ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Кваліфікаційна робота

магістра

на тему ФІЗІОЛОГО-БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Виконав: студент II курсу, групи 8.0919-Б

Спеціальності 091 Біологія, освітньої програми

Біологія

Сидоров С. О.

(прізвище та ініціали) (підпис)

Керівник доцент, доцент, к.б.н. Григорова Н. В.

(посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали, підпис)

Рецензент доцент, к.б.н. Гороховський Є. Ю.

(посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали, підпис)

Запоріжжя – 2020

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет біологічний

Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Рівень вищої освіти магістр

Спеціальність 091 Біологія

Освітня програма Біологія

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри Бовт В.Д.

_____

“ 18 ” вересня 2019 року

З А В Д А Н Н Я
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТУ
Сидорову Сергію Олександровичу

1. Тема роботи Фізіолого-біохімічні показники крові у людей похилого віку, хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози.
керівник роботи Григорова Наталя Володимирівна, к.б.н., доцент
затверджена наказом ЗНУ від « 13 » липня 2020 р. № 1027-с
2. Строк подання студентом роботи грудень 2020 року
3.Вихідні дані до роботи Фізіолого-біохімічні показники крові у людей похилого віку, хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): 1) визначити загальну кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, рівень гемоглобіну в крові, швидкість осідання еритроцитів. 2) визначення концентрації глюкози, загального білка, загального холестерину, β-ліпопротеїдів та білірубіну, рівня глікованого гемоглобіну HbA_{1c} та активності α-амілази.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 20 таблиць, 2 рисунка.

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Костюченко Н.І., к.б.н., доцент		

7. Дата видачі завдання 18 вересня 2019 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Поповнення джерел літератури за темою кваліфікаційної роботи	Жовтень 2019	виконано
2.	Оформлення розділу з огляду літератури	Грудень 2019	виконано
3.	Формування розділу «Матеріали та методи дослідження»	Лютий 2020	виконано
4.	Аналіз гематологічних та біохімічних показників крові	Червень 2020	виконано
5.	Формування бази даних результатів експериментальних досліджень	Вересень 2020	виконано
6.	Статистичний аналіз експериментальних даних	Жовтень 2020	виконано
7.	Формування експериментальної частини, оформлення кваліфікаційної роботи	Листопад 2020	виконано
8.	Оформлення матеріалів до захисту, попередній захист кваліфікаційної роботи	Грудень 2020	виконано

Студент _____ С. О. Сидоров

Керівник роботи _____ Н. В. Григорова

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер _____ Н.І. Костюченко

РЕФЕРАТ

Дана робота викладена на 89 сторінках друкованого тексту, містить 20 таблиць і 2 рисунка. Список літератури включає 64 джерела, з них іноземних – 16.

Дослідження крові проводили за аналізом гематологічних та біохімічних показників 60 людей похилого віку. Вибіркову групу було розподілено на три групи: 1 група – практично здорові люди похилого віку (контроль), 2 група – хворі на хронічний панкреатит, 3 група – хворі на рак підшлункової залози.

Об'єкт дослідження – кров людей похилого віку, хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози.

Предмет дослідження – гематологічні та біохімічні показники крові людей похилого вік, у хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози.

Метою даної роботи вивчити особливості гематологічних та біохімічних показників крові людей похилого віку, хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози.

Методи дослідження – гематологічні (визначення загальної кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, рівня гемоглобіну, швидкості осідання еритроцитів у крові), біохімічні (визначення концентрації глюкози, загального білка, загального холестерину та білірубіну, β-ліпопротеїдів, рівня глікованого гемоглобіну HbA_{1c}, та активності α-амілази).

У результаті дослідження крові людей похилого віку, хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози, було проаналізовано та з’ясовано патогенетичні аспекти розвитку даних захворювань за фізіолого-біохімічними показниками крові.

ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ, БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ, ДІАГНОСТИКА

ABSTRACT

This work is presented in 89 pages of printed text, contains 20 tables and 2 figures. References include 64 sources, of which 16 are foreign.

The study of blood parameters was carried out on the basis of the analysis of hematological and biochemical parameters. The selection group was divided into three groups: 1 group – practically healthy elderly (control), 2 groups – patients with chronic pancreatitis, 3 groups – patients with pancreatic cancer.

The object of study – the blood of the elderly, patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer.

The subject of research – hematological and biochemical parameters of the blood of the elderly, in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer.

The purpose of this work was to study the features of hematological and biochemical parameters of the blood of the elderly, patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer.

The methods of the study are hematological (determination of the total number of erythrocytes, leukocytes and platelets, hemoglobin levels, erythrocyte sedimentation rates in the blood), biochemical (determination of glucose concentration, total protein, total cholesterol and bilirubin, β-lipoprotein, glycosylated hemoglobin HbA1c, and α-amylase activity).

As a result of the study of the blood of elderly people with chronic pancreatitis and pancreatic cancer, the pathogenetic aspects of the development of these diseases were analyzed and clarified according to the physiological and biochemical parameters of the blood.

CHRONIC PANCREATITIS, GASTROINTESTINAL CANCER, HEMATOLOGICAL PARAMETERS, BIOCHEMICAL PARAMETERS, DIAGNOSIS

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ,
СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ 8
ВСТУП 9
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ 12
1.1 Загальна характеристика підшлункової залози 12
1.1.1 Морфологія підшлункової залози 12
1.1.2 Функції підшлункової залози 14
1.1.3 Фізіологічні особливості підшлункової залози 15
1.2. Хронічний панкреатит 18
1.2.1 Загальна характеристика 18
1.2.2 Класифікація хронічного панкреатиту 19
1.2.3 Етіологія 21
1.2.4 Патогенез 23
1.2.5 Клінічна картина 24
1.2.6 Ускладнення хронічного панкреатиту 27
1.3 Рак підшлункової залози 27
1.3.1 Загальна характеристика раку підшлункової залози 27
1.3.2 Патологоанатомічна класифікація 28
1.3.3 Стадіювання раку підшлункової залози 29
1.3.4 Етіологія 30
1.3.5 Патогенез раку підшлункової залози 31
1.3.6 Клінічна картина 32
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 34
2.1 Організація досліджень 34
2.2 Методика забору крові для досліджень 34
2.3 Гематологічні методи досліджень 35
2.3.1 Визначення загальної кількості еритроцитів у 1 мкл крові 35

