так, в І групі у 51,6% випадків діагностовувались гетерогенні АСБ з переважанням гіперехогенних компонентів (ІІІ тип). У пацієнтів ІІ групи частіше відзначалась гомогенна структура АСБ з гіпоехогенним компонентом – у 52,2% випадків (І тип). АСБ з такою структурою є відносно стабільною, та має сприятливий прогноз щодо прогресування атеросклеротичного процесу. Також в ІІ групі у 39,1% випадків визначалися щільні атеросклеротичні бляшки (IV тип). У пацієнтів ІІІ групи найчастіше зустрічався найбільш несприятливий тип АСБ за можливістю розвитку атеросклеротичних подій, а саме - гетерогенна атеросклеротична бляшка з переважанням гіперехогенного або гіпоехогенного компонента (ІІІ тип). Такий тип АСБ було діагностовано у 61,7% випадках у пацієнтів ІІІ групи. Відсутність гомогенності АСБ свідчить про активне прогресування атеросклеротичного процесу і ризику розриву. Встановлено, що гетерогенна структура АСБ частіше зустрічалась при зростанні ступеня стенозу у вивчаємих групах. Щільні гомогенні гіперехогенні АСБ, що асоціюються зі сталим процесом атеросклерозу були діагностовані у всіх дослідних групах. Визначалося характерне поєднання

кальцинозу з фіброзом, без ділянок некрозу і крововиливів завдяки такий структурі цей тип бляшок є стійким до розриву.

Оцінюючи взаємозв'язки між показниками короткотривалої компенсаціїї вуглеводного обміну та адипокінами, можна зазначити, що рівень васпіну позитивно корелював із ГНТ (r=0,62; p<0,01), HbA_1C (r=0,56; p<0,001) та показником ІР, що обчислений опосередковано за допомогою HOMA-IR (r=0,45; p<0,05). Рівень TNF-α також мав позитивний достовірний взаємозв'язок з цими показниками, але дещо відрізнявся. Позитивний кореляційний зв'язок між васпіном та IPI (r=0,6; p<0,001) може оцінюватися як компенсаторний шлях у розвитку зниження чутливості до інсуліну, в той час, як взаємозв'язок TNF-α та IPI (r=0,52; p<0,01) може бути ланкою розвитку ІР. При запаленні і резистентності до інсуліну, що індуковано надмірною масою жиру, підвищується концентрація васпіну у сироватці крові, тому заслуговує уваги позитивний достовірний взаємозв'язок середньої сили між васпіном та TNF-α (r=0,53; p<0,01). Цей результат дозволяє припустити наявність захисного протизапального впливу дії васпіну, але цей висновок потребує детальнішого вивчення.

Результати дослідження, дозволяють припустити залучення васпіну та TNF-α у порушення вуглеводного обміну, або, що вони, принайні, є біомаркерами цього порушення зважаючи на отримані кореляції васпіну з ГНТ (r=0,62; p<0,01), HOMA-IR (r=0,45; p<0,05), IPI (r=0,6; p<0,001) та взаємозв'язок між TNF-α та IPI (r=0,52; p<0,01), HOMA-IR (r=0,51; p<0,01), ГНТ (r=0,35; p<0,01). Концентрація васпіну у сироватці крові позитивно корелювала з обводом талії (r=0,49; p=0,01), як параметра, що відображає абдомінальне ожиріння.

При аналізі результатів щодо оцінки рівню васпіну та встановлення взаємозв'язку показників вуглеводного, ліпідного обміну у пацієнтів, хворих при поєднанному перебігу ЦД-2 та ХП було встановлено, що рівень васпіну був знижений у 1,4 рази порівняно з контролем та у 1,9 рази порівняно з пацієнтами, що хворіють на ЦД-2, на відміну від I та II груп, де концентрація

васпіну була підвищеною. Що стосується значень прозапального цитокіну TNF-α, то концентрація TNF-α була збільшена у 2,3 рази порівняно з контролем. За допомогою статистичного аналізу був виявлений достовірний зворотній середньої сили кореляційний взаємозв'язок між рівнем васпіну та TNF-α: r = -0,63 (p< 0,05). Показники вуглеводного обміну мали наступні кореляції з рівнем васпіну: виявлено зворотній середній кореляційний зв'язок з: ГНТ - r = -0,61 (p<0,05); з IPI - r =-0,67 (p<0,05); з HOMA-IR - r=-0,5 (p<0,05); з HbA1c r=-0,6 (p<0,05).

Отримані результати дослідження в цілому підтверджуються даними наукової вітчизняної та зарубіжної літератури, в яких висвітлюються питання патогенезу ЦД-2 й ХП, зокрема закордонними дослідниками було встановлено, що у хворих на ЦД-2 рівень адипокінів значно підвищений при монопатології [203], а вітчизняними фахівцями [23, 25, 27] виявлено у хворих ХП на фоні ЦД-2 гіперапелінемію та гіперцитокінемію та встановлено той факт, що адипоцитокіни здатні впливати на функціональний стан ПЗ. Звертає на себе увагу, що J.F Navarro та співавт. [211] зазначили, що сироватковий TNF-α підвищений у хворих на ЦД-2, і навіть у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози, порівняно зі здоровими особами.

Можна припустити, що оскільки ЦД-2 є складним метаболічним розладом, то відбувається одночасне порушення секреції васпіну окремими шляхами, що може усувати вплив маси тіла на рівень васпіну при ЦД-2. На користь цього міркування може свідчити той факт, що рівень васпіну більше асоційований з порушенням вуглеводного обміну, а ніж з підвищеною масою тіла, на відміну від рівня TNF-α. На думку Youn B.S. та співавт. [284] підвищення васпіну може бути результатом терапії ЦД-2 цукрознижувальними препаратами і сприяти відсутності зв'язку між підвищеним циркулюючого васпіну й ожирінням. Той факт, що васпін може бути пов'язаним з ожирінням, не виключається, проте цей зв'язок залишається суперечливим.

Для більш детального визначення патогенетичної ролі васпіну у виникненні та перебігу коморбідних станів було використано метод багатовимірної статистики – регресійний аналіз, що дозволяє виявити параметри, які суттєво впливають на прогноз захворювання.

На підставі регресійного аналізу було створено 3 математичні моделі для прогнозування змін рівню васпіну у пацієнтів основних груп та серед провідних показників вуглеводного, ліпідного обміну, активності запального процесу та функціонального стану ПЗ з виділенням групи критеріїв - параметрів впливу (ПВ), що мали асоціацію із вмістом васпіну, на прогнозування ризику виникнення атеросклерозу.

Виявлено, що на зміну концентрації васпіну у сироватці крові пацієнтів I групи впливали показники: IPI, ФЕ-1 та TNF-α. Коефіцієнт множинної кореляції R, що характеризує тісноту зв'язку між предикторами та відгуком, дорівнював 0,88, що свідчить про високий рівень адекватності моделі. Тож, у пацієнтів I групи провідними є показники IPI зі значенням стандартизованого коефіцієнта (b* = 0,49) та TNF-α (b* = 0,37) відповідно, що асоціювалось зі збільшенням вмісту васпіну, тоді як негативний коефіцієнт b* при ФЕ-1 (b* = –0,25) свідчив про зниження рівня адипокіну. Всі показники є статистично значущими ($p<0,05$). Наступний фрагмент протоколу дослідження, що містить часткові коефіцієнти кореляції та значення толерантності дозволяє оцінити ступінь впливу кожного із виділених параметрів на рівень васпіну за умови, що інші параметри фіксовані на постійному рівні. Аналогічно стандартизованим b^* коефіцієнтам вони дозволяють ранжувати вплив предикторів за їх впливом на відгук.

Встановлено, що найменш впливовими з такої точки зору у групі пацієнтів з ЦД-2 є показник - ФЕ-1. Високі значення толерантності ФЕ-1 (T=0,92) свідчать про вплив показника у рівнянні регресії. Проте за відсутності ФЕ-1 модель втрачає свою вірогідність, що можливо зумовлено й обмеженістю вибірки. Встановлено, що у II групі пацієнтів при відтворені структури, яка прогнозує значення васпіну, на статистично значущому рівні

брали участь показники СРБ (b* = 0,28), TNF-α (b* = 0,70), ТГ (b* = –0,26) і ХС ЛПДНЩ (b* = 0,25) зі значенням стандартизованого коефіцієнта відповідно

Коефіцієнт множинної кореляції у II групі між параметрами впливу та відгуком дорівнював 0,9, що свідчить про високу якість моделі. Коефіцієнт b^* кожного з показників характеризував його внесок у формування рівня васпіну. Найбільший вагомий вплив на значення васпіну у пацієнтів II групи мали показники TNF-α (b*=0,70) та СРБ (b*=0,28): збільшення значень останніх спричиняло гіперваспінемію. Негативний коефіцієнт мав показник ліпідного обміну - ТГ (b*=-0,26), що свідчило про його обернено пропорційний зв'язок з васпіном. Крім того, сумісні значення часткових коефіцієнтів кореляції та показників толерантності, що склали (b* = 0,75 та Т = 0,5) відповідно (максимально високий перший та максимально низький другий) є додатковим доказом достатньо вагомої асоціації васпіну з показником TNF-α. Таким чином, підсумовуючи, можна зробити висновки про те, що у пацієнтів з ХП рівень васпіну, більш за все залежав від показників TNF-α та СРБ. У пацієнтів III групи з коморбідною патологією ЦД-2+ХП, статистично значущий внесок при відтворенні показника васпіну мали показники: ГНТ, IPI, ФЕ-1, TNF-α, СРБ та АСБ. Коефіцієнт множинної кореляції дорівнював 0,6, тобто був досить вагомим. Найбільший вплив на значення васпіну мали показники TNF-α (b*=0,33), ГНТ (b*=0,27), IPI (b*=0,22), ФЕ-1 (b*=0,15) та наявність АСБ (b*=–0,35). Обернено пропорційний зв'язок виявлено між наявністю АСБ і показником васпіну. Частковий коефіцієнт кореляції (b*=–0,35) з показником толерантності (Т=0,71) у III групі визначали вагомість впливу наявності бляшок на показник васпіну. Таким чином, за ПВ, що асоційовані із рівнем васпіну у пацієнтів основних груп дослідження, можна вважати набір показників: IPI, ФЕ-1, TNF-α, СРБ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ГНТ та АСБ. При цьому, група з коморбідною патологією характеризувалася поєднанням показників, що були ключовою ланкою впливу на рівень васпіну у І-ій та ІІ-ій груп дослідження.

