

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

РАЦА ВЕРОНІКА ВОЛОДИМИРІВНА



УДК: 616.37-002.2-06:616.441-008.64]-036.1-07-08-092

**КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ ХРО-
НІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, ПОЄДНАНОГО З ГІПОТИРЕОЗОМ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Чернівці-2026

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України, м. Чернівці.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Федів Олександр Іванович,
Буковинський державний медичний університет МОЗ
України, кафедра внутрішньої медицини, завідувач
кафедри

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Паньків Володимир Іванович,
Державне некомерційне підприємство «Український
науково-практичний центр хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин Міністерства охорони
здоров'я України», головний науковий співробітник
відділу клінічної ендокринології

доктор медичних наук, доцентка
Галабіцька Ірина Михайлівна
Тернопільський національний медичний університет
ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України, доцентка закладу
вищої освіти кафедри терапії та сімейної медицини

Захист дисертації відбудеться «11» вересня 2026 р. о 13.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 76.600.02 при Буковинському державному медичному університеті МОЗ України за адресою: 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2.

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Буковинського державного медичного університету за адресою: 58001, м.Чернівці, вул. Богомольця, 2

Автореферат розісланий "8" серпня 2026 р.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Буковинського державного медичного університету за адресою: 58001, м.Чернівці, вул.Богомольця, 2.

Учений секретар докторської ради 76.600.02

Ольга Кметь

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Попри велику кількість досліджень у панкреатології та ендокринології як закордонними так і вітчизняними вченими, досі залишаються актуальними проблеми профілактики, діагностики, медикаментозної корекції та реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) та гіпотиреозом, адже збільшення кількості хворих, які страждають на дані патології, набирає масштаби глобальної проблеми (Goulart-Silva F. et al., 2020).

Відмічається загальносвітова тенденція до зростання захворюваності на ХП, якщо детально розглянути структуру захворювань органів травлення, то серед них ХП посідає 3 місце серед всіх патологій шлунково-кишкового тракту та становить від 5% до 9% на 100 тис. населення, тобто приблизно 4,0-10,0 випадків на 100 тис. населення за рік, в свою чергу поширеність - від 26,7 до 50,0 випадків на 100 тис. населення (Люлько І.В, та ін., 2020). Захворюваність на ХП у європейських країнах коливається від 5 до 10 на 100 тис. населення. При середньому виживанні 20 років розрахована поширеність ХП становить приблизно 120/100 000 жителів. Загалом частка хворих на ХП за останні дві декади зросла удвічі, супроводжуючись високим рівнем інвалідизації і летальності (близько 15%), переважно за рахунок онкопатології (Beyer G., et al., 2020). Губергріц Н. Б вважає, що актуальною є потреба дослідження та поглибленого вивчення вікових аспектів захворюваності на ХП та гіпотиреоз, що заслуговує особливої уваги, враховуючи загальносвітову тенденцію – за останні 10 років хвороби ПЗ серед дорослого населення виросли у 3 рази. Бабінець Л.С. повідомляє, що серед осіб підліткового віку захворювання ПЗ збільшилися у понад 4 рази, а частота гіпотиреозу зросла з 0,5 до 2–3 % на популяційному рівні. За даними Livingston E. частота субклінічного гіпотиреозу перебуває в межах від 4 до 20% дорослого населення залежно від віку (понад 60 років) від статі (вище серед жінок), індексу маси тіла, куріння, раси, споживання йоду а також інших факторів. За результатами метааналізу Mendes D. et al., 2019 частота недіагностованого субклінічного гіпотиреозу в Європі становила 4,11%, а Tekle H., вважає, що вік понад 40 років також оцінюється як незалежний фактор субклінічного гіпотиреозу

Рекомендації Американського коледжу гастроентерології по ХП рекомендують проводити генетичні тести на PRSS1, SPINK1, CFTR і CTSC за ХП невідомого походження, особливо у молодих пацієнтів. У клінічних діагностичних критеріях 2019 року для ХП мутації у генах PRSS1 і SPINK1 включені до діагностики ранніх стадій ХП. Однак генетичні тести на ХП не стали рутинною практикою, оскільки досі незрозуміло, як аномалії SPINK1 слід розглядати в діагностичних критеріях спадкового панкреатиту. Також не

встановлено роль та місце інших генів у розвитку ХП, які визначають активність глутатіонового антиоксидантного захисту, асоціюють зі змінами метаболізму жирів та вуглеводів, роботою інших залоз ендокринної секреції, зокрема щитоподібної, впливають на транспорт та сигнальні шляхи ключових нутрієнтів для роботи імунної, ендокринної і нервової систем, таких як цинк, селен, йод, тощо (Jia Y., et al., 2023). Серед них чільне місце посідає саме селен (Se). Se інтегрований як амінокислота селеноцистеїн (Sec) у 25 так званих селенопротеїнів, які, за даними чисельних доліджень, забезпечують захист від активних форм кисню (АФК) (окисно-відновні функції та окисний стрес) і згодом відіграють важливу роль у розвитку онкопатології (Tangjaidee P., et al., 2023).

Селеноцистеїн вбудовується в селенопротеїни котрансляційно з двома специфічними консервативними структурами стовбурової петлі в 3'-нетрансльованій ділянці (3'UTR) матричної РНК (мРНК). Найвідоміші із селенопротеїнів – це сімейство селенопротеїну Р (SEPP) і селенопротеїну S (SELS) (Amini G., et al., 2019).

Селенопротеїн Р (SELENOP, SEP, SELP, SEPP або SEPP1), який виконує роль транспортного білка Se, містить близько 50% загального Se в плазмі. Окрім того, він бере участь у позаклітинній антиоксидантній активності та активності глутатіон-пероксидази еритроцитів, креатинін кінази, ліпідному обміні, експресії генів *SELENOP* і глутатіон-пероксидази *GPX1* (Schomburg L., 2022).

Поліморфізм rs7579 розташований у нетрансльованому регіоні (3'UTR) гена *SEPP1* і потенційно може впливати на включення Sec під час синтезу білка. З іншого боку, rs7579 у 3'UTR мРНК може вплинути на функції мікроРНК через вторинну структуру 3'UTR і термодинамічні характеристики сайту гібридизації. Даний однонуклеотидний поліморфізм (SNP) rs7579 також може дерегулювати експресію цільового гена *SEPP1* шляхом зміни здатності зв'язування мікроРНК (міРНК). Виникає питання, яким чином даний SNP гена *SEPP1* може асоціювати з перебігом ХП та за поєднання із гіпотиреозом. Не до кінця вивченим є формування метаболічних порушень у хворих на ХП із урахуванням статі та мутації гена *SEPP1* (rs7579). Окрім того, потребують систематизації і деталізації окремі ланки патогенезу ХП залежно від супутніх чинників ризику, ферментативної активності ПЗ та гормональних змін ЩЗ у контексті патогенетично-обґрунтованого персоніфікованого лікування і вторинної профілактики ХП у тч за поєднання з гіпотиреозом. Досі не досліджено зв'язок гена *SEPP1* (rs7579) із клінічно-лабораторними та ферментативно-гормональними параметрами за ХП.

Дослідження особливостей взаємовпливу та перебігу ХП та гіпотиреозу,

оптимізація терапевтичних схем лікування є досить перспективним напрямком сучасної науки, що дасть можливість в майбутньому попередити появу ускладнень та розвиток інвалідизації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана відповідно до плану комплексної науково-дослідної роботи за такими темами: «Генетичні, метаболічні аспекти запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0112U003546, терміни виконання: 2012 – 2016 рр.); «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних та метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер державної реєстрації 0117U002353, терміни виконання: 2017–2021 рр.); «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0122U002209, терміни виконання: 2022–2026 рр.). Здобувачка брала участь у виконанні зазначених науково-дослідних тем як співвиконавиця. Матеріали дисертаційної роботи щодо обстеження, проведення лабораторних та наукових досліджень і лікування хворих відповідають вимогам норм біоетики.

Мета дослідження: на підставі виявлених нових наукових даних про клінічно-патогенетичні та генетичні особливості ХП, поєднаного з гіпотиреозом оптимізувати діагностику та розробити нові підходи до терапії.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клінічні особливості перебігу та якість життя хворих на ХП на тлі гіпотиреозу.
2. Дослідити асоціацію та частоту поліморфізму гена селенопротеїну Р (rs7579) при ХП у хворих на гіпотиреоз і визначити зв'язок поліморфізму гена SPP1 зі статтю, клінічним перебігом захворювання.
3. З'ясувати зміни рівня біохімічних показників крові при коморбідному ХП враховуючи поліморфізм гена селенопротеїну Р (rs7579).
4. Дослідити вміст монооксиду нітрогену (NO) та рівня селенопротеїну Р в сироватці крові при хронічному панкреатиті у хворих на гіпотиреоз, враховуючи поліморфізм гена селенопротеїну Р (rs7579).
5. Оцінити ефективність лікування хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз шляхом додавання до лікувального комплексу препарату селену, враховуючи рівень селенопротеїну Р та поліморфізм гена SPP1 (rs7579).