2.3.2 Визначення загальної кількості лейкоцитів у 1 мкл крові 37
2.3.3 Визначення рівня гемоглобіну в крові гемоглобінціанідним методом 38
2.3.4 Визначення швидкості осідання еритроцитів за методом Панченкова 38
2.3.5 Метод підрахунку кількості тромбоцитів у мазках крові 39
2.4 Біохімічні методи досліджень 40
2.4.1 Визначення глюкози в крові глюкозооксидазним методом 40
2.4.2 Визначення рівня глікованого гемоглобіну в крові 44
2.4.3 Визначення концентрації загального білірубіну в сироватці крові 45
2.4.4 Визначення концентрації загального білка у сироватці крові 46
2.4.5 Визначення концентрації загального холестерину в сироватці крові 47
2.4.6 Визначення концентрації β-ліпопротеїдів у сироватці крові 48
2.4.7 Визначення активності α-амілази методом Каравея (з модифікаціями) ... 50
2.5 Статистична обробка даних 52
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА 53
3.1 Дослідження загальноклінічних показників крові у людей похилого віку, хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози 53
3.2 Дослідження біохімічних показників крові у людей похилого віку, хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози 62
4 ОХОРОНА ПРАЦІ
ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ 77
ВИСНОВКИ 82
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 83
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ 84

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ЗН − злоякісні новоутворення

ПЗ − підшлункова залоза

РПЗ − рак підшлункової залози

ХОТ − хвороби органів травлення

ХП − хронічний панкреатит

ПП – панкреатична протока

БС – больовий синдром

ШОЕ − швидкість осідання еритроцитів

Hb – гемоглобін

ШКТ − шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Організм людини – це відкрита термодинамічна система, яка постійно обмінюється речовиною та енергією з навколишнім середовищем. Для збереження своєї цілісності та впорядкованості, організму потрібно заповнити енергетичні та будівельні матеріали та ресурси. Це все необхідно для підтримки оптимального для існування функціонування організму. Це можна отримати з навколишнього середовища у вигляді продуктів тваринного та рослинного походження. Підтримання фізіологічної норми організму відбувається завдяки його складній будові ті зв’язкам різних систем. Як відомо, елементарною одиницею живого є клітина, клітини об'єднуються в тканини, тканини в органи, а органи – у системи органів.

Всі поживні речовини, або як їх ще називають нутрієнти, отримуються із продуктів харчування, та всі вони не відразу використовуються організмом. З початку відбувається складний фізіолого-біохімічний процес засвоєння, вона починається з необхідної обробки поживних речовин у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), щоб поглинені механічно та біохімічно оброблені нутрієнти могли бути використані у подальшому метаболізмі. Система ШКТ складається з декількох відділів, які функціонально всі зв’язані. У свою чергу, відділи складаються з безлічі допоміжних органів і залоз. Їх робота тісно взаємопов'язана між собою, забезпечуючи безперервний рух їжі по організму та для найбільш кращого засвоєння речовин шляхом складних фізіолого-біохімічних процесів.

Сучасний спосіб життя людини у XXI столітті та вплив різних біотичних та абіотичних чинників часто призводить до розвитку багатьох захворювань, які порушують гомеостаз організму. На превеликий жаль хвороби органів травлення (ХОТ) за поширеністю захворюваності у людей при зверненнях у лікувально-профілактичні заклади становили 9,8 % та посіли третє місце після хвороб системи кровообігу та систем дихання [1].

А саме хронічний панкреатит (ХП), як тривале запалення підшлункової залози, займає третє місце серед причин первинної інвалідності людей серед ХОТ. Частота ХП у європейських країнах коливається від 5 до 10 на 100 000 жителів [1].

Слід окремо зазначити патологію ШКТ таку як злоякісні новоутворення (ЗН). Перші описи ЗН, а саме раку, були описані в 1600 до нашої ери на єгипетському папірусі. Це була розповідь про неоплазію молочної залози з позначкою, що від цього захворювання немає ліків. У результаті введення Гіппократом терміну «карцинома», який позначав злоякісну пухлину з запаленням, і виник термін «рак».

Серед усіх ЗН рак підшлункової залози (РПЗ) становить 12-20 %. На даний час РПЗ займає четверте місце серед причин смертності. РПЗ має також найменування як «Тихий вбивця» Показник однорічного виживання несприятливий і складає 25 %, а в той самий час п’ятирічної становить менше ніж 5 % [2].

При перебігу ХП, як різновиду ХОТ, спостерігається дисбаланс між прийомом поживних речовин та у їх потребі порушуючи анаболізм з катаболізмом організму. Внаслідок чого розвивається трофологічна недостатність, яка полягає у відсутності нутрієнтів органічного та неорганічного походження [3].

РПЗ також може супроводжуватися дисбалансом у метаболізмі, а саме у 85 % супроводжується вираженою втратою маси тіла, при втраті 5-10 % від початкової маси тіла можна зважати на розвиток синдрому ракової кахексії [4].

Враховуючи той факт, що кров – це один із основних найбільш доступних матеріалів дослідження, нами проводилося визначення основних показників крові при ХП і РПЗ.

Об'єкт дослідження дипломної роботи – зміни функціонального стану організму при порушенні діяльності підшлункової залози в похилому віці.

Предмет дослідження – зміни гематологічних та біохімічних показників крові людей похилого віку хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози.

Мета дослідження – вивчити особливості гематологічних та біохімічних показників крові у людей похилого віку, хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози.

Для досягнення поставленої мети вирішували наступні завдання:

1. Визначити загальну кількість еритроцитів і вміст гемоглобіну в крові хворих осіб;

2. Визначити загальну кількість лейкоцитів і ШОЕ в крові хворих осіб;

3. Визначити загальну кількість тромбоцитів в крові хворих осіб;

4. Визначити активність α-амілази в крові хворих осіб;

5. Визначити концентрацію глюкози та рівень глікованого гемоглобіну в крові хворих осіб;

6. Визначити концентрації загальних білірубіну, холестерину, білку та β-ліпопротеїдів у крові хворих осіб.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше в порівняльному аспекті проведені біохімічні і гематологічні дослідження крові при хронічному панкреатиті та раку підшлункової залози у хворих похилого віку м. Запоріжжя.

Теоретичне значення роботи – розширення уявлень про механізми розвитку хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози в похилому віці.

Практичне значення роботи – отримані дані сприяють проведенню заходів профілактики та патогенетичного лікування хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози в осіб похилого віку.

За результатами наукових досліджень по обраній темі були опубліковані тези у збірках XIII університетської науково-практичної конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Молода наука-2020» (13-15 квітня 2020 року, м. Запоріжжя) та III Міжнародної науково-практичної конференції «World science: problems, prospects and innovations» (25-27 листопада 2020 року, м. Торонто, Канада).