В ІІІ групі долучився новий параметр – АСБ, як наслідок стійкого порушення ліпідного і вуглеводного обміну та приєднання процесу запалення.

В ході дослідження було виявлено взаємозв'язок рівня васпіну з отриманими структурними особливостями АСБ. При коморбідній патології відмінності набували статистично значимий характер, складаючи 1,94±0,2 пг/мл у пацієнтів без АСБ і знижуючись до рівня 1,61±0,4 пг/мл у пацієнтів з АСБ. Можна зробити висновок, що значення васпіну впливає на атерогенез та має тенденцію до влпиву на стабільність АСБ при ізольованій патології, тому на підставі проведеного дослідження було розроблено спосіб прогнозування розвитку атеросклерозу у пацієнтів на ЦД-2, ХП та при їх поєднанному перебігу шляхом створення математичної моделі розвитку атеросклерозу у пацієнтів з ЦД-2 та ХП. В результаті пошуку провідних критеріїв для створення математичної моделі прогнозування виникнення серцево-судинної патології у пацієнтів з ЦД-2 й ХП серед показників, що були вивчені у дослідженні, встановлено маркери зростання КІМ ЗСА.

За результатами дослідження виявлено, що у нормі значення показника співвідношення васпін/TNF-α (медіана) становило 0,59 пг/мл з найбільш типовим діапазоном значень ІРХ - 0,51-0,6 пг/мл. Для пацієнтів групи патології відповідні значення становили: медіана – 0,32 пг/мл, ІРХ=0,18-0,41 пг/мл. Враховуючи той факт, що мінімальне значення показника у здорових волонтерів становило 0,51 пг/мл, а переважна більшість пацієнтів дослідної групи мала значення показника васпін/ TNF-α нижчий за рівень 0,41 пг/мл, аргументованим є прийняття значення 0,5 о.в. за рівень, що поділяє пацієнтів на здорових та хворих. На підставі встановленого показника співвідношення васпін/TNF-α можна визначити розрахункове рівняння для оцінювання значення КІМ ЗСА: КІМ ЗСА = 1,1695 – 0,3082·(васпін/TNF-α) й при підставлянні у формулу значення співвідношення васпін/ TNF-α - 0,5, яке було обрано за рівень розділення, одержуємо наступну формулу: КІМ ЗСА= 1,1695 – 0,3082·0,5 = 1,015. Одержане значення - 1,015 мм є дуже

близьким до рівня 0,9 мм, починаючи з якого прийнято вважати наявність потовщення КІМ ЗСА. Таким чином, показник співвідношення васпін/TNF-α можна використовувати, як маркер раннього атеросклеротичного ураження судинної стінки ЗСА, а його зменшення до рівня, нижчого за 0,5 пг/мл вважати несприятливим фактором, який свідчить про її потовщення.

Для оптимізації терапії хворих з коморбідною патологією ЦД-2 й ХП, що мають АСБ було запропоновано використання α-ліпоєвої кислоти. Виявлено, що покращення загального стану більшість пацієнтів відзначили на 8-му - 10-ту добу лікування одночасно зі зменшенням симптомів зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ. На фоні проведеної терапії відзначалось вірогідне покращення параметрів вуглеводного обміну: ГНТ, HbA1C, IPI, HOMA-IR у пацієнтів, що приймали α-ліпоєву кислоту.

При оцінці функціонального стану ПЗ виявлено статистично значуще його покращення та зниження рівня маркера запалення у підгрупах, які отримували α-ліпоєву кислоту. Отримані результати свідчать про превентивний вплив використання α-ліпоєвої кислоти щодо розвитку серцево-судинних порушень. Застосована схема лікування сприяла покрашенню показників вуглеводного та ліпідного обміну, адипоцитокінового статусу, зниженню рівня прозапальних чинників і збільшенню вмісту протизапальних, впливала на товщину КІМ ЗСА, параметри функціонального стану ПЗ, патогенетичні ланки атерогенезу при ЦД 2 типу і ХП, забезпечувала стійкий глюкометаболічний контроль. Після проведеного лікування ХП та тлі ЦД-2 за запропонованою схемою, мало місце покращення показників функціонального стану підшлункової залози, відмічалось достовірне зниження рівня α-амілази та СРБ, було діагностовано підвищення ФЕ-1. В ході оцінки функціонального стану ПЗ отримано достовірне покращення останнього та достовірне зниження маркеру запалення у пацієнтів, що отримували α-ліпоєву кислоту.

У патогенезі розвитку атеросклерозу при ЦД-2 типу і ХП процес запалення, адипокіновий дисбаланс, інсулінорезистентність та дисліпідемія є частою поєднаною лабораторною ознакою.

Запропонований спосіб терапії з використанням α-ліпоєвої кислоти сприяв статистично значущому покращенню стану адипоцитокінового балансу, а саме статистично значущому підвищенню рівня протизапального та інсулінсенсибілізувального адипокіну - васпіну та зменшенню рівня прозапального адипокіну - TNF-α. Виявлено тенденцію до збільшення рівня васпіну у пацієнтів, які не отримували α-ліпоєву кислоту. Відомо, що α-ліпоєва кислота синтезується в мітохондріях і є важливою ланкою системи антиоксидантного захисту, оскільки виявляє пряму та опосередковану антиоксидантну дію [179]. X. Yi та співавт. стверджують, що недостатня експресія генів синтетази α-ліпоєвої кислоти прискорює атерогенез при ЦД [283], а її дефіцит асоційований з активацією маркерів запалення, зокрема TNF-α [43]. До такого висновку також дійшли Y. Zhang та співавт. [289], які спостерігали зі зменшенням ІР статистично значуще зниження рівня прозапальних цитокінів, а саме TNF-α. Важливий висновок зроблено в дослідженні ISLAND. Прийом 300 мг α-ліпоєвої кислоти на добу протягом 4 тижнів сприяв статистично значущому щодо первинного рівня зниженню на 15% рівня IL -6 - маркера запалення, котрий виявляють в АСБ [158, 248].

Зміна рівня ТГ, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ була статистично значущої у пацієнтів, що приймали α-ліпоєву кислоту. Інші показники ліпідного обміну мали тенденцію до зниження, але вона не була статистично значущою. Схожі результати були отримані Harding S.V. і співавт. при використанні АЛК, які відзначали зниження рівня ТГ, зменшення атерогенних частинок ХС ЛПНЩ у пацієнтів без ЦД [157]. Підвищення рівня ЛПВЩ і незначне зниження ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ЦД-2 типу було отримано у дослідженні Gianturco V. і співавтори, у пацієнтів які отримували АЛК в дозуванні 400 мг на добу. [143]. Zhang Y. та співавт. встановили зменшення рівня ліпідного спектру ЗХС, дрібних щільних ХС ЛПНЩ, ТГ

[289], що в даному дослідженні не спостерігалось.

Результати даного дослідження погоджуються з дослідженнями Pezzilli R. та співавт. [217], де були виділені основні маркери формування ХП у хворих на ЦД-2 і було зазначено основний вплив надмірної маси тіла, ожиріння, гіперглікемії та гіперліпідемії, автори показали, що вирішальним у розвитку ХП при ЦД-2 є гіперінсулінемія та ІР.

Здобуті результати узгоджуються з багатьма роботами, в яких досліджується кардіоваскулярні порушення при ЦД-2 [232, 286]. Так, дослідниками виявлено ризик кардіоваскулярних порушень на підставі вивчення дисфункції ендотелію судин та визначено особливості структурно-фкнкціональних змін у хворих на ЦД-2, але не вивчався коморбітний стан ЦД-2 й ХП та взаємозв'язки показників вуглеводного й ліпідного обміну з КІМ ЗСА.

На підставі здобутих оригінальних результатів та їх аналітичного узагальнення при встановлені ролі васпіну в патогенезі ЦД-2 й ХП, було систематизовано зміну показників у графічну модель (рис.7.1).

Таким чином, запропонована модель підсумовує концепцію роботи, а саме: одним з провідних критеріїв визначення характеру захворювання – моно-перебіг, чи поєднана патологія є васпін - адіпокін з інсулін-сенсибілізуючою дією, що володіє протизапальними властивостями. Тому, у якості компенсаторної реакції у пацієнтів з ЦД-2 рівень васпіну в сироватці крові підвищений, у пацієнтів з ХП показник васпіну має тенденцію до зростання, що зумовлено протизапальною властивостю, у пацієнтів з поєднаною патологією – ЦД-2 й ХП концентрація васпіну в сироватці крові знижена, як результат пригнічення компенсаторних механізмів і підвищення TNF-α, це пояснюється тим, що у групі пацієнтів з ХП помірний перебіг запалення ПЗ до певного рівня активності, сприяє підвищенню вмісту васпіну через його протизапальну дію, потім рівень васпіну знижується, а концентрація прозапального цитокіну TNF-α – достовірно підвищується.

Рисунок 7.1 Графічна модель діагностичних показників ЦД-2 й ХП

Відзначається поетапний розвиток патологічного процесу (рис.7.2).