Об'єкт дослідження: хронічний панкреатит у хворих на гіпотиреоз

Предмет дослідження: клінічний перебіг хронічного панкреатиту на тлі гіпотиреозу, поліморфізм гена SPP1, вплив селену на ХП та гіпотиреоз.

Методи дослідження: Загальноклінічні, лабораторні (загальний аналіз

крові, амілаза крові), біохімічні (рівень загального білка і його фракцій, фібриноген, креатинін, білірубін і його фракції, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза), метод імуноферментного аналізу (ІФА) (визначення селенопротеїну Р, вміст фекальної еластази-1), дослідження вмісту стабільних метаболітів монооксиду азоту (нітритів/нітратів) в крові, молекулярно-генетичні (поліморфізм гена *SPP1*(rs7579)), інструментальних (ультразвукове дослідження (УЗД) щитовидної та підшлункової залози), статистичні за допомогою комп'ютерних програм Statistica (Statsoft. Inc.,2007) , MedStat, Excel.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше в Україні проведено вивчення поліморфізму гена *SEPP* (rs 7579), у мешканців Північної Буковини, та його зв'язок з клінічними проявами, рівнем селенопротеїну Р, біохімічними показниками крові при хронічному панкреатиті, поєднаному з гіпотиреозом.

Вперше виконано генетичне дослідження хворих з даною коморбідністю за *BsmI* поліморфізмом гена *SEPP1* та встановлено, що мутація гена *SEPP1* (rs7579, 25191G/A) у хворих на ХП мешканців Північної Буковини у гомозиготному стані зустрічається з частотою 10,2% за відсутності такої у практично здорових. Алельний розподіл не відхиляється від закону популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* і відповідає такому для європеїдних популяцій. Успадкування ХП можливе за аутосомно-рецесивним типом (інформаційний критерій Акайке 12,16; $p > 0,05$). Поліморфізм гена *SEPP1* (rs7579, 25191G/A) не визначає ризик появи ХП у популяції, однак, *A*-алель підвищує ймовірність гіпотиреозу у хворих на ХП у 2 рази, за найнижчих шансів на його появу у власників *G*-алеля. У носіїв *A*-алеля (особливо *AA*-генотипу) вказаного гена, саме у хворих із *A*-алелем наявні більш виражені ознаки гіпотиреозу за вищим рівнем ТТГ та низьким вмістом вільного Т4. Епідеміологічний аналіз із урахуванням поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) засвідчив, що наявність *A*-алеля у жінок підвищує ймовірність хронічного панкреатиту у понад 3 рази, за протективної ролі *GG*-генотипу. Крім того, підвищений індекс маси тіла є предиктором хронічного панкреатиту, але тільки у жінок-носіїв *GG*-генотипу. Обтяжений сімейний анамнез підвищує ризик хронічного панкреатиту у понад 3 рази Крім того, виявлено, що зниження концентрації селенопротеїну Р асоціюється з підвищеним рівнем панкреатичної α -амілази, що свідчить про поглиблення функціонального ураження підшлункової залози та підвищує ризик гіпотиреозу у 20 разів, зростає ймовірність надмірної продукції NO із підвищенням ризику утворення його токсичного метаболіту пероксинітриту – майже у 12 разів.

Вперше обґрунтовано та продемонстровано діагностичну значущість комплексу клінічно-лабораторних та генетичних досліджень для виявлення

поєднаних порушень функціонального стану підшлункової та щитоподібної залоз. Підтверджено доцільність застосування визначеного переліку лабораторних показників у пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного панкреатиту та гіпотиреозу.

Доведено ефективність включення до лікування препарату селеніту натрія, що дозволило уникнути прогресування коморбідної патології, збільшити тривалість клінічної ремісії та попередити виникнення ускладнень у майбутньому.

Практичне значення одержаних результатів. Завдяки проведеним дослідженням удосконалено підходи та обґрунтовано доцільність та доведено ефективність включення препарату селену до комплексного лікування хронічного панкреатиту поєданого з гіпотиреозом. Застосування запропонованої терапевтичної тактики сприяло покращенню екзокринної функції підшлункової залози, зменшенню вираженості клінічної симптоматики, підвищенню загального самопочуття пацієнтів. Мультисистемний полісиндромний підхід до лікування забезпечив нормалізацію функціонального стану щитоподібної залози, що підтверджує доцільність інтегративного підходу до менеджменту коморбідної патології.

Для об'єктивнішого контролю за станом пацієнта та оцінки ефективності проведеного лікування доцільно передбачити включення рівня селенопротеїну Р та поліморфізму гена SEPP (rs 7579) до діагностичного плану обстеження пацієнтів, так і після завершення терапії.

Впровадження результатів дослідження. На основі отриманих даних зареєстровано Патент України на корисну модель. Федів Олександр Іванович, Раца Вероніка Володимирівна. Вищий державний медичний заклад України “Буковинський державний медичний університет”, патентовласник. “Спосіб комплексного лікування хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз”, патент України № 123094 (12.02.2018).

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету з метою поглиблення теоретичних знань та практичних навичок студентів, лікарів-інтернів, слухачів курсів підвищення кваліфікації, аспірантів та здобувачів наукового ступеня. Крім того, результати дослідження використовуються у практичній діяльності закладів охорони здоров'я: ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»; КНП «Радивилівська центральна міська лікарня» Рівненської області; КНП «Городоцька міська багатoproфільна лікарня» Хмельницької області; КНП «Снятинська багатoproфільна лікарня» Івано-Франківської області.

Особистий внесок здобувача Дослідження є реалізованою самостійною

роботою. Автор особисто здійснила розробку основних теоретичних та практичних положень роботи, провела аналіз джерел літератури. Самостійно виконала набір та обробку фактичного матеріалу, написала всі розділи дослідження, сформулювала висновки та практичні рекомендації.

Автор особисто провела дослідження, проаналізувала та систематизувала отримані результати. Планування, організація досліджень, аналіз отриманих результатів здійснювалися за участі наукового керівника.

Апробація результатів дослідження. Результати роботи доповідались на 95-ій, 99-ій, 103-ій, 104-ій, 105-ій. 106-ій підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, (Чернівці, 2014 р., 2018 р., 2022 р., 2023 р., 2024 р., 2025 р.), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції» (Чернівці 2023 р.)

Публікації. За результатами роботи авторкою опубліковано 22 наукові праці: 2 статті у фахових виданнях України, 2 статті включені до наукометричної бази Scopus, 9 статей у закордонних наукових журналах, 1 колективна монографія, 8 тез у матеріалах вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів, з'їздів.

Обсяг і структура дисертації. Дослідження викладене на 162 сторінках машинописного тексту (142 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, розділу огляду літератури та розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 38 таблицями та 21 рисунками. Список використаної літератури складається з 206 джерел, з яких 175 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. У дослідженні взяло участь 98 пацієнтів з діагнозом ХП та ХП, поєднаний із гіпотиреозом в стадії загострення та ремісії, групу контролю склали 30 практично здорових осіб. Усі пацієнти, що брали участь у дослідженні, перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та в ендокринологічному відділенні ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр». При виконанні роботи дотримано основних вимог біоетики щодо проведення наукових медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження, підписано добровільну інформовану згоду пацієнта.

Діагностика та лікування ХП проводили згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 638 від 10.09.2014р. «Про затвердження та

впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті», діагноз гіпотиреозу був виставлений згідно з клінічними рекомендаціями щодо діагностики гіпотиреозу Європейської тиреоїдної асоціації (2015), Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської тиреоїдної асоціації (2012), сучасних галузевих стандартів і настанов, протоколів і рекомендацій: національного Уніфікованого клінічного Протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит» (2023 р), національної Клінічної Настанови, заснованої на доказах, «Хронічний панкреатит» (2023 р), рекомендацій міжнародного консенсусу з хронічного панкреатиту у співробітництві з Міжнародною Асоціацією панкреатологів, Американською панкреатичною Асоціацією, Японським товариством підшлункової залози, Робочою групою Pancreas Fest та Європейським панкреатичним клубом 2018-2022 рр [Gardner TB, Oland GL, Whitcomb DC, Shimosegawa].