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Загальна характеристика підшлункової залози

1.1.1 Морфологія підшлункової залози

Підшлункова залоза (лат. *páncreas*) людини являє собою видовжене часточкове утворення сірувато-рожевого відтінку. Розташована вона позаду і трохи вліво від шлунку у просторі на рівні 1-2 поперекових хребців. Якщо людину покласти на спину, підшлункова залоза (ПЗ) знаходиться під шлунком, виходячи з цього, з'явилася назва «підшлункова».

Під час ембріогенезу ПЗ розвивається з передньоверхнього відділу середньої частини первинної кишкової трубки, формуючись з двох ентодермальних випинів, або зачатків, – дорзального і вентрального. Саме з дорсального зачатка розвивається основна частина ПЗ і додатковий вивідний протік. Вентральний зачаток виростає з боків загальної жовчної протоки, у місця його впадіння у дванадцятипалу кишку; а з нього утворюється основна панкреатична протока і залозиста тканина, що зливається в подальшому з дорсальній закладкою [5].

Макроскопічно ПЗ можна розділити на 3 основні частини: головка, тіло і хвіст, але чітких меж між цими частинами немає. Розділення сугубо анатомічне. Як правило, ліва межа верхньої брижової артерії вважається межею між головою і тілом, тоді як середня точка тіла і хвоста разом узяті вважається межею між тілом і хвостом (рис. 1.1).

Деякі сучасні автори, які займаються патологічною анатомією, виділяють четверту і п'яту частини. А саме обидві з яких є, як правило, частинами голови ПЗ – гачкуватий відросток, розташований під верхньої брижовою артерію, і шия або перешийок, стоншена частина, розташована над верхньою брижовою артерію [6].

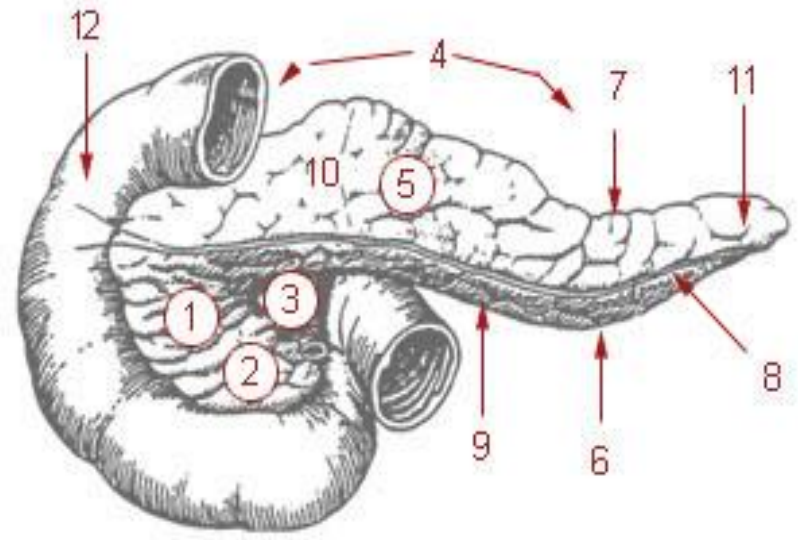

Рисунок 1.1 – Будова підшлункової залози: 1 – головка підшлункової залози; 2 – гачок підшлункової залози; 3 – згин підшлункової залози; 4 – тіло підшлункової залози; 5 – передня поверхня підшлункової залози; 6 – задня поверхня підшлункової залози; 7 – верхній край підшлункової залози; 8 – передня межа підшлункової залози; 9 – нижня межа підшлункової залози; 10 – сальниковий бугор; 11 – хвіст; 12 – дванадцятипала кишка.

Широка головка ПЗ як підковою оточена дванадцятипалої кишкою [5]. Наступне за головкою – тіло – найдовший відділ. Тіло ПЗ має три поверхні: передню, задню і нижню. Задня поверхня тіла ПЗ прилягає до хребта і великих судин, що йде уздовж нього (аорта і нижня порожниста вена). Передня поверхня тіла залози увігнута й обернена до шлунку, на ній помітна тільки одна опуклість – так званий сальниковий бугор. Нижня поверхня вузька, розташовується на рівні другого поперекового хребця. Хвіст ПЗ спрямований вліво, лежить вище, ніж голівка, і стикається з селезінкою. Позаду хвоста ПЗ знаходяться ліва нирка і надниркова залоза.

За формою можна розрізнити три типи ПЗ: ложкоподібну, молотоподібну та Г-подібну [7].

Приблизна вага ПЗ становить 100 г, а довжина – до 15 см. Приблизна вага ПЗ рахується для умовно здорової людини. При різній патології розмір органу може змінюватися. Коли відбувається запалення, розміри зазвичай збільшуються, при атрофії заліза зменшується [8].

1.1.2 Функції підшлункової залози

Підшлункова залоза виробляє цілий ряд ферментів, необхідних для розщеплення білків, жирів і вуглеводів які у подальшому будуть засвоюватись організмом та використовуватись у метаболізмі [9].

По спеціальному протоку ПЗ панкреатичний сік з ферментами виливається в дванадцятипалу кишку, де і триває розщеплення попередньо механічно та біохімічно оброблених продуктів до потрібного для всмоктування стану. Кожний із ферментів, вироблених ПЗ, має свою певну функцію:

а) трипсин – фермент, який розщеплює білки. У ПЗ виробляється профермент цієї речовини під назвою трипсиноген. При потраплянні в дванадцятипалу кишку він під дією жовчі перетворюється в активний трипсин;

б) амілаза, лактаза, мальтаза, інвертаза необхідні для нормального розщеплення вуглеводів;

в) ліпаза бере участь у β-окисленні жирів.

Ферменти ПЗ, що беруть участь в травленні, починають активно вироблятися тільки через кілька хвилин після надходження їжі в шлунок. А цей процес триває протягом 6-14 годин. Механізм роботи ПЗ досить складний. Вона виробляє більше того чи іншого ензиму в залежності від того, які нутрієнти переважають, а саме білкі, жири чи вуглеводи [10].

В загалом ПЗ виробляє більше 20 ферментів, та не менше 2 л секрету за добу [11].

Ще одна найважливіша функція ПЗ – продукція інсуліну і глюкагону. Ці пептидні гормони виділяються в кров і активно беруть участь в регуляції вуглеводного обміну в організмі. Завдяки інсуліну підтримується постійний рівень глюкози в крові.

Наприклад, відмітною ознакою діабету є резистентність до інсуліну і дисфункція складових ПЗ [12].

Глюкагон має антагоністичну функцію у порівнянні з інсуліном.

1.1.3 Фізіологічні особливості підшлункової залози

Сто п'ятдесят років тому Пол Лангерганс описав те, що стане відомим як «острівець Лангерганса» ПЗ. З тих пір ми почали накопичувати знання про так звані острівці ПЗ, клітинах, які там існують, і гормонах, які секретують ці клітини. Саме безладно та невпорядковано розкиданими острівцями Лангерганса утворена ендокринна частина ПЗ, кількість острівців може досягати півтора мільйона і становить близько 1-3 % маси всієї залози [13].