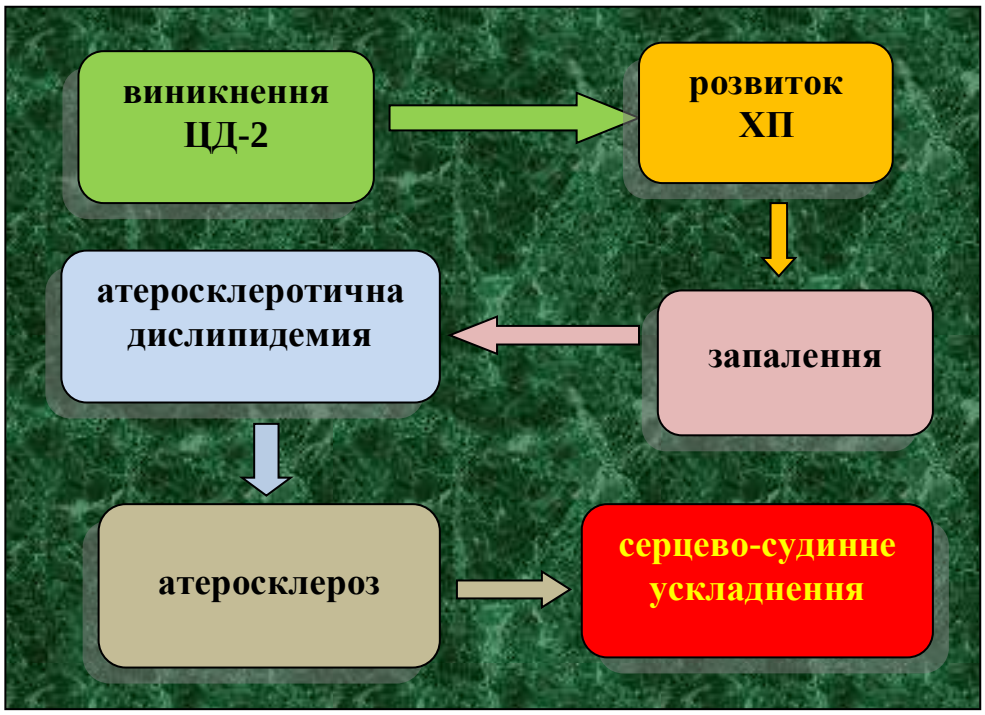

Рисунок 7.2 Поетапний розвиток патологічного процесу – серцево-судинних ускладнень при поєднаному перебігу ЦД-2 й ХП

З одного боку ЦД-2-го типу з дисліпідемією посилює кардіоваскулярний ризик, а з другого - наявність зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози із запальним процесом підсилює ризик виникнення кардіо-васкулярного ускладнення. Тому, ЦД 2-го типу разом з ХП і зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози є високоатерогенним захворюванням.

Одним з ключових моментів є те, що рівень васпіну прямо пропорційно корелює з товщиною комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії при ізольованій патології й зворотньо пропорційно - при поєднанні ЦД-2 й ХП. Таким чином, можна констатувати той факт, що васпін бере участь у захисті кровоносних судин, впливаючи на атерогенез. У той же час васпін не впливає на структуру атеросклеротичної бляшки.

Важливим моментом у дослідженні є створення математичної моделі розвитку атеросклерозу у пацієнтів з ЦД-2 та ХП й на підставі розрахунків

зроблено висновок, що показник співвідношення васпін/TNF-α можна використовувати, як маркер раннього атеросклеротичного ураження судинної стінки ЗСА, а його зменшення до рівня нижче 0,5 пг/мл - вважати несприятливим чинником, що свідчить про потовщення судинної стінки ЗСА, що є маркером серцево-судинного ускладнення.

Таким чином, значення одержаних результатів полягає в науковому обґрунтуванні патогенетичної ролі васпіну при коморбідних станах у пацієнтів з ЦД-2 й ХП на підставі оцінки вуглеводного, ліпідного обмінів, функціонального стану ПЗ з визначенням маркерів ризику виникнення атеросклерозу судин для підвищення ефективності терапії хворих на ЦД-2 й ХП.

ВИСНОВКИ

У роботі представлено теоретичне узагальнення та обґрунтовано науково-практичне вирішення актуального завдання – вивчення особливостей зміни показників ліпідного, вуглеводного обмінів, функціонального стану підшлункової залози, стану комплексу інтима–медіа загальних сонних артерій й адипокінів – васпіну та TNF-α. На підставі регресійного аналізу визначено маркери й розроблено прогностичну модель ризику виникнення серцево-судинного ураження, що може бути використано для підвищення ефективності комплексної терапії хворих з поєднаною патологією цукрового діабету 2 типу й хронічного панкреатиту шляхом застосування α-ліпоєвої кислоти.

1. У роботі представлено теоретичне узагальнення і вдосконалене вирішення наукового завдання сучасної терапії, а саме – підвищення ефективності діагностики та терапії хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит шляхом визначення взаємозв'язків клініко-лабораторних показників (вуглеводного й ліпідного метаболізму, рівня адипоцитокінів, параметрів комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій) з розробкою прогностичної моделі ризику виникнення атеросклеротичного ураження судинної стінки загальної сонної артерії.
2. Поєднаний перебіг цукрового діабету 2-го типу та хронічного панкреатиту на відміну від ізольованого перебігу хронічного панкреатиту, характеризується більш вираженим проявом диспепсичного синдрому та значним достовірним зниженням рівня фекальної еластази-1 (137,51 мкг/г та 167,89 мкг/г $p<0,05$ відповідно).
3. Встановлено, що цукровий діабет 2-го типу при поєднанні з хронічним панкреатитом на відміну від ізольованого цукрового діабету 2-го типу, характеризується значним достовірним ($p<0,05$) відхиленням показників компенсаціїї вуглеводного та ліпідного обміну:

підвищенням значення імунореактивного інсуліну, глюкози натщесерце, глікозильованого гемоглобіну, ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів, що призводить до посилення розвитку атеросклеротичного процесу, та як наслідок, потовщення комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій, що свідчить про посилений розвиток атеросклеротичного ураження. При ізольованому ХП має місце тенденція до зросту товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій. У обстежених пацієнтів при ізольованій патології встановлено достовірне ($p< 0,05$) підвищення рівня васпіну (I гр – 3,47 пг/мл) та TNF-α (II гр – 7,83 пкг/мл) і достовірно ($p< 0,05$) знижений рівень васпіну (1,78 пкг/мл) при значному підвищенні рівня TNF-α (9,79 пкг/мл) у пацієнтів з поєднанною патологією порівняно з групою контролю.

4. Виявлено виражений взаємозв’язок між рівнем васпіну та показниками вуглеводного обміну: маркером інсулінорезистентності HOMA-IR, глікозильованим гемоглобіном, імунореактивним інсуліном й глюкозою натщесерце, що свідчить про залучення васпіну у компенсаторні можливості організму при порушені вуглеводного обміну. TNF-α мав прямий кореляційний взаємозв’язок з атерогенними факторами вуглеводного та ліпідного обміну: маркером інсулінорезистентності HOMA-IR, імунореактивним інсуліном, глюкозою натщесерце, рівнем тригліцеридів, ліпопротеінів низької та дуже низької щільності, що підкреслює його атерогенний вплив. Кореляційний зв'язок між рівнем васпіну та TNF-α, що має різноспрямовану тенденцію в залежності від патології – при ізольованому ЦД-2 – прямої сили ($r = 0,53$, $p< 0,05$); при ізольованому ХП ($r = 0,71$, $p< 0,05$); та при ЦД-2 + ХП – зворотної сили ($r =-0,63$, $p<0,05$), що обумовлено тривалістю терапії, рівнем досягнення компенсації та впливу медикаментів, які застосовуються для лікування ЦД-2. Значення КІМ ЗСА мало достовірний взаємозв’яком з рівнем

васпіну у пацієнтів ІІІ групи.

5. У дослідженні встановлено, що наявність атеросклеротичної бляшки, пов’язана з рівнем адипоцитокінів на статистично достовірному рівні ($p<0,05$).
6. Розроблено математичну модель прогнозування ризику прогресування атеросклерозу при цукровому діабеті 2-го типу й хронічним панкреатитом з встановленням показника співвідношення васпін/TNF-α, що є маркером атеросклеротичного ураження судинної стінки загальної сонної артерії; значення показника нижче за 0,5 пг/мл є несприятливим фактором, який свідчить про потовщення судинної стінки загальної сонної артерії.
7. Доведено ефективність застосування препаратів α-ліпоєвої кислоти як допоміжної терапії до схеми лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу в поєднанні з хронічним панкреатитом: після 3-х місячної терапії відзначено тенденцію до зменшення товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, достовірне ($p<0,05$) підвищення рівня васпіну та зменшення рівня TNF-α, покращення параметрів вуглеводного обміну та маркерів запалення у залучених пацієнтів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Практичне значення одержаних результатів полягає в науковому обґрунтуванні патогенетичної ролі адипоцитокінів та підвищення ефективності діагностики й терапії при ЦД-2 й ХП:

1. З метою превенції розвитку ускладнень при ЦД-2 й ХП рекомендується використовувати комплекс провідних показників, що мають кореляційні взаємозв'язки й систематизовані в графічній моделі, а саме з визначенням фекальної панкреатичної еластази-1, С-реактивного білку, оцінку параметрів вуглеводного та ліпідного обміну, проведення ультразвукового дослідження КІМ ЗСА.

2. Для своєчасного оцінювання компенсаторних можливостей організму та прогресування інсулінорезистентності у хворих з ЦД-2 й ХП рекомендується визначення адипоцитокінів васпіну та TNF-α.

3. Застосування запропонованої математичної моделі дозволяє своєчасно розпочати лікування та оцінити вплив на прогресування атерогенезу, адже співвідношення васпін/TNF-α можна використовувати як маркер атеросклеротичного ураження судинної стінки ЗСА, а його зменшення до рівня, нижчого за 0,5 пг/мл, вважати несприятливим фактором, який свідчить про її потовщення.