Вік пацієнтів коливається від 32 до 79 років (табл.2.1). Середній вік становив $59,89 \pm 0,81$ роки. Розподіл пацієнтів залежно від статі в кожній групі - I група – 22 чоловіки (45,8 %) і 26 жінок (54,2 %), II група – 18 чоловіків (36 %) і 32 жінок (64 %), група контролю – 12 чоловіків (40 %) та 18 жінок (60 %).

Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, зіставних за віком та статевим розподілом, у яких на момент обстеження не було загострень хронічних захворювань органів дихання, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, відсутні гострі інфекційні захворювання будь-якої локалізації упродовж останніх 3-х місяців.

Дизайн дослідження включав наступні етапи: 1-й – скринінг пацієнтів на відповідність критеріям включення і невключення; 2-й – клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження; 3-й етап – комплексний аналіз отриманих даних до лікування; 4-й етап – призначення лікування (базового та додаткового) із наступним порівняльним аналізом його ефективності і внесенням корекції.

Досліджуваним пацієнтам здійснювали обстеження, що включало: аналіз скарг пацієнтів, збір анамнезу хвороби та життя, аналіз документів, щодо проходження лікування та методів дослідження у інших лікувальних закладах), вимірювання антропометричних даних (зросту, ваги), визначення температури тіла, вимірювання артеріального тиску (сistolічний артеріальний тиск (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), визначення частоти пульсу. Застосування інструментальних методів дослідження - рентгенологічне обстеження, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини та щитоподібної залози.

Проводилося антропометричне обстеження, під час якого виміряли зріст у

метрах та масу тіла у кілограмах, з подальшим обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. Нормальним вважали ІМТ в діапазоні 20-24,9 кг/м² нормальним, від 25 до 29,9 кг/м² - показник надлишкової ваги, а значення ІМТ більше 30 кг/м² оцінювали як ожиріння. Ожиріння поділяли на ступені: I ступінь - від 30,0 до 34,9 кг/м², II ступінь - від 35,0 до 39,9 кг/м², III ступінь - 40 кг/м² і більше. Для визначення абдомінального типу ожиріння вимірювали обвід талії (ОТ), який більш вірогідно корелює з кількістю вісцерального жиру. Обхвiд талії визначали у стоячому положенні на середині відстані між нижнім краєм грудної клітки та верхнім краєм кістки сідниці по середньоаксіялярній лінії. Абдомінальним ожирінням вважали, якщо обвід талії становив від 95 см або більше для чоловіків і від 80 см або більше для жінок.

Кожному пацієнту досліджували загальний аналіз крові з визначенням швидкості зсідання еритроцитів, біохімічний аналіз крові, прискорену реакцію на сифіліс, загальний аналіз сечі, електрокардіографію, флюорографію органів грудної клітки, аналіз калу на яйця гельмінтів.

Вміст глюкози в плазмі венозної крові вимірювали за допомогою глюкозооксидазного методу, використовуючи стандартні набори реактивів від НПП "Філісіт-Діагностика" (Україна), згідно інструкції виробника.

Вміст загального холестеролу (ЗХС), холестерол ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ) та триацилгліцеролів (ТГ) у крові визначали за допомогою діагностичних стандартних наборів від компанії "PZ Cormay S.A." (Польща). Для більш точного оцінювання сприятливих і несприятливих поєднань різних показників ліпідного профілю щодо ризику розвитку атеросклерозу використовували індекс атерогенності за формулою А.М. Клімова. Індекс атерогенності (ІА) = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ.

Функціональний стан ендотелію оцінювали на основі вмісту стабільних метаболітів монооксиду азоту (нітритів/нітратів) в крові. Вміст стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) в крові визначали за методом, описаним у роботі L.C. Green та ін. (1982). Метод визначення вмісту кінцевих стабільних метаболітів монооксиду нітрогену в крові базується на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за реакцією з реактивом Гріса. Оптичну щільність вимірюють на спектрофотометрі СФ-46 (ФЕК) при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснюється за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту.

Оцінювали активність α -амілази в крові (за методом Караєва). Нормальними вважалися такі значення: для α -амілази в крові – від 12,0 до 32,0 мг/(год×мл). Визначення проводилися відповідно до загальноприйнятих клінічних методик. Принцип методу - α -амілаза розщеплює крохмаль по з утворенням продуктів, які не дають кольорової реакції з йодом. Зменшення

інтенсивності забарвлення йод-крохмального комплексу в одиницю часу пропорційна активності ферменту.

Для визначення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози досліджували вміст фекальної еластази-1 за допомогою набору Pancreatic Elastase ELISA від BIOSERV Diagnostics. Цей метод ґрунтується на використанні техніки подвійного "сендвіча" з використанням двох поліклональних антитіл. Набір складався з солідно-фазного імуносорбенту, який використовував поліклональні антитіла, спрямовані на специфічну послідовність пептиду людської еластази. Помічені біотином поліклональні антитіла зв'язувалися з еластазою фекалій у досліджуваних зразках. Для візуалізації еластази біотин зв'язувався з пероксидазою хрому, яка була мічена стрептавідином. Зміна кольору, зумовлена окисненням пероксидази, вимірювалася фотометрично при довжині хвилі 450 нм. Оцінка результатів проводилася згідно зі загальноприйнятими нормами: виражена екзокринна панкреатична недостатність вважалася за наявності 200 мг еластази на 1 г фекалій.

Визначення показників тиреоїдного профілю проводили з використанням імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією. Оцінювали вміст вільних Т3, Т4 та ТТГ у плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізатора "Sunrise" (Txan, Австрія).

Кількісне визначення селенопротеїну Р в людській сироватці здійснювалося методикою сендвіч-зв'язаного імуноферментного аналізу (ІФА) згідно відповідно до вкладеної до набору інструкції Human Selenoprotein P ELISA Kit. Методика визначення: антитіла для захоплення попередньо наносили на 96-лункові планшети. А кон'юговане антитіло з біотином використовувалося як антитіла для виявлення. Стандарти, тестові зразки та антитіла для виявлення, кон'юговані з біотином, додавали до лунок згодом і промивали промивним буфером. Додавали HRP-стрептавідин і незв'язані кон'югати змивали промивним буфером. Субстрати ТМВ використовували для візуалізації ферментативної реакції HRP. ТМВ каталізував HRP для отримання синього кольору продукту, який змінювався на жовтий після додавання кислого стоп-розчину. Щільність жовтого кольору пропорційна цільовій кількості зразка, взятого на пластину. Оцінивши концентрацію цільового білка в досліджуваному зразку вибирали належний коефіцієнт розведення, щоб концентрація розведеного цільового білка потрапляла в оптимальний діапазон виявлення набору. Зразок розвели наданим буфером для розведення. Тестовий зразок змішували з буфером для розведення. А також стандартні криві та зразок повинні бути зроблені перед експериментом.

Визначення поліморфізму гена SEPP (rs 7579) проводили за допомогою

полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ДНК екстрагували з цільної венозної крові із використанням набору для виділення ДНК «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, США) відповідно до протоколу «Biological Fluids & Cells».

Базисна терапія включала в себе рекомендації дієтичного раціону, з метою полегшення больового синдрому призначення ненаркотичних анальгетиків (парацетамол, метамізол натрію), за відсутності протипоказів НПЗП (ібупрофен), спазмолітиків (дротаверин, мебеверин, папаверин гідрохлорид), поліферментні препарати (панкреатин) по 25000 - 40000 ОД ліпази на основний прийом їжі та 10000 - 20000 ОД ліпази на неосновний прийом їжі. В лікувальний комплекс були включені інгібіторів протонної помпи (омепразол, лансопразол, пантопразол) у стандартній дозі 2 рази на добу.

Пацієнтам назначався препарат селену залежно від рівня дефіциту в крові селенопротеїну-Р у вигляді натрію селеніту у дозі 100-300 мкг на добу. Досліджуваним пацієнтам з коморбідним перебігом захворювання крім базисного лікування був доданий препарат селеніту натрію в індивідуально підібраній дозі з урахуванням поліморфізму гена SEPP1. У пацієнтів з генотипом G/G доза препарату селеніту натрію склала 100 мкг на добу. Хворі з генотипом G/A та A/A отримували вищевказаний препарат у дозі 200 та 300 мкг на добу. За збільшення концентрації ЗХС понад 5 ммоль/л і/чи ХС ЛПНЩ понад 3 ммоль/л – статин (розувастатин 10 мг, чи симвастатин 20 мг на добу). Супутній гіпотиреоз ендокринологом призначено гормонозамісну терапію L-тироксином (левотироксином натрію) у дозі 25-100 мкг/добу, з урахуванням індивідуального гормонального дисбалансу. Симптоматична антигіпертензивна терапія, протизапальна, антиоксидантний захист). Для пацієнтів нашого дослідження препарат селеніту натрію склав 3 місяці.