Ацинус складають 2 типи клітин: екзокринно-секреторних панкреатоцитів і протокових епітеліоцитів. Панкреатоцитів по кількості більше ніж епателіоцитів. В ацинусах ПЗ зустрічаються нечисленні М-клітини (синтезуючі мелатонін) та В-клітини, а в епітелії протоків – І-клітини (що виробляють холецистокінін) [14].

Кожен острівець Лангерганса ПЗ складається з клітин (від одиниць до декількох сотень), які розташовуються навколо капілярної сітки та оточені тонким шаром ретикулярного колагену. Спеціалізовані щілиноподібні з'єднання – нексуси – між клітинами острівців забезпечують комунікацію. Гормони клітин острівців надають потужний паракринний вплив, координуючи та інтегруючи реакції на ендокринні та нервові сигнали.

Острівці Лангерганса містять кілька типів ендокринних клітин: А-клітини, що продукують глюкагон; В-клітини, що виробляють інсулін; D-клітини, які синтезують соматостатин; РР-клітини, що виробляють панкреатичний поліпептид. В острівцях також має місце експресія вазоактивного кишкового інтестинального пептиду та гастроінтестинального пептиду.

Панкреатичні острівці при детальному анатомічному описі характеризують як "плащові". Оскільки розглядаючи морфологію ПЗ – А-клітини разом з D-клітинами розташовуються по периферії острівця і оточують його центральну частину, що складається з В-клітин, все це нагадує своєрідний плащ [14].

РР-клітини ПЗ, як правило, теж розташовуються по периферії острівців (рис. 1.2). При цьому кількісний аналіз клітин показує що, В-клітини складають близько 60 %, А-клітини – 25 %, D-клітини – 10 %, РР-клітини близько 5 %. маси острівця.

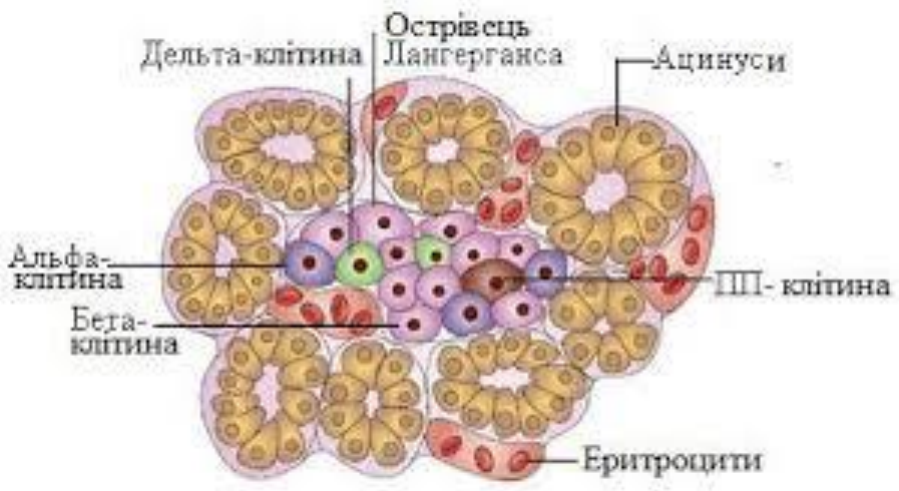

Рисунок 1.2 – Будова острівця Лангерганса.

Слід зазначити, не дивлячись що ендокринна частина ПЗ структурно організована у формі панкреатичних острівців, їх клітинний склад у різних відділах ПЗ неоднорідний. Наприклад, інсулінові (В-) і соматостатинові (D-)

клітини розподіляються досить рівномірно по всій ПЗ, тоді як глюкагонові (А-) клітини більш численні в селезінковій частини ПЗ, ніж у дуоденальній частини ПЗ. А ось, РР-клітини, як правило, переважають у дуоденальної частини, і іноді зустрічаються не тільки в острівцях Лангерганса ПЗ, але і як окремі клітини в екзокринної паренхімі ПЗ. А-, В- і РР-клітини острівців Лангерганса зазвичай мають округлу форму, тоді як D-клітини досить часто мають короткі цитоплазматичні бічні відростки, які досягають оточуючих від неї клітин. Однією з можливих причин наявністі таких відростків, може бути пов'язано саме з активною локальною регуляторною (паракринною) функцією D-клітин (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Основні типи ендокринних клітин ПЗ

Тип клітини	Розташування	Гормон	Основні ефекти
1	2	3	4
В, або β (70 %)	Центр	Інсулін	Стимулює поглинання глюкози клітинами, відкладання у вигляді глікогена у печінці та м’язах, літогенез, синтез білка.
А, або α (20 %)	Периферія	Глюкагон	Стимулює глікогеноліз та ліполіз
D (5-10 %)	Між А- та В-клітинами	Соматостатин	Паракринний інгібітор інших острівцевих гормонів.
РР чи f	Периферія	Панкреатичний поліпептид	Діє як інгібітор екзокринної функції ПЗ

Особливістю екзокринної функції ПЗ є її анаболістична активність. За добу ПЗ людини синтезує близько 15-20 г білка, тим самим перевершуючи у анаболізмі інші органи і залози [9]. ПЗ, як і більшість органів, має компенсаторні властивості. Суттєво те що вони колосальні у порівнянні з іншими органами та системами, тому тривала прогресуюча зовнішньо-секреторна недостатність ПЗ спочатку клінічно проявляється синдромом мальабсорбції (втратою поживних речовин, що надходять в ШКТ, обумовленою недостатністю їх всмоктування в тонкому кишківнику), а виражена трофічна недостатність стає очевидною тільки при тяжкому ураженні ПЗ [15].

1.2. Хронічний панкреатит

1.2.1 Загальна характеристика

Хронічний панкреатит є хронічним запальним процесом ПЗ. Це тривале запалення призводить до деструкції і фіброзних змін паренхіми ПЗ. У міру прогресування хвороби спочатку знижується екзокринна функція ПЗ (участь у перетравлені нутрієнтів), а на пізній стадії – ендокринна функція (синтез гормонів ПЗ) [16].

Зазвичай хронічний запальний процес у тканині ПЗ не є ізольованим, і досить часто є поєднанням декількох патологічних станів ПЗ та оточуючих органів та систем органів [17].

Частота ХП в європейських країнах коливається від 5 до 10 на 100 000 жителів [18].