4. При лікуванні коморбідного стану ЦД-2 й ХП рекомендується включати в схему комбінованої терапії препарати α-ліпоєвої кислоти у дозування 600 мг спочатку в формі розчину - внутрішньовенно крапельно (10 ін'єкцій), з наступним прийомом протягом 3-х місяців у таблетованій формі, з метою зниження інсулінорезистентності, запальної активності та корекції дисліпідемії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Азизова ГИ, Дадашова АР, Амирова МФ. Биомаркеры оксидативного стресса и состояние антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 Интернет]. 2017. Доступно: http://7universum.com/ru/med/archive/item/1386.
2. Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ, Винницкая ЕВ, Кейян ВА, Родионова СВ, Ротин ДЛ. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. Терапевтический архив. 2017; 89(2): 59-65.
3. Балаболкин МИ. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2002; 4: 8-16.
4. Беляева ОД, Каронова ТЛ, Быстрова АА, Остроухова ЕН, Березина АВ, Баженова ЕА, и др. Ожирение. Санкт-Петербург: СПбГ МУ; 2015. 23 с.
5. Бондаренко ОА. Клиническая диагностика хронического панкреатита в сочетании с ожирением. Український терапевтичний журнал. 2012; 3-4: 35-39.
6. Вавилова ТП, Плетень АП, Михеев РК. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. Вопросы питания. 2017; 86(2): 5-13.
7. Вербовой АФ, Пашенцева АВ, Вербовая НИ, Косарева ОВ. Новые возможности управления сердечно-сосудистым риском у больных сахарным диабетом 2 типа. Фарматека. 2018; 4(357): 16-22.
8. Гонцарюк ДА, Христич ТН, Телеки ЯМ. Хронический панкреатит в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом: возможные общие механизмы развития. Сучасна гастроентерологія. 2016; 1: 123-128.
9. Гончарова ОА Парцхаладзе ВИ, Ильина ИМ. Адипонектин у больных с сахарным диабетом 2-го типа. Міждународний ендокринологічний журнал. 2015; 1: 23-26.

10. Григорьева ИН, Ефимова ОВ, Суворова ТС, Тов НЛ. Роль ожирения при воспалительных и онкологических заболеваниях поджелудочной железы. Вестник клуба панкреатологов. 2014; 2: 22-26.
11. Губергриц НБ, Казюлин АН. Метаболическаяая панкреатология. Донецк: Лебедь; 2011. 514 с.
12. Губергриц НБ, Лукашевич ГМ, Голубова ОА, Беляева НВ, Загоренко ЮА. Панкреатогенный сахарный диабет. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007; 6: 11-16.
13. Губергриц НБ, Христич ТН, Бондаренко ОА. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы. Донецк: Лебедь; 2013. 236 с.
14. Губергриц НБ, Христич ТН. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь; 2000. 412 с.
15. Даминова ЛТ, Муминова СУ. Сахарный диабет и экзокринная недостаточность поджелудочной железы: (обзор литературы). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018; 14(1): 55-58.
16. Дунаєва ІП, Чернявська ІВ, Дорош ОГ, Караченцев ЮІ. Взаємозв'язок рівня адипонектину в циркуляції з імунними показниками та коагуляційними властивостями периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки. Ендокринологія. 2017; 22(1): 37-44.
17. Егоров АД, Пеньков ДН, Ткачук ВА. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза. Сахарный диабет. 2015; 18(2): 12-19.
18. Журавлева ЛВ, Шеховцова ЮА. Коморбидность хронического панкреатита и сахарного диабета типа 2: возможные варианты фармакотерапии. Практикуючий лікар. 2016; 5(3): 21-25.
19. Журавлева ЛВ, Бабичева АА. Приоритетные направления оптимизации диагностики неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. 2011; 10: 129-137.

20. Журавлева ЛВ, Лопина НА. Значение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий в прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Научный результат. Сер. Медицина и фармация. 2017; 3(3): 41-50.
21. Журавлева ЛВ, Огнева ЕВ. Адипокины и функция печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени, сахарным диабетом 2 типа и при их сочетании. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 108(8): 21-26.
22. Журавльова Л.В., Пильов Д.І. Значення співвідношення фактору некрозу пухлин - α та васпіну в розвитку інсулінорезистентності. Проблеми ендокринної патології. 2019; 3 (69): 113-121.
23. Журавльова Л.В., Пильов Д.І. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на показники метаболізму та адипоцитокінового статусу у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом. Сучасна гастроентерологія. 2020; 5 (115): 21-27.
24. Журавлева ЛВ, Шеховцова ЮА. Изменения липидного профиля при изолированном и сочетанном течении хронического панкреатита и сахарного диабета типа 2. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 5(105): 55.
25. Журавлева ЛВ, Шеховцова ЮА. Факторы иммунорегуляции у больных с сочетанным течением хронического панкреатита и сахарного диабета типа 2. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 6(130): 33-36.
26. Журавльова ЛВ, Сокольнікова НВ. Взаємозв'язок адипокінів і прозапальних інтерлейкінів у хворих на цукровий діабет типу 2. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012; 5: 13-17.
27. Журавльова ЛВ, Шеховцова ЮО, Арсеньєв ОВ. Діагностичні маркери та спосіб прогнозування розвитку хронічного панкреатиту при цукровому діабеті 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015; 3: 24-29.

28. Журавльова ЛВ, Шеховцова ЮО. Апелин, фактор некроза опухоли-α и функциональное состояние поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом и при его сочетании с сахарным диабетом типа 2. Терапевтический вестник Узбекистана. 2015; 2: 99-105.
29. Журавльова ЛВ, Шеховцова ЮО. Диагностические маркеры хронического панкреатита у больных сахарным диабетом типа 2 с различным фенотипом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 118(6:): 47-52.
30. Занозина ОВ, Сорокина ЮА, Боровков НН, Щербатюк ТГ, и др. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский альманах. 2013; 6: 167-170.
31. Иванов ВВ, Шахристова ЕВ, Степовая ЕА, Носарева ОЛ, Фёдорова ТС, Рязанцева НВ, и др. Окислительный стресс: влияние на секрецию инсулина, рецепцию гормона адипоцитами и липолиз в жировой ткани. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13(3): 32-39.
32. Ивашкин ВТ, Шифрин ОС, Соколина ИА. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. Москва: Литература; 2012. 200 с.
33. Исмаилов СИ, Назыров ФГ, Азизов БА. Нарушения углеводного обмена у больных с хроническим панкреатитом. Міждународний ендокринологічний журнал. 2014; 1(57): 25-28.
34. Камышников ВС, редактор. Методы клинических лабораторных исследований. 8-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. 736 с.
35. Клименко АВ. Эндокринная функция поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом после паренхимосохраняющих операций. Запорожский медицинский журнал. 2012; 4(73): 25-27.
36. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислипопротеидемии и атеросклероз. Л.: Медицина. 1984; 164 с.
37. Комиссаренко ИА. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых. Клиническая геронтология. 2009; 1: 29-38.

38. Кравчун ПП. Роль адипоцитокинов в ремоделировании миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. Семейная медицина. 2015; 5(61): 113.
39. Крушинська ЗГ, Юзвенко ТЮ, Паньків ВІ. Эпидемиологические и социально-экономические особенности инфаркта миокарда и инсульта у больных сахарным диабетом 2-го типа. Міждународний ендокринологічний журнал. 2018; 14(5): 454-461.
40. Кучерявый ЮА, Маев ИВ, Казюлин АН, Сальникова ЕА, Свиридова АВ, Овлашенко ЕИ., и др. Оценка трофологического статуса у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом в рамках ретроспективного исследования. Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007; 1: 83.
41. Лещенко ІВ, Шевчук ВГ, Суходоля СА, Фалаєва ТМ. Патофізіологічна роль ожиріння у розвитку захворювань, підшлункової залози // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2013; 2(17): 499-504.
42. Лобанов МВ. Сахарный диабет на фоне панкреатита. Военная медицина. 2017; 3: 123-130.
43. Лупинская З. А., Зарифьян А. Г., Гурович Т. Ц., Шлейфер С. Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Бишкек: КРСУ. 2008; 373.
44. Маев ИВ, Казюлин АН, Кучерявый ЮА. Хронический панкреатит. Москва: Медицина; 2005. 504 с.
45. Мироджов ГК, Авезов СА, Амиркулова ММ, Тухтаева НС, Алимова Н, Шамсиддинов ШН. Цитокины в патогенезе хронического панкреатита у больных метаболическим синдромом. Доклады Академии наук республики Таджикистан 2013; 56(8): 562-566.
46. Михальчишин ГП, Боднар ПМ, Кобиляк НМ. Рівень чинника некрозу пухлин альфа та його кореляційні зв'язки у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014; 1(46): 33-40.

47. Місюра КВ, Кравчун ПП. Васпін — компенсаторна молекула в патогенезі метаболічних порушень при ожирінні. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017; 13: 238-43.
48. Місюра КВ. Деякі аспекти діагностики абдомінального ожиріння в міського населення України. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017; 13(6): 429-434.
49. Можейко ЛА. Влияние сахарного диабета на экзокринную деятельность поджелудочной железы часть 1 морфофункциональные изменения экзокринной части поджелудочной железы при сахарном диабете. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016; 1(53): 17-24.
50. Николаев КЮ, Байрамова СС, Цыганкова ОВ, Лифшиц ГИ. Эндотелий-зависимая сосудистая реактивность при сахарном диабете 2 типа Клиническая практика. 2017; 4(32): 61-65.
51. Осипов В.П., Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г. Методика статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях. К.: планета людей. 2002; 200 с.
52. Панькив ВИ Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени. Эффекты метформина. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013; 5: 55-63
53. Пеньков ДН, Егоров АД, Мозговая МН, Ткачук ВА. Связь инсулиновой резистентности с адипогенезом: роль транскрипционных и секретируемых факторов. Биохимия. 2013; 78(1): 14-26.
54. Пиманов СИ. Стеатоз поджелудочной железы: встречается часто, упоминается редко. Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2016; 2(48): 58-62.
55. Пильов Д.І. Взаємозв’язок васпіну, TNF-α та показників вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу. Українській терапевтичний журнал. 2019; 3: С59-63.

56. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Вплив параметрів метаболічних порушень на прогнозування рівня васпіну при ЦД-2 та ХП. Сучасна гастроентерологія. 2020; 1 (111): 17-23
57. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Особливості атеросклеротичної бляшки та рівня адипоцитокінів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом. Українській терапевтичний журнал. 2020; 3: 30-36.
58. Пильов Д.І. Активність васпіну та TNF-α у хворих на хронічний панкреатит. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. Харків, 18-20 січня 2021; 96-97.
59. Пильов Д.І. Журавльова Л.В. Взаємозв'язок рівня васпіну та показників вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: Досвід та нові напрямки розвитку". Присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. 11-12 квітня 2019 року. Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України. Харків. 2019; 80-81.
60. Пильов Д.І. Стан комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій у хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит. VIII Всеукраїнський конгрес. «Профілактика. Антиейджинг.Україна.» Ліки України плюс. 2020; 1 (40):
61. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Значення васпіну у зовнішній та внутрішній секреторній діяльності підшлункової залози. Восточноевропейский журнал внутренней и семейной медицины. 2021;
62. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. винахідники; патентовласник ХНМУ. Спосіб прогнозування ризику розвитку порушень серцево-судинної системи ухворих цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом. Патент України на корисну модель UA № 142839. 2020 Черв. 12.