Обробку даних проводили за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2010™ (Microsoft) та Statistica[®] 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням t-критерію *Student* (за рівномірного розподілу), чи U-критерію *Wilcoxon-Mann-Whitney* (за нерівномірного розподілу); для залежних вибірок – парний t-критерій *Student*, чи T-критерій *Wilcoxon-Mann-Whitney*, відповідно; аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 (при частотах менше 5 – точний двобічний тест *Fisher*). Ідентифікацію маркерів ризику аналізували методами клінічної епідеміології; зв'язок показників оцінювали кореляційним та однофакторним дисперсійним аналізами. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз клінічної картини показав перевагу симптомів астеничного, больового та диспептичного

синдромів. Серед астенічних розладів, переважна більшість пацієнтів скаржилися на загальну слабкість, відчуття виснаження і втоми, поганий настрій, порушення сну, дратівливість і окремі ознаки депресивно-тривожних станів. Виражені ознаки нутритивного дефіциту - ламкість нігтів і випадіння волосся, біль у м'язах і/чи суглобах, біль у спині. Прояви скарг є достовірно вищими у пацієнтів II групи при перебігу ХП, поєднаним із гіпотиреозом. ХП загалом характеризується тяжчим перебігом за клінічними показниками у носіїв *A*-алеля (особливо *AA*-генотипу) гена *SEPP1* (rs7579): із частішими скаргами на загальну слабкість і нездужання та пронос. При ХП зростають шанси на зниження апетиту і/чи втрату маси тіла окремо та у поєднанні з проносом незалежно від поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579). Окрім того, саме у вище зазначених хворих із *A*-алелем наявні більш виражені ознаки гіпотиреозу за вищим рівнем ТТГ та низьким вмістом вільного Т4. Натомість, за результатами дослідження, у власників *GG*-генотипу САТ і ДАТ є вищими, порівняно з *AA*-генотипом. Підвищення рівня САТ і ДАТ, за даним генотипом, підвищує ризик ХП незалежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579). Обтяжений сімейний анамнез підвищує ризик ХП у понад 3 рази.

Згідно наших результатів, найбільш виражені ознаки дисліпідемії виявлено у хворих на ХП поєднаний з гіпотиреозом, що підтверджує тісний патогенетичний зв'язок між такими нозологіями маркером тиреоїдної недостатності (підвищення рівня ТТГ, зниження Т4), проявами дисліпідемії та ураженням підшлункової залози. Наші дані дослідження *A*-алеля (особливо *AA*-генотипу) гена *SEPP1* (rs7579) доводять значимі прояви метаболічних змін за більшим ІМТ та вищим рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ крові. Окрім того, підвищений ІМТ є предиктором ХП, але тільки у жінок-носіїв *GG*-генотипу.

Епідеміологічний аналіз із урахуванням поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) засвідчив, що наявність *A*-алеля у жінок підвищує ймовірність ХП у понад 3 рази, за протективної ролі *GG*-генотипу.

A-алель гена *SEPP1* (rs7579) незначно підвищує ризик появи ХП у обстеженій популяції, однак невірогідно. Встановили статистично незначимий дефіцит гетерозиготності за коефіцієнтом інбридингу сумарно та у всіх групах спостереження зокрема. При цьому, очікувана популяційна рівновага за розподілом генотипів відповідає закону Харді-Вайнберга. Найспроможнішою виявилась рецесивна модель із найнижчим інформаційний критерієм Акайке ($AIC=12,16$), що засвідчує можливість успадкування ХП, як рецесивної ознаки в популяції.

Систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ, ДАТ) у дослідній групі перевищували такий у практично здорових на 13,14-23,36% ($P_{\kappa} \leq 0,001$) і 9,69% ($P_{\kappa}=0,011$), відповідно. Необхідно зауважити, що у пацієнтів із *GG*-

генотипом елевація САТ і ДАТ вища, ніж у власників *A*-алеля на 5,95% ($P_{A-алель}=0,028$) і 7,23% ($P_{A-алель}=0,052$). А ІМТ у здорових чоловіків із *GG*-генотипом був більшим, ніж у таких із *A*-алелем та у жінок із аналогічним генотипом на 18,51% ($P_{A-алель}=0,028$) і 25,11% ($p_{ж}=0,02$) відповідно.

Аналіз клінічно-лабораторних показників у хворих на ХП із урахуванням коморбідного гіпотиреозу засвідчив вірогідну різницю в АТ тільки у групі з гіпотиреозом, де САТ і ДАТ у осіб із *AA*-генотипом нижче, ніж у таких із *GG*-генотипом на 7,02% ($p_{AA}=0,01$) і 8,23% ($p_{AA}=0,038$) (табл. 3.16). Саме у зазначених вище пацієнтів спостерігали нижчий вміст панкреатичної еластази 1 на 60,0% ($p_{AA}=0,013$) та вищий рівень ТТГ – на 15,64% ($p_{AA}=0,009$) відповідно. Необхідно зауважити, що у хворих за поєднання ХП і гіпотиреозу ІМТ був вищим, аніж за ізольованого ХП на 11,83-13,78% ($p\leq 0,01$), як і панкреатична α -амілаза (у власників *A*-алеля) – на 13,78% ($p=0,003$), за нижчого рівня селенопротеїну Р – на 28,65-48,08% ($p\leq 0,048$), без статистично значимої залежності з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579). Гормони щитовидної залози за коморбідного перебігу засвідчили наявність гіпотиреозу зі вірогідною різницею показників у порівнянні з хворими на ХП: за вищим рівнем ТТГ – у 2,20-2,44 разу ($p<0,001$) і нижчим вмістом вільного Т4 – у 3,68-3,97 разу ($p<0,001$).

У хворих на ХП та гіпотиреоз носіїв *GG*-генотипу виявили вищий рівень глюкози крові, аніж у таких із *AA*-генотипом та у пацієнтів тільки із ХП – на 13,72% ($p_{AA}=0,012$) і 15,25% ($p=0,006$) відповідно (табл. 3.17). Також за гіпотиреозу у власників *A*-алеля (особливо *AA*-генотипу) встановили вищу концентрацію ЗХС та ХС ЛПНЩ, ніж у осіб із *GG*-генотипом – на 11,77-26,45% ($p\leq 0,01$) і 18,06-26,21% ($p_{AA}\leq 0,019$).

Варто зауважити, що метаболічний профіль пацієнтів із ХП та гіпотиреозом загалом був гіршим у порівнянні з хворими на ізольований ХП: за більшим вмістом ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ІА – на 17,31-57,98% ($p\leq 0,024$), вищою концентрацією сумарних метаболітів NO крові – на 29,49-37,74% ($p<0,001$), за нижчої ШКФ за креатиніном СКД-EPI – на 18,30% ($p=0,024$), сильніше у власників *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579)

Статевий розподіл хворих на ХП з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) засвідчив, що у жінок-носіїв *GG*-генотипу вищий рівень АТ, ніж у таких із *A*-алелем (за САТ) та у чоловіків (за ДАТ) – на 5,99% ($p=0,005$) і 10,18% ($p_{ж}=0,018$), нижчий вміст панкреатичної α -амілази – на 12,70% ($p_{AA,AG}<0,001$) і 9,50% ($p_{ж}<0,001$), відповідно (табл. 3.18). У жінок із *A*-алелем спостерігали вищу концентрацію ТТГ у крові, ніж у таких із *GG*-генотипом та чоловіків на 45,18% ($p_{GG}<0,001$) і 60,31% ($p_{ж}=0,034$) за нижчого вмісту вільного Т4 – у 2,62 разу ($p_{GG}=0,01$) і 2,97 разу ($p_{ж}=0,011$) відповідно.

У хворих на ХП жінок-носіїв *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579) виявили вищу концентрацію ЗХС крові, ніж у власниць *GG*-генотипу і чоловіків – на 26,57% ($p_{GG} < 0,001$) і 23,65% ($p_{ж} < 0,001$). На додаток у жінок загалом вищі, аніж у чоловіків ХС ЛПНЩ, ІА – на 35,87-54,50% ($p_{ж} \leq 0,017$), а також сумарні метаболіти NO – на 17,43-18,14% ($p_{ж} \leq 0,032$), за меншої ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ – на 21,96-24,56% ($p_{ж} \leq 0,033$) відповідно.