ХП проявляється постійними або періодично болями що виникають, і ознаками екзокринної і ендокринної недостатності роботи ПЗ. За даними оцінки клінічних синдромів, ХП часто супроводжується патологічною вегетативною дисфункцією, яка ускладнює його перебіг. Саме це позначається на психоемоційному стані, знижуючи якість життя людини хворого на ХП [19].

Для перебігу ХП характерні незворотні патологічні зміни паренхіми ПЗ – зморщування її, місцями зникнення ацинусів, проліферативний фіброз, формування конкрементів в тканини ПЗ. ХП може протікати з мінімальними клінічними проявами або під маскою клінічних проявів інших ХОТ (хронічний холецистит, дискінезія жовчних шляхів, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, грижа стравохідного отвору діафрагми). Внаслідок цього проаналізувати захворюваність та вирахувати істинну частоту цього захворювання не представляється можливим.

1.2.2 Класифікація хронічного панкреатиту

На теперішній час існує велика кількість різних класифікацій ХП. Тільки у вітчизняній медицині налічується понад 40 класифікацій, заснованих на різних ознаках, а саме етіології, цитології, патологічної морфології та інші. Дана різноманітність класифікацій не допомагає, а навпаки ускладнює розвиток уявлень про причини, патогенез, клінічних симптомах ХП, діагностиці та лікуванні ХП для лікарів та студентів ВУЗів [5].

Однією з найбільш часто використовуваних лікарями та викладачами ВУЗів класифікацій служить Марсельско-Римська класифікація (1988), яка являє собою модифікацію Марсельської класифікації (1983). Згідно цієї класифікації прийнято рішення виділити дві форми ХП:

а) ХП з фокальним некрозом, сегментарним або дифузним фіброзом з наявністю (або без):

- кальцинатів;
- розширення і деформації ПП підшлункової;
- запальної інфільтрації, формування кіст.

б) хронічний обструктивний панкреатит, для якого характерне розширення і (або) деформація ПП, атрофія паренхіми, дифузний фіброз проксимальніше місця оклюзії протоки.

При безсумнівних перевагах Марсельської класифікації (1983) вона рідко застосовується у широкій клінічній практиці. Для її використання необхідно виконання ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії (ЕРПХГ) і біопсії залози з наступним гістологічним дослідженням, саме це робить досить його дорогим та складним методом класифікації

Прижиттєве гістологічне (на відміну від цитологічного) дослідження ПЗ взагалі поки що масово неприйнятне, за винятком тих випадків колі особи зазнавали лапаротомію. Таким чином, отримання основних критеріїв, необхідних для поділу ХП відповідно Марсельську класифікацію, зустрічає великі, майже непереборні труднощі у клінічній практиці.

Саме через це виникла необхідність створення класифікації близькою до Марсельської, але яка базується в основному на здійсненних клініко-інструментальних даних.

Ця класифікація включає три основних типи ХП:

− хронічний кальцифікуючий панкреатит. Найбільш часта причина виникнення цього захворювання – алкоголь. У результаті запалення і зміни структури дрібних проток ПЗ відбувається згущення секрету з утворенням непрохідності, у який спостерігається велика кількість білка і кальцію. В цьому процесі важливу роль відіграє зниження концентрації літостатина (білка, що перешкоджає каменеутворення);

− хронічний обструктивний панкреатит спостерігається при виражених звуженнях головного панкреатичного протоку ПЗ або його великих гілок, патології Фатерова соска. Причини розвитку цієї патології: жовчнокам'яна хвороба, травма, пухлина, вроджені дефекти, алкоголь;

− хронічний паренхиматозно-фіброзний (запальний) панкреатит, також порівняно рідка форма [20].

1.2.3 Етіологія

Потенційні причини виникнення ХП можуть включати токсичні фактори (такі як алкоголь або куріння), метаболічні порушення, ідіопатичні механізми, генетика, автоімунні реакції і обструктивні механізми [21].

Причини розвитку ХП можна розділити на такі групи:

а) метаболічні причини ХП:

− зловживання алкоголем – досить часто зустрічається як причина ХП (близько 60 %). Але клінічно-лабораторні спостереження показують, що менше 5-10 % пацієнтів, які страждають алкоголізмом, захворюють ХП, було зроблено припущення про наявність супутніх факторів ризику для розвитку ХП [22]. Так, у 5,8 % пацієнтів з ХП та зловживанням алкоголю була виявлена мутація N34S гену, а у хворих алкоголізмом без розвитку ХП ця мутація спостерігалася лише в 1 % випадків;

− муковісцидоз (кістозний фіброз) являю собою аутосомно-рецесивне захворювання, при якому спостерігається мутація в гені та cftr, що кодує білок, який бере участь в транспорті хлору через клітинну мембрану. Мутації в гені та можуть призводити до ХП та ураження органів дихання. Муковісцидоз, як етіологічна причина, складає невелику частину випадків ХП;

− спадковий ХП являє собою аутосомно-домінантне захворювання з пенетрантністю яка дорівнює 80 %. Це тип ХП пов'язан з мутацією в гені катіонічного трипсиногену, розташованого на 7 хромосомі;

− гіперліпідемія також може бути одніє з причин розвитку ХП, але зазвичай проявляється повторними приступами гострого панкреатиту;

− використання деяких ліків може стати причиною появи ХП;

б) ідіопатичний ХП (10-30 %). У деяких випадках «ідіопатичного» ХП можуть бути генетичні мутації які не досліджені [22];

в) обструктивні причини ХП (порушення відтоку екзокринного секрету ПЗ):

− вроджені аномалії, такі як розділена кільцеподібна ПЗ і розділена ПЗ. Вроджені аномалії належать до дуже рідкісних причин ХП і, як правило, вимагають наявності додаткових тригерів для розвитку ХП (стеноз малого сосочка дванадцятипалої кишки);

− надбані обструктивні форми ХП виникають в результаті тупої травми живота, що приводить до пошкодження протокової системи ПЗ. Також патологія може розвиватися в результаті запальних процесів в дванадцятипалої кишки, що веде до фіброзу і папілярному стенозу, а також в результаті неоплазії або конкрементів. Захворювання жовчного міхура і жовчних шляхів – найбільш часта причина розвитку обструктивного варіанти ХП. Виникає в результаті активації ферментів підшлункової залози внаслідок регургітації в її протоки жовчі та вмісту дванадцятипалої кишки, що спостерігається при жовчнокам'яній хворобі, біліарної і дуоденальної гіпертензії, патології Фатерова сосочка;

г) автоімунний панкреатит є однією з рідкісних причин ХП. При автоімунному ураженні спостерігається дифузне збільшення ПЗ, що супроводжується проявом чи безсимптомною клінічною картиною. Для даної форми захворювання характерно дифузне і нерівномірне звуження проток ПЗ, збільшення рівня циркулюючих γ-глобулінів, наявність аутоантитіл і, можливо, наявність супутніх автоімунних захворювань. У ПЗ спостерігається фіброз з лімфоцитарною інфільтрацією [5].