63. Пылёв Д.И. Журавлёва Л., Взаимосвязь уровня васпина у больных сахарным диабетом 2-го типа и хронический панкреатит с наличием атеросклеротической бляшки. Терапевтический вестник Узбекистана. 2020; 3: 180.
64. Полторак ВВ, Горшунська МЮ, Красова НС. Адипонектин та цукровий діабет 2-го типу (патогенетичні аспекти як підґрунтя для оптимізації антидіабетичної фармакотерапії). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014; 5: 95-104.
65. Ржешевский АВ. Смертельная «триада»: липотоксичность, окислительный стресс и феноптоз. Биохимия. 2013; 78(9): 1265-1277.
66. Талаева ТВ, Крячок ТА, Вавилова ЛЛ, Амброскина ВВ, Братусь ВВ. Роль гипергликемии и нарушения обмена глюкозы как фактора развития синдрома инсулинорезистентности. Український кардіологічнй журнал. 2009; 3: 51-62.
67. Тишковский СВ, Давыдчик ЭВ, Никонова ЛВ. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа — звенья одного процесса Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016; 1: 92-98.
68. Ткаченко ВІ, Маньковський БМ, Долженко ММ. Аналіз медичного стану пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та його вплив на розвиток ускладнень. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014; 8; 18-23.
69. Ткачук ВА, Воротников АВ. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. Сахарный диабет. 2014; 2:29-40.
70. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Цукровий діабет у молодих людей та дорослих [Інтернет]. 2014. Доступно: http://mtd dec gov ua/images/dodatki/2014_1021_CD1_dor/2014_1021_nakaz_CD1_dor pdf.

71. Урбанович АМ, Суслик ГІ. Роль лептину в розвитку ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014; 2: 58-63.
72. Урбанович АМ. Вміст лептину та резистину у плазмі крові у хворих на цукровий діабет 2 типу із різною тривалістю захворювання та артерійною гіпертензією. Львівський медичний часопис. 2015; 21(3): 14-18.
73. Федів ОІ, Ферфецька КВ. Хронічний панкреатит і адипокіни: патогенетичні зв'язки, вплив на запалення та інсулінорезистентність Сучасна гастроентерологія. 2017; 1: 43-47.
74. Ферфецкая ЕВ, Пиц ЛО. Качество жизни больных хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом типа 2. Гатроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; 3: 52-55.
75. Цитовський МН. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. 2017; 1: 168-177.
76. Черняева АА, Кравчун НА. ктивность фактора некроза опухоли-α у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. Практическая медицина. 2013; 7(76): 103-107.
77. Шевченко БФ, Бабій ОМ, Татарчук ОМ, Макарчук ВА, Кудрявцева ВЄ. Функціональний стан підшлункової залози при хронічному панкреатиті. Гастроентерологія. 2016; 3: 39-45.
78. Шеховцова ЮА. Особенности клинических проявлений хронического панкреатита у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением. Сучасна гастроентерологія. 2014; 5(79): 81-86.
79. Шеховцова ЮО. Клініко-лабораторні та інструментальні ознаки хронічного панкреатиту при цукровому діабеті 2 типу. Сучасна гастроентерологія. 2015; 4(84): 22-27.

80. Шифрин ОС, Соколина ИА, Леонович АЕ, Ашитко МА, Лемина ТЛ, Королёв АВ. Метаболический синдром и поражения поджелудочной железы Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 2: 17-22.
81. Aijaz Ahmed MD, Ryan B. Perumpail M.D. Stephen A. Harrison M.D. High prevalence of hepatic fibrosis in the setting of coexisting diabetes and hepatic steatosis: A case for selective screening in the general population? Hepatology. 2016; 63(1): 20-22.
82. Aktas B, Yilmaz Y, Eren F, Yonal O, Kurt R, et al. Serum levels of vaspin, obestatin, and apelin-36 in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2011; 60: 544-549.
83. Alempijevic T, Dragasevic S, Zec S, Popovic D, Milosavljevic T. Non-alcoholic fatty pancreas disease. Postgrad Med J. 2017; 93(1098): 226-230.
84. Alexandru N, Constantin A, Popov D. Carbonylation of platelet proteins occurs as consequence of oxidative stress and thrombin activation, and is stimulated by ageing and type 2 diabetes. Clin Chem Lab Med. 2008; 46(4): 528-536.
85. Anderson KM, Odel PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J. 1991; 121: 293-298.
86. Anderson TJ. Assessment and Treatment of Endothelial Dysfunction in Humans. J Am Coll Cardiol. 1999; 34: 631-638.
87. Apte MV, Haber PS, Darby SJ, Rodgers SC, McCaughan GW, Korsten MA, et al. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. Gut. 1999; 44: 534-541.
88. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas. Front Physiol. 2012; 3: 344.
89. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. Cardiology Clinics. 2014; 32(3): 439-455.
90. Assmann A, Ueki K, Winnay JN, Kadowaki T, Kulkarni RN. Glucose effects on beta-cell growth and survival require activation of insulin

receptors and insulin receptor substrate 2. Mol Cell Biol. 2009; 29(11): 3219-3228.

91. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, Morancho B, Terra X, Crescenti A, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. BMC Med. Genet. 2011; 12: 60.
92. Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Klöting N, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. Atherosclerosis. 2009; 204(1): 262-266.
93. Avogaro A, Fadini GP, Sesti G, Bonora E, Del Prato S. Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice. Cardiovasc Diabetol. 2016; 15: 111.
94. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. Endocrine. 2012; 41(2): 176-182.
95. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. Lancet. 2011; 377: 1184-1197.
96. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. Diabet Med. 2006; 23: 609-616.
97. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005; 54(6): 1615-1625.
98. Bynigeri RR, Jakkampudi A, Jangala R, Subramanyam C, Sasikala M, Rao GV, et al. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. World J Gastroenterol. 2017; 23(3): 382-405.
99. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Salles GF. Prognostic impact of aortic stiffness in high-risk type 2 diabetic patients: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. Diabetes Care. 2013; 36: 3772-3778.
100. Carpenter M, Sinclair H. Carotid intima media thickness and its utility as a predictor of cardiovascular disease: a review of evidence. Cardiol Rev. 2016; 24: 70-75.

101. Carter R, Mouralidarane A, Soeda J, Ray S, Pombo J, Saraswati R, et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease pathogenesis: a role for developmental programming and altered circadian rhythms. PLoS One. 2014; 9: e89505.

102. Castro CA, da Silva KA, Buffo MM, Pinto KNZ, Duarte FO, Nonaka KO, et al. Experimental type 2 diabetes induction reduces serum vaspin, but not serum omentin, in Wistar rats. Int J Exp Pathol. 2017; 98(1): 26-33.

103. Catalá A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxyalkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. Chem Phys Lipids. 2009; 157(1): 1-11.

104. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. World J Gastroenterol. 2016; 22(34): 7660-75.

105. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. FEBS Lett. 2008; 582(1): 117-31.

106. Cecilia C, Wang L, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes — Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. Circulation. 2016; 133(24): 2459-2502.

107. Chai J, Liu P, Jin E, Su T, Zhang J, Shi K, et al. MRI chemical shift imaging of the fat content of the pancreas and liver of patients with type 2 diabetes mellitus. Exp Ther Med. 2016; 11: 476-480.

108. Chandra R, Liddle RA. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion. Curr Opin Gastroenterol. 2013; 29(5): 517-22.

109. Chang HM, Lee HJ, Park HS, Kang JH, Kim KS, Song YS, et al. Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: modification by insulin resistance. *Obesity*. 2010; 18(11): 2105-2110.

110. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2017; 389(10085): 2239-2251.

111. Chen DL, Liess C, Poljak A, Xu A, Zhang J, Thoma C, et al. Phenotypic Characterization of Insulin-Resistant and Insulin-Sensitive Obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 4082-4091.

112. Chen Z, Yu R, Xiong Y, Du F, Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. Lipids Health Dis. 2017; 16(1): 203.

113. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 138: 271-281.

114. Choi SH, Kwak SH, Lee Y, Moon MK, Lim S, Park YJ, et al. Plasma vaspin concentrations are elevated in metabolic syndrome in men and are correlated with coronary atherosclerosis in women. Clinical Endocrinology. 2011; 75(5): 628-635.

115. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. Arch Med Sci. 2013; 9(2): 191-200.

116. Cura HS, Özdemir HH, Demir CF, Bulut S, Ilhan N, Inci MF. Investigation of vaspin level in patients with acute ischemic stroke. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2014; 23(3): 453-456.

117. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. Curr Diab Rep. 2010; 10(4): 306-315.

118. Dai R, Dong Z, Qian Y, Han Y. Obese type 2 diabetes mellitus patients have higher serum vaspin concentrations. J. Diabetes. 2016; 8: 445-447.

119. Daminova1 LT, Muminova SU. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency (review of literature). Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2018; 1: 116-119.

120. de la Iglesia D, Vallejo-Senra N, López-López A, Iglesias-Garcia J, Lariño-Noia J, Nieto-García L, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective,

longitudinal cohort study. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2018. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30156337/

121. del Cañizo Gómez FJ, Moreira Andrés MN. Strict control of modifiable cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. Med Clin (Barc) 2008; 130: 641-644.

122. Denke, MA. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. N. Engl. J. Med. 2007; 357: 2526-2532.

123. DeSouza SV, Singh RG, Yoon HD, Murphy R, Plank LD, Petrov MS. Pancreas volume in health and disease: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 12(8): 757-766.

124. Dimova R, Tankova T. The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis. Biomed Res Int. 2015; 2015: 823481.

125. Donath MY, Ehses JA, Maedler K, Schumann DM, Ellingsgaard H, Eppler E, et al. Mechanisms of beta-cell death in type 2 diabetes. Diabetes. 2005; 54(2): S108-113.