Оскільки концентрація селенопротеїну Р (SEPP) крові на залежала напряму від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579), але була вірогідно нижчою у хворих на ХП, особливо за наявності гіпотиреозу та у жінок-носіїв *A*-алеля, виконали квартильний розподіл хворих за рівнем SEPP із наступним аналізом клінічно-лабораторних показників: за нормальне значення приймали рівень SEPP в межах верхнього квартилю Q1 (процентилу) дослідної групи $\geq 4,42$ нг/мл (що не відрізнялось від групи контролю та референтних значень), помірне зниження SEPP – середній квартиль 3,0-4,41 нг/мл, за низький рівень SEPP – нижній квартиль $< 3,0$ нг/мл.

Відносна частота хворих на ХП та гіпотиреоз домінувала за нижнього квартилю SEPP ($< 3,0$ нг/мл) у 5 разів, натомість за нормального значення SEPP та його помірного зниження (верхній і середній квартиль $\geq 3,0$ нг/мл) навпаки переважали пацієнти тільки з ХП у 5,5 та 3 рази ($\chi^2 = 19,89$; $df = 2$; $p < 0,001$). Вік, статевий розподіл, алельний стан гена *SEPP1*, рівень АТ, ІМТ не асоціювали із сироватковим рівнем SEPP у обстежених.

За низької концентрації SEPP ($< 3,0$ нг/мл) спостерігали вищий вміст панкреатичної α -амілази на 10,46% ($p = 0,019$), ТТГ – на 71,70% ($p < 0,001$) і 53,56% ($p = 0,005$), ЗХС – на 17,98% ($p = 0,001$) і 9,98% ($p = 0,041$), ТГ – на 28,39% ($p = 0,037$), ІА – на 64,67% ($p < 0,001$), сумарних метаболітів монооксиду нітрогену – на 20,28% ($p < 0,001$), за нижчого рівня ХС ЛПВЩ – на 37,42% ($p = 0,039$) відповідно.

Зниження вмісту SEPP крові ($< 3,0$ нг/мл) підвищує ризик гіпотиреозу (за збільшення ТТГ ($> 4,2$ мк МО/мл) і зниження вільного Т4 ($< 0,8$ нг/дл)) у 20 разів [OR 95%CI: 4,67-85,57; $p < 0,001$], зростає ймовірність надмірної продукції NO із підвищенням ризику утворення його токсичного метаболіту пероксинітриту – майже у 12 разів [OR=11,92; OR 95%CI: 2,30-11,63; $p < 0,001$], а також гіперхолестеролемії з дисліпідемією за рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА – у 2,53-3,33 разу, однак невірогідно [OR 95%CI: 0,71-12,72; $p > 0,05$]

Гендерний розподіл засвідчив, що наявність комордібного гіпотиреозу супроводжується у жінок вищим рівнем панкреатичної α -амілази крові на 14,60% ($p_{ХП} < 0,001$), при цьому її концентрація у чоловіків була більшою за ХП – на 12,70% ($p_{ж} = 0,012$) (табл. 3.23). Загалом наявність супутнього гіпотиреозу погіршувала перебіг ХП за клінічно-лабораторними показниками незалежно

від статі, дещо сильніше у жінок: за зниженням SEPP на 39,66% ($p_{\text{ХП}} < 0,001$) і 33,33% ($p_{\text{ХП}} = 0,046$), зростанням сумарних метаболітів NO – на 29,94% і 38,09% ($p_{\text{ХП}} < 0,001$), ТГ – на 21,76% ($p_{\text{ХП}} = 0,046$) і 62,16% ($p_{\text{ХП}} = 0,021$), гіперхолестеролемією та збільшенням ІА (у жінок) – на 21,41% і 60,70% ($p_{\text{ХП}} < 0,001$)

З метою оцінки наявних зв'язків ферментативної активності ПЗ, гормонів щитовидної залози, SEPP із клінічними, антропометричними, демографічними та метаболічними параметрами у хворих на ХП залежно від поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) виконали кореляційний аналіз. За нормального розподілу для кількісних ознак застосували лінійний парний параметричний коефіцієнт Пірсона (r), за відсутності нормального розподілу для рангових ознак використали лінійний непараметричний критерій Спірмена (r); за нелінійного зв'язку провели регресійний аналіз. Кореляційну матрицю відтворили за допомогою діаграм розсіювання з поліноміальною лінією тренду. Також наведено рівняння регресії з урахуванням перемінних ознак, а також силу і напрям кореляції з довірчим інтервалом 95%.

Кореляції (r) показників SEPP, ферментів ПЗ та гормонів щитовидної залози із окремими демографічними, клінічними, антропометричними та метаболічними параметрами у хворих на ХП носіїв *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579) наведено в таблиці 3.24. Діаграми більшості вірогідно залежних, чи наближених до них ознак включають рівняння множинної кореляції для парних показників (рис. 3.5-3.10). У носіїв *A*-алеля гена *SEPP1* (rs7579) селенопротеїн Р корелює прямо сильно з рівнем вільного Т4 ($r = 0,73$; $P < 0,001$) і зворотно помірно залежить від ІМТ, гіперхолестеролемії за вмістом ЗХС і ТГ, токсичного рівня сумарних метаболітів NO ($\text{NO}^2 + \text{NO}^3$) та збільшення ТТГ ($r = -0,39$ / $-0,67$; $p \leq 0,046$) і панкреатичної α -амілази ($r = -0,43$; $P = 0,023$) (рис. 3.5). Виявили негативну кореляцію помірної сили панкреатичної еластази 1 із креатиніном крові ($r = -0,47$; $P = 0,013$). Панкреатична α -амілаза прямо впливає на ІМТ ($r = 0,39$; $P = 0,045$), рівень метаболітів NO ($r = 0,43$; $P = 0,025$) і зворотно – на концентрацію SEPP крові і вільного Т4 ($r = -0,43$; $P = 0,023$ і $r = -0,53$; $P = 0,004$) (рис. 3.6). ТТГ позитивно корелює із жіночою статтю, негативно із чоловіками (у власниць *A*-алеля рівень ТТГ вище, аніж у чоловіків і носійок GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579), $r = -0,51$; $P = 0,007$) (рис. 3.7). Пряму залежність ТТГ встановили з дисметаболічними змінами - ІМТ, ЗХС, ТГ, ІА ($r = 0,43$ - $0,73$; $P \leq 0,024$ - $0,001$), сильну – із надмірним вмістом метаболітів NO ($r = 0,88$; $P < 0,001$), зворотну – з рівнем SEPP ($r = -0,61$; $P = 0,001$), вільного Т4 ($r = -0,81$; $P < 0,001$) і ШКФ за креатиніном СКД-ЕРІ ($r = -0,41$; $P = 0,031$) відповідно (рис. 3.8). Концентрація вільного Т4 у крові прямо сильно впливає на вміст SEPP ($r = 0,73$; $P < 0,001$) та помірно – на ШКФ ($r = 0,42$; $P = 0,03$) (рис. 3.9). Натомість,

вільний Т4 зворотно корелює з панкреатичною α -амілазою ($r=-0,53$; $P=0,004$), показниками ліпідного профілю – ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ІА та ІМТ ($r=-0,39/-0,63$; $p\leq 0,043-0,001$), сильно – з сумарними метаболітами NO ($r=-0,79$; $P<0,001$) і ТТГ ($r=-0,81$; $P<0,001$) (рис. 3.10).

Аналогічний аналіз зв'язку показників виконали для носіїв GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579). Рівень SEPP і фекальної панкреатичної еластази 1 не мають залежності від зазначених у таблиці змінних. У носіїв GG-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) панкреатична α -амілаза корелює прямо з чоловічою статтю (вища у чоловіків) і зворотно з жінками ($r=-0,43$; $p=0,047$), прямо помірно з рівнем ЗХС ($r=0,47$; $p=0,028$) (рис. 3.11). Рівень ТТГ прямо помірно впливає на зміни метаболізму: ІМТ, концентрацію глюкози, ТГ, ХС ЛПНЩ ($r=0,46-0,62$; $p\leq 0,03-0,002$), сильно зв'язаний із надмірною продукцією метаболітів NO ($r=0,78$; $p<0,001$), негативно корелює з вмістом вільного Т4 ($r=-0,79$; $p<0,001$) (рис. 3.12-3.13). Натомість рівень вільного Т4 активізує метаболізм і тому має негативний зв'язок із ІМТ, глюкозою крові, надмірним синтезом метаболітів NO і концентрацією ТТГ ($r=-0,45/-0,81$; $p\leq 0,035-0,001$)

Оцінка базової замісної ферментної терапії (ЗФТ) проводилась за динамікою клінічних симптомів мальдигестії, які зникли, чи вагомо зменшились у 72% пацієнтів (про ефективність свідчать зникнення стеатореї, зменшення або зникнення метеоризму і ознак диспепсії у 86% і 70% випадків, нормалізація маси тіла у 27% осіб) та покращення нутритивного статусу пацієнтів загалом. Вірогідно зменшилась кількість осіб, які скаржились на абдомінальний біль і загальну слабкість – на 90% і 81% відповідно. Наявні прояви порушення травлення, як результат екзокринної недостатності ПЗ, вагомо покращились під впливом лікування.