1.2.4 Патогенез

Патофізіологія ХП досить складна і включає пошкодження ацинусів ПЗ, ацинарні стресові реакції, дисфункцію ПЗ, постійне або гостре запалення і/або нейроімунні перехресні перешкоди, але ці механізми не досить досліджені на даному етапі розвитку клінічної терапії та патологічної фізіології [21].

У розвитку ХП припускають наступні патологічні механізми:

− внутрішньопротокова закупорка і обструкція;

− вплив токсинів та токсичних метаболітів, що призводить до активації клітин ацинусу і вивільнення цитокінів, які стимулюють зірчасті клітини до вироблення колагену і розвитку фіброзу. Цитокіни також сприяють розвитку запалення із залученням нейтрофілів, макрофагів і лімфоцитів;

− оксидативний стрес (наприклад, при ідіопатичному панкреатиті);

− некроз-фіброз;

− ішемія (в результаті обструкції і фіброзу кровоносних судин);

− автоімунні процеси (може розвиватися у зв'язку з іншими автоімунними захворюваннями, такими як синдром Шегрена, первинний біліарний цироз, ниркоканальцевий ацидоз).

Патофізіологія ХП залишається не цілком ясною і існують окремі теорії його розвитку при різних етіологічних факторах [23].

Спадковий панкреатит і кістозний фіброз, що ведуть до ХП, розвиваються в ранньому віці і характеризуються вираженою кальцифікацією ПЗ.

Обструктивний ХП розвивається в результаті вродженої або придбаної стриктури підшлункової протоки (ПП), наприклад при роздвоєною ПЗ. Остання веде до здавлення просвіту ПП.

В основі патофізіології хронічного алкогольного ХП лежить базальна гіперсекреція панкреатичного секрету з одночасним зменшенням інгібіторів протеаз. Останнім змінюється біохімічна структуру панкреатичного соку і сприяє до формування протеїнових пробок і панкреатичних каменів ПП. Блокада

ПП викликає передчасну активацію панкреатичних ензимів, що призводить до розвитку гострого панкреатиту, який, через певний час, викликає перманентні структурні ушкодження ПЗ (атрофія клітин та фіброз) [24].

Вважається, що дієта багата протеїном і ліпідами посилює гіперсекрецію протеїну (який містить травні ферменти) і, зрештою, блокаду ПП і утворення протеїнових пробок. Є думка, що постійна потреба в метаболізуванні алкоголю (і, можливо, інших ксенобіотиків, таких як: лікарські засоби, тютюн, токсини навколишнього середовища та інші забруднюючі агенти) є причиною оксидативного стресу в ПЗ і може призводити до пошкодження клітин та органу в цілому, особливо в умовах недостатнього надходження нутрієнтів [9].

Незалежно від етіології ХП у ПЗ розвивається фіброз, як типовий відповідь на травматичний вплив [25]. Пошкодження ПЗ веде до локальної експресії та вивільненню трансформуючого фактору росту (TGF-β), що стимулює ріст клітин мезенхімального походження і підвищує синтез білків позаклітинного матриксу, таких як колаген, фібронектин та протеоглікани.

1.2.5 Клінічна картина

Гострий больовий синдром (БС) у животі і втрата ваги є двома найбільш частими клінічними проявами ХП. БС знижує апетит людей і веде до обмеження прийому їжі, приводячи до втрати ваги і недостатності надходження нутрієнтів [18].

Пацієнти відчувають періодичні напади вираженого болю в епігастрії або лівому підребер'ї, а також БС може іррадіювати в спину. Найчастіше БС виникає через півтора-дві години після прийому жирної або гострої їжі. Але нерідко БС виникає через 6-12 годин після дієтичної похибки під час харчування. Ще більший "скритий" період іноді доводиться спостерігати після вживання великих доз алкоголю – він може досягати 48 і навіть 72 годин.

Точні механізми, що лежать в основі появи БС, залишаються предметом наукових дискусій, але в основі БС можуть бути: запалення ПЗ, збільшення тиску у залозі, нейрозапалення або позазалозні причини, такі як стеноз загальної жовчної протоки [26].

Приблизно в 20 % випадків відбувається перебіг ХП без БС.

Втрата ваги спочатку відбувається через зменшення знижену кількість кількості прийнятих нутрієнтів в результаті страху і очікування появи БС. Пізніше, при прогресуванні запалені, розвивається мальабсорбція (мальдигестія) в результаті панкреатичної недостатності (поліфекалія, стеаторея).

Вторинний цукровий діабет розвивається, коли руйнується 80 % ПЗ. Стеаторея виникає при втраті 90 % функції ПЗ [27].

Деякі автори пропонують виділяти 5 основних клінічних варіантів перебігу ХП:

− набряково-інтерстиціальний (підгострий) ХП за вираженістю клінічних симптомів схожий на гострий панкреатит, але запалення продовжується більше 6 міс. Крім БС, зазвичай відзначаються нудота і нерідко блювота. Визначається БС в проекції ПЗ;

− загострення паренхіматозного (рецидивуючого) ХП часто ріцедивує – декілька разів на рік. Причиною є порушення просвіту ПП, та порушенням дієти. Якщо дія етіотропних факторів припиняється, то в більшості випадків прогноз цілком сприятливий;

− фіброзно-склеротичний (індуративний) ХП у більшості випадків БС значно виражені і досить стабільний. Зустрічається приблизно у 15 % хворих на ХП. Приблизно у 50 % розвиваються ускладнення;

− клінічні прояви кістозного ХП аналогічні. У значній частині випадків можливо пальпувати чутливу ПЗ. У період ремісії як гіперамілаземія, так і больовий синдром може бути відсутнім [28]. Частота захворюваності приблизно 6-10 хворих на ХП. У 60 % розвиваються ускладнення;

− значна вираженість БС при гіперпластичному (псевдотуморозний) ХП, що виявляється при пальпації, може бути ознакою розвитку РПЗ.

Протягом ХП можна виділити наступні етапи розвитку захворювання:

а) початковий етап. Тривалість 1-5 років. Специфічний симптом – БС;

б) розгорнутий ХП. Тривалість 5-10 років. Сиптоматика: БС, мальабсорбція, стеаторея;

в) стихання ХП. Тривалість 7-15 років від початку хвороби. Стихання ХП відбувається за рахунок адаптації хворого до захворювання також розвиваються ускладнення.

Ускладнення ХП пов'язані з попаданням в кров великої кількості ферментів і продуктів розпаду тканини ПЗ при панкреонекрозі [23].