126. Duncan B. B. The burden of diabetes and hyperglycaemia in Brazil: past and present. Findings from the global burden of disease study 2015. Diab. Metab. Syndr. 2017; 9: 1- 18.

127. Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. On the importance of global cardiovascular risk assessment in people with type 2 diabetes. Prim Care Diabetes 2013; 7: 95-102.

128. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis Stage is the srongest predictor for diseasespecific mortality in NAFLD After Up to 33 Years of Follow-Up. Hepatology. 2015; 61(5): 1547-1554.

129. Esaki E, Adachi H, Hirai Y, Yamagishi S, Kakuma T, Enomoto M, et al. Serum vaspin levels are positively associated with carotid atherosclerosis in a general population. Atherosclerosis. 2014; 233(1): 248-252.

130. Escoté X, Gómez-Zorita S, López-Yoldi M, Milton-Laskibar I, Fernández-Quintela A, Martínez JA, et al. Role of Omentin, Vaspin, Cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development. Int J Mol Sci. 2017; 18(8). pii: E1770.

131. Esteghamati A, Noshad S, Mousavizadeh M, Zandieh A, Nakhjavani M. Association of vaspin with metabolic syndrome: the pivotal role of insulin resistance. Diabetes and Metabolism Journal. 2014; 38(3): 242-243.

132. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? Diabetes. 2003; 52(1): 1-8.

133. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. Antioxid Redox Signal. 2005; 7(7-8): 1040-1052.

134. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ. 2002; 324: 939-942.

135. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013; 19(42): 7276-81.

136. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016; 1428-1441.

137. Feng R, Li Y, Wang C, Luo C, Liu L, Chuo F, et al. Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 106(1): 88-94.

138. Fernandez-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. Trends. Endocrinol. Metab. 2008; 19: P. 10-16.

139. Ferrer R,Medrano J, Diego M, Calpena R, Graells L, Moltó M, et al. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo/ Int J Pancreatol. 2000; 28 (1): 67-75.

140. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology. 2008; 48: 792-798.

141. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Adipose tissue structure function and metabolism. In: Caballero B, editor. Encyclopedia of Human Nutrition. Amsterdam: Elsevier. 2013; 1-13.

142. Gardner TB, Levy MJ. EUS diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc. 2010; 71: 1280-9.

143. Gianturco V., Bellomo E., D'ottavio A. et al. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against theorgan dysfunction? Archives of Gerontology and Geriatrics. 2009; 49 (1): 129 - 133. https://doi. org/10.1016/j.archger.2009.09.022.

144. GFerfeckaja EV, Pits LO. Quality of life of patients with chronic pancreatitis, combined with obesity and type 2 diabetes mellitus. Gatroenterologiya Sankt-Peterburga. 2018; 3: 52-55.

145. Goebeler M, Gillitzer R, Kilian K, Utzel K, Bröcker EB, Rapp UR, et al. Multiple signaling path-ways regulates NF-kappaB-dependent transcription of the monocyte chemoattractant protein-1 gene in primary endothelial cell. Blood. 2001; 97(1): 46-55.

146. Gokats Z, Owens S, Boylan M, Syn D, Shen CL, Reed DB, et al. Associations between tissue visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt), retinol binding protein-4 and vaspin concentrations and insulin resistance in morbidly obese subjects. Mediators Inflamm. 2013; 2013: 1-9.

147. González CR, Caminos JE, Vázquez MJ, Garcés MF, Cepeda LA, Angel A, et al.Regulation of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. J Physiol. 2009; 587(Pt 14): 3741-50.

148. Goossens G.H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. Physiol. Behav. 2008; 94: 206-218.

149. Goto S., Bhatt D., Rother J. et al. Prevalence, Clinical Profile and Cardiovascular Outcome of Atrial Fibrillation Patients With Aterothrombosis. American Heart Journal. 2008; 156: 855-863.

150. Guglielmi V, Sbraccia P. Type 2 diabetes: Does pancreatic fat really matter? Diabetes Metab Res Rev. 2018; 34(2). doi: 10.1002/dmrr.2955.

151. Gullo L, Stella A, Labriola E, Lorenzo CP, Descovich G, Giuseppe L. Cardiovascular lesions in chronic pancreatitis. Digest Dis Sci. 1982; 27: 716.

152. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998; 339: 229-243.

153. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. Eur Heart J. 2008; 29: 2959-2971.

154. Hamada S, Masamune A, Shimosegawa, T. Pancreatic fibrosis. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base [Internet]. 2015. Available from: https://www.pancreapedia.org/reviews/pancreatic-fibrosis.

155. Han T, Cho J, Ha C, Kang H. Serum vaspin levels and its relation to body fat and fitness. The Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry. 2013; 17(3): 81-86.

156. Handisurya A, Riedl M, Vila G, Maier C, Clodi M, Prikoszovich T, et al. Serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. Obesity Surgery. 2010; 20(2): 198-203.

157. Harding S. V., Rideout T. C., Jones P. J. Evidence for using alphalipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk. Journal of Dietary Supplements. 2012; 9 (2): 116 - 127.

158. Hayden M. S., Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling. Cell. 2008; 132: 344 - 362.

159. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Metabolism. 2016; 65(8): 1096-108.

160. Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenzer NF, Peter A, Schick F, Claussen CD, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. Diabetes Metab Res Rev. 2010; 26: 200-205.

161. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005; 102(30): 10610-10615.

162. Hotamisligil G, Shargill N, Spiegelman B. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. 1993. Science; 259: 87-91.

163. Hu W, Fu L. Simultaneous characterization of pancreatic stellate cells and other pancreatic components within three-dimensional tissue environment during chronic pancreatitis. Journal of Biomedical Optics. 2013; 18(5): 9.

164. Hurrle S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. Biomedical Journal. 2017; 40(5): 257-262.

165. Inadera H. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. Int. J. Med. Sci. 2008; 5(5): 248-262.

166. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, Eight ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation [Internet]. 2017. Available from: http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html.

167. Ismailov SI, Nazyrov FG, Azizov BA. Carbohydrate metabolism disorders in patients with chronic pancreatitis. Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal. 2014; 1: 25-28.

168. Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KM. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016; 30(3): 331-43.

169. Jawalekar SL, Karnik A, Bhutey A. Risk of Cardiovascular Diseases in Diabetes Mellitus and Serum Concentration of Asymmetrical Dimethylarginine. Biochemistry Research International. 2013; Article ID 189430: 6.

170. Jian W, Peng W, Xiao S, Li H, Jin J, Qin L, et al. Role of serum vaspin in progression of type 2 diabetes: a 2-year cohort study. PLoS One. 2014; 9(4): e94763.

171. Kadoglou NPE, Gkontopoulos A, Kapelouzou A, Fotiadis G, Theofilogiannakos EK, Kottas G, et al. Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease-Kozani study. Clinica Chimica Acta. 2011; 412(1-2): 48-52.

172. Kameshima S, Sakamoto Y, Okada M, Yamawaki H. Vaspin prevents elevation of blood pressure through inhibition of peripheral vascular remodelling in spontaneously hypertensive rats. Acta Physiologica. 2016; 217: 120-129.

173. Kang YE, Kim JM, Joung KH, Lee JH, You BR, Choi MJ, et al. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. PLoS One. 2016; 11(4): e0154003.

174. Karbek B, Bozkurt NC, Topaloglu O, Aslan MS, Gungunes A, Cakal E, et al. Relationship of vaspin and apelin levels with insulin resistance and atherosclerosis in metabolic syndrome. Minerva Endocrinol. 2014; 39(2): 99-105.

175. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa]B activity. Annu Rev Immunol. 2000; 18: 621-663.

176. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. J Atheroscler Thromb. 2018; 25(1): 27-39.

177. Kim JM, Kim TN, Won JC. Association between serum vaspin level and metabolic syndrome in healthy korean subjects. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2013; 11(6): 385-391.

178. Kobat MA, Celik A, Balin M, Altas Y, Baydas A, Bulut M, et al. The investigation of serum vaspin level in atherosclerotic coronary artery disease. J Clin Med Res. 2012; 4(2): 110-3.

179. Koh E. H., Lee W. J., Lee S. A. et al. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects. Am. J. Med. 2011; 124: 851-858.

180. Kowalska I. Role of adipose tissue in the development of vascular complications in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin. Pract. 2007; 78: 14-22.

181. Kühn JP, Berthold F, Mayerle J, Völzke H, Reeder SB, Rathmann W, et al. Pancreatic Steatosis Demonstrated at MR Imaging in the General Population: Clinical Relevance. Radiology. 2015; 276: 129-136.

182. Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, et al. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. Diabetes Care. 2011; 34: 485-490.

183. Leal Vde O, Mafra D. Adipokines in obesity. Clinica Chimica Acta. 2013; 419: 87-94.

184. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. Dig Dis Sci. 2017; 62(7): 1702-1712.

185. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 32(9): 2045-51.

186. Lingvay I, Esser V, Legendre JL, Price AL, Wertz KM, Adams-Huet B, et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 4070-4076.

187. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF-α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Cytokine. 2016; 86: 100-109.

188. Liu S, Dong Y, Wang T, Zhao S, Yang K, Chen X, et al. Vaspin inhibited proinflammatory cytokine induced activation of nuclear factor-kappa B and its downstream molecules in human endothelial EAhy926 cells. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103(3): 482-8.

189. Liu S, Duan R, Wu Y, Du F, Zhang J, Li X, et al. Effects of Vaspin on Insulin Resistance in Rats and Underlying Mechanisms. Sci Rep. 2018; 8(1): 13542.

190. Liu S, Li X, u Y, Duan R, Zhang J, Du F, Effects of vaspin on pancreatic β cell secretion via PI3K/Akt and NF-κB signaling pathways. PLoS One. 2017; 12(12): e0189722.

191. Liu S, Dong Y, Wang T, Zhao S, Yang K, Chen X, et al. Vaspin inhibited proinflammatory cytokine induced activation of nuclear factor-kappa B and its downstream molecules in human endothelial EA.hy926 cells. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103:482-488.

192. Liviakis L, Pogue B, Paramsothy P. Carotid intima-media thickness for the practicing lipid-ologist. J Clin Lipidol. 2010; 4: 24–35.