На тлі лікування всі пацієнти відмічали суттєве поліпшення загального самопочуття, у тч пройшла виражена астенизація та слабкість у осіб, які її відчували. Окрім того, вагомо (в рази) зменшились, чи взагалі минули ознаки нутритивного дефіциту (нестачі вітамінів, мікро- і макроелементів у тч браку селену, цинку, заліза, фосфорно-кальцієво-магнієвого дисбалансу, тощо) у більшій частини обстежених: за зменшенням ламкості нігтів і випадінням волосся – на 53% і 46%; послабленням болей у м'язах і/чи суглобах, спині – на 64%; відсутністю, чи вагомим зниженням відчуття виснаження і втоми; у більшості пацієнтів покращився настрій, сон, зменшилась дратівливість і окремі ознаки депресивно-тривожних розладів – на 45% і 38% відповідно.

У хворих на ізольований ХП не встановили вірогідної динаміки показників артеріального тиску та ІМТ під впливом лікування. Тоді як у пацієнтів із ХП та гіпотиреозом на тлі терапії зменшився САТ на 5,44% ($p=0,047$), а ІМТ, хоч і мав тенденцію до зниження, але все ж перевищував

такий у осіб без гіпотиреозу як до, так і після комплексного лікування на 12,63% і 8,89% ($p<0,05$).

Аналогічну тенденцію з відсутністю вірогідної динаміки зазначених вище показників виявили і при їх аналізі залежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) (табл. 4.2). САТ і ДАТ загалом у хворих на ХП із GG-генотипом до лікування перевищували такі у осіб із А-алелем гена *SEPP1* (rs7579) на 5,95% ($p=0,028$) і 7,23% ($p=0,05$) відповідно, без статистично вагомих відмінностей після лікування.

Після лікування концентрація панкреатичної α -амілази (по Каравею) вірогідно знизилась в обох групах спостереження до референтних значень – на 38,18% і 31,63% ($p<0,001$), хоч і продовжувала перевищувати таку у хворих на ХП – на 20,64% ($p_{\text{ХП}}=0,011$) (табл. 4.3). Фекальна панкреатична еластаза 1 навпаки зросла у 2,11 і 2,15 разу ($p<0,001$) з рівня переважно "помірної екзокринної недостатності" до нормального вмісту, відповідно. Окрім того, комплексна терапія сприяла зростанню кількості селенопротеїну Р крові як за ХП, так і за поєднання ХП і гіпотиреоз, дещо вагомніше, на 32,68% і 58,57% ($p<0,001$). При цьому селенодефіцит зберігався в групі хворих із коморбідністю по відношенню до осіб із ізольованим ХП як до, так і після, дещо менше, лікування – на 38,78% і 26,84% ($p<0,001$) відповідно. Отримані дані свідчать про необхідність продовження селено-замісної терапії пацієнтам із ХП за супутнього гіпотиреозу до нормалізації показника селенопротеїну Р крові.

Встановили помірну-тяжку ферментативну екзокринну недостатність ПЗ у носіїв AA-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) до лікування за низьким вмістом фекальної панкреатичної еластази 1 ($\leq 100,0$ мкг/г), зростанням панкреатичної α -амілази по Каравею, що супроводжувалось вагомим селенодефіцитом і потребувало вищих доз ФЗТ, натрію селеніту, антиоксидантного захисту, симптоматичної корекції (табл. 4.4). Після комплексного лікування концентрація фекальної еластази 1 і селенопротеїну Р суттєво збільшились: у носіїв AA-генотипу – у 2,8 разу ($p<0,001$), G-алеля – у 2,17 разу ($p<0,001$) та на 46,15% ($p=0,039$) і 42,01% ($p=0,049$) відповідно. Натомість зменшився вміст панкреатичної α -амілази по Каравею до нормальних значень незалежно від поліморфних варіантів гена *SEPP1* на 38,89% і 37,09% ($p<0,001$).

Вірогідних змін функції щитовидної залози (ЩЗ) у хворих на ХП як до, так і після лікування не спостерігали. Натомість концентрація сумарних азотисних сполук NO у цих пацієнтів після лікування зменшилась з пошкоджуючих значень до верхньої межі норми – на 11,89% ($p=0,005$). Тоді як у хворих на ХП та гіпотиреоз спостерігали вагомніші зміни функції ЩЗ, ніж за ХП, як до, так і після лікування: рівень ТТГ зменшився під впливом

комплексної терапії на 40,46% ($p=0,002$), а вільного тироксину 4 (Т4) навпаки зріс у 2,5 рази ($p=0,006$), сягаючи межі норми і продовжуючи відрізнятись за такі у осіб із ХП – вміст ТТГ перевищував даний показник на 34,74% ($p_{\text{ХП}}=0,045$), а вільного Т4 – навпаки був нижчим на 33,33% ($p_{\text{ХП}}=0,03$) відповідно. Знизився вміст сумарних метаболітів NO під впливом терапії у хворих на ХП і гіпотиреоз на 24,90% ($p<0,001$), що однаке все рівно перевищує верхню межу норми на 16,16% та аналогічний показник у групі з ізольованим ХП – на 13,26% ($p_{\text{ХП}}<0,01$).

Гормональний дисбаланс ЩЗ до лікування був більш вираженим у хворих на ХП носіїв AA-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) за високою концентрацією ТТГ, яка перевищувала верхню межу норми референтних значень у 1,92 разу, і низьким рівнем вільного Т4 – у 2,62 разу, відповідно. При цьому, саме у даних пацієнтів із AA-генотипом зростав рівень сумарних стабільних метаболітів NO крові – на 52,24% ($p<0,001$) до можливих пошкоджуючих / цитотоксичних значень, які можуть компенсуватись певним рівнем активності антиоксидантного захисту, протизапальними чинниками та стабілізацією активності індукцйбельної NO-синтази. Небезпечно високий рівень метаболітів NO виявили і у носіїв G-алеля гена *SEPP1* (rs7579), який, однаке, все рівно був нижчим, ніж у хворих на ХП із AA-генотипом – на 13,61% ($p_{\text{AA}}<0,001$), але вищим за референтні значення – на 34% ($p<0,001$).

Після лікування встановили зниження ТТГ і зростання вільного Т4 на 30,17% ($p=0,002$) і у 2,6 разу ($p<0,001$), але вірогідно тільки у хворих із AA-генотипом гена *SEPP1* (rs7579), що призвело до часткової нормалізації показників у більшості пацієнтів даної групи і свідчить про необхідність продовження терапії. У власників G-алеля виявили повну середньостатистичну нормалізацію показників під впливом лікування, хоча зміни загалом виявились невірогідними. Однак, необхідно зауважити, що серед носіїв G-алеля кількість осіб із ХП та за поєднання з гіпотиреозом була на паритетних засадах (24 проти 20), тоді як серед пацієнтів із AA-генотипом гена *SEPP1* (rs7579) були тільки такі з коморбідністю. Терапія сприяла зниженню концентрації сумарних метаболітів NO у власників AA-генотипу на 21,49% ($p<0,001$), у носіїв G-алеля – на 25,34% ($p=0,005$) відповідно. Але, незважаючи на лікування, у носіїв AA-генотипу рівень метаболітів NO продовжував перевищувати верхню межу референтних значень на 19,52%.

Вміст глюкози до-, після лікування незалежно від групи спостереження не відрізнявся. Але рівень ЗХС під впливом терапії зменшився вагомо в обох групах спостереження – на 12,52% ($p=0,006$) і 13,24% ($p=0,009$), як і ІА – на 32,02% ($p=0,031$) і 33,75% ($p=0,006$), відповідно, продовжуючи переважати у хворих на ХП і гіпотиреоз над такими з ізольованим ХП – на 17,10%

($p_{\text{ХП}} < 0,001$) і 16,14% ($p_{\text{ХП}} = 0,005$) та 38,67% ($p_{\text{ХП}} = 0,001$) і 35,14% ($p_{\text{ХП}} = 0,05$), відповідно. Інші метаболічні параметри ліпідної панелі не змінилися достовірно за весь термін лікування. Необхідно зауважити, що за цей період не всі показники ліпідного профілю нормалізувались, хоча суттєво покращилися їх загальні середньостатистичні дані.