Приблизно через 2-3 тижні від початку захворювання можуть спостерігатись ускладнення гнійно-запального характеру. У запущених випадках можливий сепсис. До гнійних ускладнень ХП відносять:

- гнійний панкреатит і парапанкреатит;
- флегмону заочеревинної клітковини;
- абсцес черевної порожнини;
- гнійне розплавлення тканини ПЗ з формуванням нориць;
- сепсис.

Ускладненнями ХП також бувають ураження органів, за своїми функціями пов'язаним з роботою ПЗ. Зазвичай це ураження печінки і жовчовивідних шляхів через дисфункцію та тривале запалення яке супроводжується збільшенням ПЗ у розмірі: реактивний гепатит, холестаз з жовтяницею або без неї, запальні захворювання жовчних протоків – гнійні холангіти, холецистити. Через близькость до діафрагми і плевральної порожнини бувають такі ускладнення, як реактивний випітний плеврит та пневмонія [5].

1.2.6 Ускладнення хронічного панкреатиту

Ускладненням ХП буває поява кіст і псевдокіст. Саме тривале запалення сильно ускладнює відтік панкреатичного соку в ПП. Кісти бувають справжні і помилкові. Псевдокісти зустрічаються у 80 % всіх випадків [28].

Доведено причинно-наслідковий зв'язок між ХП і розвитком РПЗ. За даними багаторічних спостережень, у пацієнтів, які понад 20 років страждають ХП, частота виникнення РПЗ становить від 4 до 8 %, що перевищує показник в загальній популяції у 15 разів.

Ризик розвитку цукрового діабету на кожен рік перебігу ХП становить приблизно 3-3,5 %.

З боку стравоходу і шлунку – ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки травного каналу [29].

На цьому тлі може приєднатися хронічна залізодефіцитна анемія – через регулярної крововтрати в мікродозах і через порушення всмоктування заліза запаленої слизової оболонкою [30].

ХП може призводити до розвитку портальної гіпертензії і, як наслідок, накопичення випоту в черевній порожнині (асцит) [5].

1.3 Рак підшлункової залози

1.3.1 Загальна характеристика раку підшлункової залози

Рак підшлункової залози – групу первинних ЗН, що локалізуються в ПП і ацинусах ПЗ. РПЗ залишається однією з актуальних проблем для онкології. Складність цього питання залежить від скритого перебігу та швидкості прогресування ЗН [4]. Серед усіх ЗН саме РПЗ становить 12-20 % [31].

Найчастіше РПЗ розвивається з клітин, що вистилають протоки залози. Хвороба довго ніяк не дає про себе знати: перші прояви дуже неясні і не дозволяють запідозрити захворювання. Клінічна картина посилюються разом з поширенням і зростанням ЗН. РПЗ рідко виникає у осіб у віці до 40 років, частіше – у людей старше 75 років.

1.3.2 Патологоанатомічна класифікація

Неоплазії можуть бути класифіковані по безлічі принципів: локалізації, швидкістю розвитку, поширеності, статтю і віком пацієнтів, гістологічного типу і стадії, клінічній картині. Всі ці принципи є своєрідними змінними, що впливають на результат захворювання.

За локалізацією розрізняють:

- ЗН голівки – 75 %;
- ЗН тіла – 15 %;
- ЗН хвоста – 10 %;
- тотальне ураження ПЗ – 5 %.

За гістологічною будовою (Женева, 1979):

- аденокарцинома – 64 %;
- плоскоклітинний рак – 0,5 %;
- цистоаденокарцинома – 0,5 %;
- ацинарний рак – 3 %;
- недиференційований рак – 6 %;
- пухлини панкреатичних острівців – 2 %;
- некласифіковані пухлини – 24 %.

За гістологічним аналізом до 80 % випадків РПЗ походять з епітелію ПП, 17-18 % з залозистих клітин та у 2-3 % з острівців Лангерганса [32].

Розповсюдження пухлини організмом йде лімфогенним та гематогенним шляхом, а також шляхом проростання у сусідні органи і тканини, в тому числі і за періневральними щілинами, що веде до втягування у пухлинний процес нервових кінцівок дванадцятипалої кишки, печінководванадцятипалої зв'язки, верхньої брижової, ворітної та нижньої порожнистої вен.

Метастази рано знаходять у регіонарних лімфатичних вузлах пізніше у мезентеріальних, перипортальних, перигастральних та лімфовузлах верхнього поверху очеревини та заочеревного простору.

1.3.3 Стадіювання раку підшлункової залози

Стадії (TNM) РПЗ, в модифікації Американського об'єднаного онкологічного комітету (American Joint Committeeon Cancer, 2017) [33].

T – пухлина:

- T_x – даних для оцінки первинної пухлини недостатньо;
- T_0 – первинної пухлини немає;
- Tis – карцинома *insitu*;
- T1 – пухлина розташована в межах залози; розміри – до 2 см;
- T2 – пухлина розташована в межах залози; розміри – більше 2 см;
- T3 – пухлина виходить за межі залози але без залучення черевного стовбура чи верхньої брижової артерії;
- T4 – інвазія пухлини черевного стовбура і верхньої брижової артерії.

N – регіональні лімфовузли:

- N_x – даних для оцінки регіональних лімфовузлів недостатньо;
- N_0 – у регіональних лімфовузлах немає метастазів;
- N1 – метастази у регіональних лімфовузлах.

M – віддалені метастази:

- M_0 – немає віддалених метастазів;

− M1 – віддалені метастази.

Визначення стадії раку підшлункової залози:

− стадія 0: Tis, N0, M0;

− стадія IA: T1, N0, M0;

− стадія IB: T2, N0, M0;

− стадія IIA: T3, N0, M0;

− стадія IIB: T1-3, N1, M0;

− стадія III: T4, будь-який N, M0;

− стадія IV: будь-яка T, будь-який N, M1.

На момент первинної діагностики у 20 % хворих є РПЗ I стадії; у 40 % – місцево розповсюджений РПЗ; у 40 % – рак з метастазами в регіональні лімфовузли або віддаленими метастазами.

1.3.4 Етіологія

Причини РПЗ все ще недостатньо досліджені, хоча певні тригери ризику були визначені. Розуміння епідеміології РПЗ може допомогти у з'ясуванні етіології раку і, отже, початком розробки стратегії профілактики [34].