193. Lohr JM. Exocrine pancreatic insufficiency. Bremen: UNI-MED; 2010. 91 p.

194. Löhr JM, Panic N. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. J Intern Med. 2018; 283: 446-460 DOI:10.1111/joim.12745

195. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10: 686-690.

196. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review. Curr Diabetes Rev. 2017; 13(1): 3-10.

197. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. Vasc Pharmacol. 2017; 90: 1-7.

198. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension. 2007; 25: 1105-1187.

199. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2159-2219.

200. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Cañizo-Gómez FJ.Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? World J Diabetes. 2014; 5(4): 444-70.

201. Mews P, Phillips P, Fahmy R, Korsten M, Pirola R, Wilson J, et al. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. Gut. 2002; 50: 535-541.

202. Mikolasevic I, Milic S, Orlic L, Poropat G, Jakopcic I, Franjic N, et al. Metabolic syndrome and acute pancreatitis. Eur J Intern Med. 2016; 32: 79-83.

203. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update: a report From the American Heart Association. Circulation. 2015;131 (4): 29-322.

204. Mozheiko LA. Nfluence of diabetes mellitus on exocrine pancreas. Part 1. Morphofunctional changes of the exocrine pancreas in diabetes mellitus. Journal of the Grodno State Medical University. 2016; 1: 17-243.

205. Mozheiko LA. Nfluence of diabetes mellitus on exocrine pancreas. Part 2. Morphofunctional changes of the exocrine pancreas in diabetes mellitus. Journal of the Grodno State Medical University. 2016; 3: 18-23.

206. Naito R, Kasai T. Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives. World J Cardiol. 2015; 7(3): 119-24.

207. Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, Teshigawara S, Higashio K, Murakami K, et al. Vaspin is an adipokine ameliorating ER stress in obesity as a ligand for cell-surface GRP78/MTJ-1 complex. Diabetes. 2012; 61(11): 2823-2832.

208. Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, Teshigawara S, Higashio K, Murakami K, et al. Visceral adipose tissue-derived serine proteinase inhibitor inhibits apoptosis of endothelial cells as a ligand for the cell-surface GRP78/voltage-dependent anion channel complex. Circulation Research. 2013; 112(5): 771-780.

209. Natali A, Toschi E, Baldeweg S, Ciociaro D, Favilla S, Saccà L, et al. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. Diabetes. 2006; 55: 1133-1140.

210. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643-2653.

211. Navarro J. F., Mora C. Role of inflammation in diabetic complications. Nephrol. Dial. Transplant. 2005; 20: 2601- 2604.

212. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS. Relative contributions of arterial stiffness and hypertension to cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc. 2016; 5: e004271.

213. Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandol SJ. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. J Clin Invest. 2007; 117: 50-59.

214. Paneni F, Lüscher TF. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes. Am J Med. 2017; 130(6S): S18-S29.

215. Patel S, Santani D. Role of NF-kappa B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications. Pharmacol Rep. 2009; 61(4): 595-603.

216. Pellerito J, Polak JF. Introduction to Vascular Ultrasonography, 6th edition. Elsevier; 2012:147–157.

217. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? World J Diabetes. 2014; 5: 415-419.

218. Phalitakul S, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Vaspin prevents TNF-α-induced intracellular adhesion molecule-1 via inhibiting reactive oxygen species-dependent NF-κB and PKCθ activation in cultured rat vascular smooth muscle cells. Pharmacol Res. 2011; 64: 493-500.

219. Phosat C, Panprathip P, Chumpathat N, Prangthip P, Chantratita N, Soonthornworasiri N, et al. Elevated C-reactive protein, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha and glycemic load associated with type 2 diabetes mellitus in rural Thais: a cross-sectional study. BMC Endocr Disord. 2017; 17(1): 44.

220. Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. Int J Endocrinol. 2015; 2015: 595649.

221. Proença AR, Sertié RA, Oliveira AC, Campaña AB, Caminhotto RO, Chimin P, et al. New concepts in white adipose tissue physiology. Braz J Med Biol Res. 2014; 47(3): 192-205.

222. Pylov D., Zhuravlyova L. Relationship between markers of atherosclerosis development and functional state of the pancreas. Sciences of Europe. 2020; 1(59): 37- 42

223. Pylov D., Zhuravlyova L. Radzishevskaya E. Prediction of progression of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. EUREKA: Health Sciences. 2021; 1: 24-32.

224. Pylov D. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency in development of atherosclerosis. Inter Collegas. 2020; 4(7): 159-163.

225. Pylov D., Smirnov I, Zhuravlyova L. Serum vaspin level in patients with diabetes mellitus type 2 as a predictive index of atherosclerosis. 22nd European Congress of Endocrinology. 2020; 1 (40): 7.

226. Pylov D. Significance of metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis in forecasting the level of vaspin. International scientific interdisciplinary conference ISIC. 2020; 83.

227. Pylov D. Relationship between vaspin and carotid intima media thickness in patients with diabetes type 2. IX з'їзд ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Матеріали науково-практичної конференції ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, 2019; 204.

228. Pylov D. The relationship between vaspin, TNF-α levels and the parameters of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. International Scientific Intedisciplinary Conference for medical students and young scientists, September 18-20, 2019: abstract book, Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2019; 74-75.

229. Qi D, Wang D, Zhang C, Tang X, He J, Zhao Y. Vaspin protects against LPS-induced ARDS by inhibiting inflammation, apoptosis and reactive oxygen species generation in pulmonary endothelial cells via the Akt/GSK-3 beta pathway. International Journal of Molecular Medicine. 2017; 40: 1803-1817.

230. Rahman ST, Merchant N, Haque T. The impact of lipoic acid on endothelial function and proteinuria in quinapriltreated diabetic patients with

stage I hypertension: results from the QUALITY study. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2012; 17 (2): 139-145. doi: 10.1177/1074248411413282.

231. Ranjit S, Boutet E, Gandhi P, Prot M, Tamori Y, Chawla A, et al. Regulation of fat specific protein 27 by isoproterenol and TNF-alpha to control lipolysis in murine adipocytes. J Lipid Res. 2011; 52: 221-236.

232. Reiner Z., Catapano A.L., Backer G.D., Graham J. Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2011; 32: 1769-1818.

233. Richard J, Lingvay I. Hepatic steatosis and Type 2 diabetes: current and future treatment considerations. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011; 9(3): 321-328.

234. Rosso D, Carnazzo G, Giarelli L, Motta L, Maugeri D. Atherosclerosis and pancreatic damage. Arch Gerontol Geriatr. 2001; 32(2): 95-100.

235. Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. Physiology. 2016; 31: 283-293.

236. Saboori S, Hosseinzadeh-Attar MJ, Yousefi Rad E, Hosseini M, Mirzaei K, Ahmadivand Z. The comparison of serum vaspin and visfatin concentrations in obese and normal weight women. Diabetes Metab Syndr. 2015; 9(4): 320-3.

237. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, Butler PC. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. Clin Anat. 2007; 20: 933-942.

238. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature. 2001; 414(6865): 799-806.

239. Sang Lim, Eun Hui, Bae Myung, Ho Jeong The effect of alpha lipoic acid in a porcine in-stent restenosis model Journal of Cardiology. 2009; 54 (3): 375 - 385.

240. Sasson A, Rachi E, Sakhneny L, Baer D, Lisnyansky M, Epshtein A, et al. Islet Pericytes Are Required for β-Cell Maturity. Diabetes. 2016; 65(10): 3008-14.

241. Sato K, Shirai R, Yamaguchi M, Yamashita T, Shibata K, Okano T, et al. Anti-Atherogenic Effects of Vaspin on Human Aortic Smooth Muscle Cell/Macrophage Responses and Hyperlipidemic Mouse Plaque Phenotype. Int J Mol Sci. 2018; 19(6).pii: E1732.

242. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. Diabetes. 2006; 55: 1537-1545.

243. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3(2): 105-13.

244. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92: 1023-1033.

245. Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 8: 169-177.

246. Smulyan H, Lieber A, Safar ME. Hypertension, diabetes type II, and their association: role of arterial stiffness. Am J Hypertens. 2016; 29: 5-13.

247. Soeda J, Mouralidarane A, Cordero P, Li J, Nguyen V, Carter R, et al. Maternal obesity alters endoplasmic reticulum homeostasis in offspring pancreas. J Physiol Biochem. 2016; 72: 281-291.

248. Sola S., Mir M. Q., Cheema F. A. et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the

metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. Circulation. 2005; 111: 343 - 348.

249. Sperling M, Grzelak T, Pelczyńska M, Jasinska P, Bogdanski P, Pupek-Musialik D, et al. Concentrations of omentin and vaspin versus insulin resistance in obese individuals. Biomed. Pharmacother. 2016; 83: 542-547.

250. Stehouwer CD, Ferreira I. Diabetes, lipids and other cardiovascular risk factors. In: Safar M, O'Rourke M, editors. Handbook of hypertension. Arterial stiffness hypertension. Edinburgh: Elsevier; 2006, p. 427-456.

251. Storch AS, de Mattos JDario, Alves R, dos Santos Galdino I, Rocha HNM. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. International Journal of Cardiovascular Sciences. 2017; 30(3): 262-273.

252. Strain WD, Paldánius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. Cardiovasc Diabetol. 2018; 17(1): 57.

253. Szczepaniak LS, Victor RG, Mathur R, Nelson MD, Szczepaniak EW, Tyer N, et al. Pancreatic steatosis and its relationship to β-cell dysfunction in humans: racial and ethnic variations. Diabetes Care. 2012; 35: 2377-2383.

254. Tan X, Cao Z, Li M, Xu E, Wang J, Xiao Y. TNF-α downregulates CIDEC via MEK/ERK pathway in human adipocytes. Obesity. 2016; 24: 1070-1080.

255. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes. 2015; 6(3): 456-80.

256. Tasnim F, Faruque MO, Hassan Z, Ali L. Serum vaspin levels are associated with decreased insulin sensitivity in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Bangladesh. Journal of Taibah University Medical Sciences. 2015; 10(3): 327-332.

257. Tateya S, Kim F, Tamori Y. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. Front Endocrinol (Lausanne). 2013; 4: 93.