Динаміка метаболічних параметрів під впливом комплексного лікування з урахуванням поліморфних варіантів гена *SEPP1* (rs7579) засвідчила вірогідне зниження ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА вагомніше у носіїв АА-генотипу – на 18,40% ($p = 0,003$) і 13,92% ($p = 0,032$), 15,85% ($p = 0,026$) та 34,26% ($p = 0,048$) і 33,97% ($p = 0,019$), відповідно (табл. 4.8). Необхідно зауважити, що у власників АА-генотипу дисліпідемія була більш вираженою до лікування, ніж у хворих із G-алелем, що також збереглося і після 3-х місячного курсу терапії і свідчить про необхідність більш агресивнішої тактики призначення статинів (збільшення дози та тривалості застосування) у комплексній терапії, але тільки у хворих на ХП із АА-генотипом гена *SEPP1* (rs7579).

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичний огляд і нове вирішення актуального питання в сучасній практичній медицині. Дослідження зосереджене на визначенні клініко-патогенетичних особливостей та лікування ХП у хворих на гіпотиреоз.

1. Аналіз клінічної картини показав перевагу симптомів астеничного (загальну слабкість (73%), відчуття виснаження і втоми (55%), поганий настрій (59%), порушення сну (51%), дратівливість (48%) і окремі ознаки депресивно-тривожних розладів (39%)), больового (96%) та диспепсичного синдромів (у вигляді метеоризму (86,7 %), відрижки (31,6%), нудоти (16,3%), проносу (38,7%)). Наявність супутнього гіпотиреозу у хворих на ХП погіршує клінічний перебіг недуги, що супроводжується більш інтенсивними змінами больового синдрому, 62,2 % відзначали появу симптоматики на тлі емоційного переживання та хвилювання. Прояви скарг є достовірно вищими у пацієнтів II групи при перебігу ХП, поєднаним із гіпотиреозом.

2. ХП характеризується тяжчим перебігом за клінічно-лабораторними показниками у носіїв А-алеля (особливо АА-генотипу) гена *SEPP1* (rs7579): із частішими скаргами на загальну слабкість і нездужання та пронос. За ХП збільшується ймовірність на зниження апетиту і/чи втрату маси тіла окремо та у поєднанні з проносом майже у 7 та понад 5 разів відповідно, незалежно від поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579). Окрім того, саме у вище зазначених хворих із А-алелем наявні більш виражені ознаки гіпотиреозу за вищим рівнем ТТГ та низьким вмістом вільного Т4. Епідеміологічний аналіз із урахуванням поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) засвідчив, що наявність А-алеля у жінок

підвищує ймовірність ХП у понад 3 рази, за протективної ролі GG-генотипу. Окрім того, підвищений ІМТ є предиктором ХП, але тільки у жінок-носіїв GG-генотипу. Обтяжений сімейний анамнез підвищує ризик ХП у понад 3 рази.

3. Алельний стан гена *SEPP1* (rs7579) у хворих на ХП не асоціює з відносною частотою пацієнтів зі зниженою панкреатичною еластазою 1, селенопротеїном Р (SEPP) і підвищеною панкреатичною α -амілазою, змінами гормонального фону, що засвідчують стан гіпотиреозу (підвищеним вмістом ТТГ $>4,2$ мк МО/мл і зменшеною концентрацією вільного Т4 $<0,8$ нг/дл), та ліпідно-вуглеводними змінами. Перебіг ХП за низької концентрації SEPP (нижній кuartиль дослідної групи $<3,0$ нг/мл) характеризується вищим рівнем панкреатичної α -амілази на 10,46% ($p=0,019$), ТТГ – на 53,56-71,70% ($p\leq 0,005$), ЗХС – на 9,98-17,98% ($p\leq 0,041$), ТГ – на 28,39% ($p=0,037$), ІА – на 64,67% ($p<0,001$), сумарних метаболітів монооксиду нітрогену – на 20,28% ($p<0,001$), за нижчим вмістом ХС ЛПВЩ – на 37,42% ($p=0,039$) відповідно; більшою частотою осіб із гіпотиреозом у 5 разів, тоді як за нормального значення SEPP та його помірного зниження (верхній і середній кuartиль $\geq 3,0$ нг/мл) навпаки домінують хворі на ізольований ХП у 5,5 та 3 рази ($\chi^2=19,89$; $df=2$; $p<0,001$). Вік, статевий розподіл, алельний стан гена *SEPP1*, ІМТ не асоціюють із сироватковим рівнем SEPP у обстежених.

4. Зниження вмісту SEPP крові ($<3,0$ нг/мл) підвищує ризик гіпотиреозу (за збільшенням ТТГ ($>4,2$ мк МО/мл) і зниженням вільного Т4 ($<0,8$ нг/дл)) у 20 разів [OR 95%CI: 4,67-85,57; $p<0,001$], зростає ймовірність надмірної продукції NO із підвищенням ризику утворення його токсичного метаболіту пероксинітриту – майже у 12 разів [OR=11,92; OR 95%CI: 2,30-11,63; $p<0,001$], а також гіперхолестеролемії з дисліпідемією за рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА – у 2,53-3,33 разу, однак невірогідно [OR 95%CI: 0,71-12,72; $p>0,05$]. Вміст селенопротеїну Р прямо сильно залежить від рівня вільного Т4 ($r=0,73$; $P<0,001$) і зворотно помірно від дисметаболических змін (ІМТ, ЗХС і ТГ), токсичного рівня сумарних метаболітів NO ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) і збільшення ТТГ ($r=-0,39$ / $-0,67$; $p\leq 0,046$) та панкреатичної α -амілази ($r=-0,43$; $P=0,023$), але тільки у носіїв А-алеля гена *SEPP1* (rs7579);

5. Комплексне лікування хворих на ХП сприяло покращанню екзокринної функції ПЗ та клінічної симптоматики та загального самопочуття. Мультисистемний полісиндромний терапевтичний підхід призвів до нормалізації функцій як підшлункової, так і щитовидної залоз. Спостерігаємо зменшення селенодефіциту за зростанням кількості селенопротеїну Р (SEPP) крові в обох групах, вагомніше за поєднання ХП і гіпотиреозу, однак нестача селену продовжувала залишатись у групі хворих із супутнім гіпотиреозом, що зумовило необхідність продовження прийому натрію селеніту у збільшених

дозах до нормалізації рівня SEPP. Найтяжчий перебіг ХП за клінічно-лабораторними показниками до лікування встановили у носіїв AA-генотипу гена *SEPP1* (rs7579) потребувало вищих доз ФЗТ, натрію селеніту, антиоксидантного захисту, симптоматичної корекції а також потребувало індивідуального фармакогенетичного підходу в лікуванні з відповідним корегуванням доз L-тироксину та антиоксидантних препаратів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики ХП, поєднаного з гіпотиреозом рекомендується проводити комплексне обстеження з урахуванням рівня селенопротеїну Р в сироватці крові.

2. Дослідження поліморфізму гена *SEPP* (rs 7579) є доцільним для прогнозування виникнення гіпотиреозу у хворих на хронічний панкреатит.

3. Для підвищення ефективності лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з гіпотиреозом, рекомендовано використовувати комплексну терапію. Ця схема включає комбінацію препаратів селену у формі селеніту натрію в дозуванні 100-300 мкг залежно від рівня селенопротеїну Р в крові з подальшим контролем. Також призначається симптоматична терапія, що включає статини, спазмолітики, антигіпертензивні засоби та протизапальні препарати.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Раца ВВ**, Федів ОІ. Оцінка показників ліпідного профілю та рівня тиреоїдних гормонів у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним із гіпотиреозом. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(3):40-5 doi: [10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.6](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.6) (Фахове видання України, категорія Б). *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

2. **Ratsa V**, Fediv O, Sydorchuk L. Peculiarities of treatment of patients with comorbid pathology: chronic pancreatitis and hypothyroidism, taking into account *SEPP1* gene polymorphism (RS7579). ScienceRise: Medical Science. 2023;5(56)36–41. (Фахове видання України, категорія Б). doi: [10.15587/2519-4798.2023.295472](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.295472) *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

3. **Раца ВВ**, Федів ОІ, Сидорчук ЛП, Россоха ЗІ, Сидорчук ОІ, Степан ВТ, та ін. Аналіз поліморфізму та експресії гена селенопротеїну Р *SEPP1* (rs7579) у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом. Міжнародний ендокринологічний журнал 2023;19(7):510-6. doi: [10.22141/2224-0721.19.7.2023.1328](https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1328) (Фахове видання України, яке індексується БД Scopus,

Q4). *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

4. Sydorchuk L, **Ratsa V**, Sydorchuk A, Vasiuk V, Voroniuk K, Stepan V, et al. The complex interplay of Selenoprotein P, NO metabolites, and pancreatic enzymes in chronic pancreatitis and hypothyroidism is partially orchestrated by the SEPP1 gene's rs7579 polymorphism: focus on gender aspect. Bangladesh Journal of Medical Science. 2024;23(4)1038-9. **(Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q3).** *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. **Раца ВВ**, Федів ОІ. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз. В: Матеріали 99-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80- річчю БДМУ; 2018 Лют 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 113. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез)*

6. **Раца ВВ**, Федів ОІ, Гараздюк ІВ. Механізми виникнення і розвитку хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.; 2017 Кві 14-15; Одеса. Одеса: Південна фундація медицини; 2017. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез)*

7. **Раца ВВ**, Федів ОІ. Патогенетичні особливості виникнення і розвитку хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз. В: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Сучасні методики, інновації та досвід практичного застосування у сфері суспільних наук; 2017 Жов 20–21; Люблін, Польща. Люблін; 2017.

8. **Раца ВВ**, Федів ОІ. Характеристика пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним із гіпотиреозом. In: Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference The latest implementation of technologies in education; 2022 Nov 21-23; Munich, Germany. Munich; 2022, p. 223-5. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез)*

9. **Раца ВВ**. Оцінка рівня стабільних метаболітів NO у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним із гіпотиреозом. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 6, 8, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 160.

10. **Раца ВВ**, Федів ОІ. Оцінка показників обміну селену та оксидантно-протиоксидантної системи у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом. В: Матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції; 2023 Бер 16-17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 101. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку тез)*

11. **Раца ВВ**. Вивчення поліморфізму гена селенопротеїну Р SEPP 1 (rs7579) у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12. Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 160.

12. **Раца ВВ**. Ферментативна та гормональна активність у хворих на хронічний панкреатит залежно від рівня селенопротеїну Р крові. В: Матеріали 106-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2025 Лют 03, 05, 10; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2025.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

13. **Раца ВВ**, Федів ОІ. Епідеміологія, механізми виникнення та клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз. In: Moderní aspekty vědy: XXII. Díl mezinárodní kolektivní monografie. Česká republika: Mezinárodní Ekonomický Institut; 2022, р. 540-9. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

14. **Раца ВВ**, Федів ОІ, Вівсяник ВВ. Клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на гіпотиреоз. International Academy Journal Web of Scholar. 2017;9(18):76-82. **(Іноземне видання)**. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

15. **Раца ВВ**, Федів ОІ, Вівсяник ВВ. Показники ліпідного спектру крові при хронічному панкреатиті у хворих на гіпотиреоз. Modern Sciences Journal. 2017;5:39-2. **(Іноземне видання)**. *Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

16. **Ratsa V**, Fediv O, Timish I, Krasovskyi N, Harbuz V. Analysis of blood lipid spectrum indicators in chronic pancreatitis combined with hypothyroidism. Znanstvena Misel Journal. 2023;78:38-42. doi: [10.5281/ZENODO.7980641](https://doi.org/10.5281/ZENODO.7980641)

(Іноземне видання). *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

17. **Ratsa V**, Bilinskiy N, Yehorova M, Poklitar I. Assessment of selenium metabolism and oxidant-antioxidant system in patients with chronic pancreatitis, combined with hypothyroidism. Danish Scientific Journal. 2023;71:51-2. doi: [10.5281/ZENODO.7878623](https://doi.org/10.5281/ZENODO.7878623) **(Іноземне видання).** *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

18. **Ratsa V**, Vasyliuk A, Hodoroh A. Evaluation of lipid metabolism indicators in patients with chronic pancreatitis combined with hypothyroidism. Danish Scientific Journal. 2023;71:60-2. doi: [10.5281/ZENODO.7878686](https://doi.org/10.5281/ZENODO.7878686) **(Іноземне видання).** *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

19. **Ratsa V**, Moskaliuk M, Melnychenko O, Zhulavska L. Pathogenetic mechanisms and clinical features of the course of chronic pancreatitis in patients with hypothyroidism. Danish Scientific Journal. 2023;71:57-9. doi: [10.5281/ZENODO.7878676](https://doi.org/10.5281/ZENODO.7878676) **(Іноземне видання).** *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

20. **Ratsa VV**, Abdullaeva NI, Berezka EI. The importance of se and selenoprotein p in the functioning of the thyroid and pancreas. Colloquium-journal. 2024;16:10-2. doi: [10.24412/2520-6990-2024-16209-10-12](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-16209-10-12) **(Іноземне видання).** *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

21. **Ratsa VV**, Prysiazhniuk OV, Puchok YuM. Indicators of stable no metabolites in patients with chronic pancreatitis combined with hypothyroidism. Colloquium-journal. 2024;15;18. doi: [10.24412/2520-6990-2024-16209-18-18](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-16209-18-18) **(Іноземне видання).** *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

22. **Ratsa VV**, Stavniichuk RV, Stotska MM, Yakubovskyi YuV. The use of cynara scolymus for the treatment of diseases of the hepatobiliary system. Colloquium-journal. 2024;18;32-3. doi: [10.5281/zenodo.13254540](https://doi.org/10.5281/zenodo.13254540) **(Іноземне видання).** *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*

АНОТАЦІЯ

Раца В.В. Клінічно-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з гіпотиреозом. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. Буковинський державний

медичний університет, Чернівці, 2026.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на хронічний панкреатит (ХП), поєднаний з гіпотиреозом на підставі додаткового визначення біохімічних показників крові, рівня монооксиду нітрогену та селенопротеїну Р в сироватці крові при хронічному панкреатиті у хворих на гіпотиреоз, враховуючи поліморфізм гена SEPP1 (rs7579) шляхом додаткового призначення до базисної терапії препарату селеніту натрія в індивідуально підібраній дозі з урахуванням поліморфізму гена SEPP1. Під впливом комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит встановили покращання клінічної симптоматики, позитивної динаміки ліпідного спектра крові, рівня селенопротеїну Р та монооксиду нітрогену.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гіпотиреоз, селенопротеїни, селенопротеїн Р, поліморбідність, поліморфізм генів SEPP1 (rs 7579).

ABSTRACT

Ratsa V.V. Clinical and pathogenetic features and treatment of chronic pancreatitis combined with hypothyroidism. - on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.02 - internal diseases. Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2026.

The dissertation is devoted to improving the diagnosis and increasing the effectiveness of treatment of patients with chronic pancreatitis (CP) combined with hypothyroidism on the basis of additional determination of biochemical blood parameters, the level of nitrogen monoxide and selenoprotein p in blood serum in chronic pancreatitis in patients with hypothyroidism, taking into account the polymorphism SEPP1 (rs7579) by additional assignment to the basic therapy with the drug sodium selenite in an individually selected dose taking into account the polymorphism of the SEPP1 gene. Under the influence of complex treatment of patients with chronic pancreatitis, an improvement in clinical symptoms, positive dynamics of the blood lipid spectrum, the level of selenoprotein p and nitrogen monoxide was established.

Key words: chronic pancreatitis, hypothyroidism, selenoproteins, selenoprotein p, polymorbidity, sepp1 gene polymorphism (rs 7579).

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск
ГТГ – гіпертригліцеридимія
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ДПК – дванадцятипала кишка
ДЛП - дисліпопротеїнемія
ЕГДФС - езофагогастроуденофіброскопія
ЗСН – зовнішньо-секреторна недостатність
ЗХС – загальний холестерол
ІА – індекс атерогенності
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПЛ - ліпопротеїнліпаза
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
МС – метаболічний синдром
НФА – неферментативна фібринолітична активність
ОС - оксидативний стрес
ПА – протеолітична активність
ПЗ – підшлункова залоза
ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів
САТ – систолічний артеріальний тиск
ТГ – тригліцериди
ТТГ – тиреотропний гормон
ХП – хронічний панкреатит
ХС – холестерол
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
ЩЗ – щитовидна залоза
SE – селен
SEC – селеноцистеїн
SEPP1 – ген селенопротеїну Р
SELENOP – селенопротеїн Р

Підписано до друку 31.07.2026. Формат 60x84^{1/16}. Папір офсетний.

Друк офсетний. Гарнітура Times New Roman.

Ум.-друк арк. 0,9

Тираж 100 примірників. Зам. №5-2026

Віддруковано ПП Місікевич С.А. Реєстр № ІФ-28

58018, м. Чернівці, вул. Шиллера, 1 / 5 Тел.: 51-05-51