258. Toledo-Corral CM, Alderete TL, Hu HH, Nayak K, Esplana S, Liu T, et al. Ectopic fat deposition in prediabetic overweight and obese minority adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 1115-1121.

259. Tönjes A, Fasshauer M, Kratzsch J, Stumvoll M, Blüher M. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes. PLoS ONE. 2010; 5: e13911.

260. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. Endocr. Rev. 2006; 27: 762-778.

261. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, Bontemps S, van Waesberghe JH, Schindhelm RK, Mari A, Heine RJ, Diamant M. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007; 30: 2916-2921.

262. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Arnao V, Pinto A, Licata G. Atherosclerosis as an inflammatory disease. Curr Pharm Des. 2012; 18 (28): 4266-88.

263. UllahaA, KhanaA, KhanbI. Diabetes mellitus and oxidative stress — A concise review. Saudi Pharmaceutical Journal. 2016; 24(5): 547-553.

264. Unnikrishnan R, Pradeepa R, Joshi SR, Mohan V. Type 2 Diabetes: Demystifying the Global Epidemic. Diabetes. 2017; 66(6): 1432-1442.

265. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. J Clin Hypertens. 2011; 13: 332-342.

266. van der Vorst EP, Döring Y, Weber C. Chemokines and their receptors in Atherosclerosis. J Mol Med (Berl). 2015; 93(9): 963-71.

267. van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CC, van Raalte DH, Muskiet MH, Pouwels PJ, Blaak EE, Diamant M. Ectopic fat storage in the pancreas,

liver, and abdominal fat depots: impact on β-cell function in individuals with impaired glucose metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:459-467.

268. Van Raalte DH, Van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010; 13: 478-485.

269. Vanjiappan S, Hamide A, Ananthakrishnan R, Periyasamy SG, Mehalingam V. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with cardiovascular disease. Diabetes Metab Syndr. 2018; 12(4): 479-482.

270. Vinay K, Abbul Abbass, Cotran RS, Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th ed. Elsevier. 2014; 1194–1195.

271. Von Loeffelholz C, Möhlig M, Arafat AM, Isken F, Spranger J, Mai K, et al. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. Eur. J. Endocrinol. 2010; 162: 507-513.

272. Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z, Zhang X, Yang L, Pirola RC, et al. Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. Gut. 2011; 60: 238-246.

273. Vonlaufen A, Xu Z, Daniel B, Kumar RK, Pirola R, Wilson J, et al. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. Gastroenterology. 2007; 133: 1293-1303.

274. Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. Expert Opin Investig Drugs. 2008; 17(3): 327-33.

275. Wang CY, Ou HY, Chen MF, Chang TC, Chang CJ. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. J Am Heart Assoc. 2014; 3: e000297.

276. WHO. Global report on diabetes. Geneva: WHO, 2016. 88 p.

277. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017; 37(2): 191-204.

278. Yamazaki H, Tsuboya T, Katanuma A, Kodama Y, Tauchi S, Dohke M, et al. Lack of independent association between fatty pancreas and incidence of type 2 diabetes mellitus: 5-year Japanese cohort study. Diabetes Care 2016; 39: 1677-1683.

279. Yan T, Li L, Wang H, Wang J, Cai D. Correlation between adipocytokines levels and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2014; 34(2): 275-278.

280. Yang L, Chen SJ, Yuan GY, Wang D, Chen JJ. Changes and clinical significance of serum vaspin levels in patients with type 2 diabetes. Genet Mol Res. 2015; 14(3): 11356-61.

281. Yang W, Li Y, Tian T, Wang L, Lee P, Hua Q. Serum vaspin concentration in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications. BMC Endocr Disord. 2017; 17(1): 67.

282. Yang W, Li Y, Tian T, Wang L. Serum Vaspin Concentration in Elderly Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Differing Body Mass Index: A Cross-Sectional Study. Biomed Res Int. 2017; 2017: 4875026.

283. Yi X., Xu L., Hiller S. et al. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. Atherosclerosis. 2012; 223 (1): 137-143.

284. Youn B-S, Klöting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song E-S, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. Diabetes. 2008; 57(2): 372-377.

285. Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. J Diabetes Investig. 2017; 8(6): 735-747.

286. Zannad F. Prevention of cardiovascular disease guided by total risk estimations - challenges and opportunities for practical implementation:

highlights of a Cardio-Vascular Clinical Trialists (CVCT) Workshop of the ESC Working Group on Car-dioVascular Pharmacology and Drug Therapy. Eur. J. Prev. Cardiol. 2012; 19(6). 1454–1464.

287. Zernecke A, Weber Ch. Chemokines in Atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2014; 34: 742-750.

288. Zhang H., Neuhöfer P., Song L. et al. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. J. Clin. Invest. 2013; 123: 1019- 1031.

289. Zhang Y., Han P., Wu N. et al. Amelioration of lipid abnormalities by α-lipoic acid through antioxidative and antiinflammatory effects. Obesity. 2011; 19: 1647 - 1653.

290. Zhao ZZ, Xin LL, Xia JH, Yang SL, Chen YX, Li K. Long-term High-fat High-sucrose Diet Promotes Enlarged Islets and β-Cell Damage by Oxidative Stress in Bama Minipigs. Pancreas. 2015; 44: 888-895.

291. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14(2): 88-98.

292. Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. Pancreatology. 2016; 16(4): 578-83.

293. Zhuravlyova LV, Shekhovtsova YO. Apelin-possible marker of progression of metabolic disoders in the pancreas in patients with combined course of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus. Collection of Scinentific Papers 2015. 2016; 1: 74.

294. Zimmet PZ. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? Clin Diabetes Endocrinol. 2017; 3: 1.

295. Zlatkina VV, Kolesnikova OV. Gender characteristics of carbohydrate and lipid metabolism and vaspin levels in hypertensive patients with obesity. Zaporozhye medical journal. 2017; 19(6): 711-715.

ДОДАТОК 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР

1. Журавльова Л.В., Пильов Д.І. Значення співвідношення фактору некрозу пухлин - α та васпіну в розвитку інсулінорезистентності. Проблеми ендокринної патології. 2019; 3 (69): 113-121.
2. Пильов Д.І. Взаємозв'язок васпіну, TNF-α та показників вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу. Українській терапевтичний журнал. 2019; 3: С59-63.
3. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Вплив параметрів метаболічних порушень на прогнозування рівня васпіну при ЦД-2 та ХП. Сучасна гастроентерологія. 2020; 1 (111): 17-23.
4. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Особливості атеросклеротичної бляшки та рівня адипоцитокінів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом. Українській терапевтичний журнал. 2020; 3: 30-36.
5. Pylov D., Zhuravlyova L. Relationship between markers of atherosclerosis development and functional state of the pancreas. Sciences of Europe. 2020; 1(59): 37- 42.
6. Журавльова Л.В., Пильов Д.І. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на показники метаболізму та адипоцитокінового статусу у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом. Сучасна гастроентерологія. 2020; 5 (115): 21-27.
7. Pylov D., Zhuravlyova L. Radzishevskaya E. Prediction of progression of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. EUREKA: Health Sciences. 2021; 1: 24-32 .
8. Pylov D. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency in development of atherosclerosis. Inter Collegas. 2020; 4(7): 159-163.

9. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Значення васпіну у зовнішній та внутрішній секреторній діяльності підшлункової залози. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2021.
10. Пылёв Д.И. Журавлёва Л., Взаимосвязь уровня васпина у больных сахарным диабетом 2-го типа и хронический панкреатит с наличием атеросклеротической бляшки. Терапевтический вестник Узбекистана. 2020; 3: 180.
11. Пильов Д.І. Стан комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій у хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит. VIII Всеукраїнський конгрес. «Профілактика. Антиейджинг.Україна.» Ліки України плюс. 2020; 1 (40): 7.
12. Pylov D., Smirnov I, Zhuravlyova L. Serum vaspin level in patients with diabetes mellitus type 2 as a predictive index of atherosclerosis. 22nd European Congress of Endocrinology. 2020; Prague, Czech Republic.
13. Pylov D. Significance of metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis in forecasting the level of vaspin (International scientific interdisciplinary conference ISIC-2020), p. 83.
14. Pylov D. Relationship between vaspin and carotid intima media thickness in patients with diabetes type 2. IX з'їзд ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Матеріали науково-практичної конференції ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків, 2019; 204.
15. Pylov D. The relationship between vaspin, TNF-α levels and the parameters of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. International Scientific Intedisciplinary Conference for medical students and young scientists, September 18-20, 2019: abstract book, Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2019; 74-75.
16. Пильов Д.І. Журавльова Л.В. Взаємозв'язок рівня васпіну та показників вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Науково-

практична конференція з міжнародною участю “Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: Досвід та нові напрямки розвитку”. Присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. 11-12 квітня 2019 року. Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України. Харків. 2019; 80-81.

17. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Взаємозв'язок рівня васпіну з наявністю атеросклеротичної бляшки у хворих на цукровий діабет 2-го типу і хронічний панкреатит. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення». Харків, Україна. 2020; 34.
18. Пильов Д.І., Журавльова Л.В. винахідники; патентовласник ХНМУ. Спосіб прогнозування ризику розвитку порушень серцево-судинної системи ухворих цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом. Патент України на корисну модель UA № 142839. 2020 Черв. 12.

ДОДАТОК 2

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ
№ 142839

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **25.06.2020.**

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України

Д.О. Романович

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ • Ідентифікаційний код 37508596

УКРАЇНА

(19) UA (11) 142839 (13) U

(51) МПК (2020.01)
A61B 5/00
G01N 33/48 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 01010
(22) Дата подання заявки: 17.02.2020
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2020
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2020, Бюл.№ 12

(72) Винахідник(и):
Пильов Данило Ігорович (UA),
Журавльова Лариса Володимирівна (UA)
(73) Власник(и):
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(74) Представник:
Голданська Анна Вадимівна

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику розвитку порушення серцево-судинної системи включає визначення біохімічних показників сироватки крові. У хворих цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом вимірюють рівень васпіну. Якщо його значення дорівнює від 1,49 пкг/мл до 1,69 пкг/мл прогнозують ризик розвитку порушення серцево-судинної системи.

UA 142839 U