Чинники ризику РПЗ:

− куріння може бути причиною захворювання в 20 % випадків. Ризики розвитку РПЗ безпосередньо пов’язані з процесами карциногенезу [2];

− алкоголь є незалежним фактором ризику. Крім того, фактором розвитку РПЗ є споживання їжі з високим вмістом вуглеводів;

− вплив мікробіоти на канцерогенез [35];

− при перебігу цукрову діабету I або II типу протягом 5 років і більше, ризик виникнення РПЗ підвищується вдвічі;

− спадкові захворювання (5-10 %). РПЗ при спадковому ХП розвивається, близько у віці 57 років. До 70 років у 40 % хворих із спадковими ХП виникає РПЗ;

− локальний характер запальної реакції ХОТ, може бути і причиною, і одним з механізмів розвитку РПЗ, оскільки формує змінену патологічну імунну відповідь [36];

− хірургічне втручання до шлунку, у 3-5 разів підвищують ризик розвитку РПЗ. Це пов'язано з тим, що шлунок приймає участь у деградації канцерогенних агентів;

− активний синтез холецистокініну і гастрину, які стимулюють гіперсекрецію соку ПЗ і порушують регуляцію функціонування цього органу [9]. При надмірному та тривалому споживання жиру, надходження якого у дванадцятипалу кишку сприяє вивільненню холецистокініну, який індукує секрецію ферментів ПЗ, може призвести до неопластичних процесів [2];

− важливим тригером розвитку РПЗ є генетика. Найбільш значущі мутації для розвитку РПЗ – KRAS2, p16/CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4. Мутації в KRAS відзначені в 90 % випадків аденокарциноми.. Мутація p16/CDKN2A супроводжується 38-кратним збільшенням ризику розвитку РПЗ в порівнянні із загальною популяцією. Мутації TP53 пов'язані не тільки з канцерогенезом, але і з метастазуванням РПЗ, так само, як і мутації SMAD4/DPC4 [37].

1.3.5 Патогенез раку підшлункової залози

РПЗ метастазує в регіональні лімфовузли, печінку, легені. Вони можуть інвазинувати дванадцятипалу кишку, шлунок та товсту кишку[38].

Розвиток РПЗ пояснюються двома моделями:

а) стохастична;

б) ієрархічна.

Відповідно до стохастичної (клональної) моделлю, при онкогенної мутації будь соматичні клітини можуть трансформуватися в пухлинні клітини, які стають потенційно клоногенних і дають початок пухлинного зачатки, а пухлинна прогресія здійснюється в результаті появи агресивних клонів, які купують перевага завдяки онкогенним мутацій або епігенетичної модифікації ДНК, гістонів або негістонових білків хроматину.

За ієрархічної моделі пухлина розвивається з ніші нормальних стовбурових клітин, в якої з'являються клітини, які ініціюють пухлина, і ракові стовбурові клітини. Ці два типи клітин формують нішу ракових стовбурових клітин, з якої розвивається субпопуляція розмножуються пухлинних клітин, що забезпечують зростання і розвиток пухлини [39].

1.3.6 Клінічна картина

Клінічна картина РПЗ складається із симптомів, викликаних безпосередньо неоплазією, і симптомів, пов’язаних із вторинними ефектами і обумовлених анатомічним відношенням пухлини до вивідних ПП ПЗ.

Внаслідок обтюрації ПП спостерігається БС, схуднення, порушення травлення їжі, кишкові розлади, вторинний цукровий діабет [32].

На початкових стадіях РПЗ протікає без підвищення температури тіла тільки якщо тригером розвитку було не запалення ПЗ. Жовтяниця при РПЗ зумовлена тим, що раковий вузол, збільшуючись у розмірах, спочатку розсовує вигин дванадцятипалої кишки і здавлює її просвіт, потім проростає її стінку, поширюється на жовчовивідні протоки, викликаючи порушення їх прохідності. Температура тіла стає субфебрильною. У цьому періоді стає помітним схуднення. Тиск жовчі у всіх протоках, розташованих вище здавлення, підвищується. Це супроводжується рівномірним розширенням жовчних проток і призводить до збільшення печінки і жовчного міхура.

При раку головки ПЗ характерний симптом Курвуазьє – виявлення при пальпації об'ємного безболісного утворення у правому верхньому квадраті живота [40].

Якщо до початку хвороби жовчний міхур був незмінним, то під впливом підвищеного тиску жовчі він збільшується настільки, що стає доступним пальпації. Збільшений жовчний міхур у жовтяничного хворого вказує на відсутність зв'язку жовтяниці з жовчнокам'яною хворобою [41].

Зростаюча пухлина досягає шлунка і поперечної ободової кишки, проростає їх стінки, порушуючи прохідність цих органів.

При РПЗ наростає ракова інтоксикація, порушуються всі функції залози, діяльність інших органів травної системи та ШКТ. Можливі профузні кровотечі в уражених проростає пухлиною порожнистих органах [40].

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Організація досліджень

Дослідження показників крові при ХП і РПЗ проводили за аналізом біохімічних та гематологічних показників крові 60 чоловік, яких було розподіллено на 3 групи (по 20 осіб у кожній). До першої групи входили практично здорові люди практично здорові люди похилого віку (10 чоловіків і 10 жінок) віком 70,1 ± 4,5 років, що слугували контролем. Другу групу складали особи похилого віку, хворі на ХП (11 чоловіків і 9 жінок) віком 67,4 ± 2,2 років. Третя група складалася з осіб похилого віку, хворих на РПЗ (13 чоловіків і 7 жінок) віком 68,1 ± 3,6 років.

2.2 Методика забору крові для досліджень

Забір крові для постановки експерименту, а саме для лабораторного дослідження, здійснювався перед ранковим прийомом ліків, інфузійною терапією та до проведення діагностичних або лікувальних процедур.

Кров для біохімічних досліджень брали з ліктьової вени за загально прийнятою методикою. Кров для загальноклінічного (гематологічного) дослідження брали капілярну кров із кінчика пальця.

Дослідження проби крові використовували для визначення таких показників як: загальної кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів; рівня гемоглобіну та ШОЕ; активності α-амілази; концентрації загальних білка, холестерину, β-ліпопротеїдів та білірубіну, рівня глюкози та глікованого гемоглобіну.

2.3 Гематологічні методи досліджень

2.3.1 Визначення загальної кількості еритроцитів у 1 мкл крові

Визначення загальної кількості еритроцитів під мікроскопом у 1 мкл крові проводилось підрахунком у певній кількості квадратів червоних кліток крові у лічильній камері та перерахунок на 1 мкл крові, виходячи із об'єму квадратів та розведення крові [42, 43].

Підрахунок проводився у ручний спосіб за загально прийнятою методикою з використанням лічильної камери. Лічильна камера складається з товстого прямокутного (предметного) скла, з центральній частині якого нанесено дві сітки Горяєва.

Сама сітка Горяєва складається з 225 великих квадратів. Частину з великих квадратів розділено вертикально і горизонтально на 16 малих квадратів. Малі квадрати чергуються з квадратами, що поділені тільки горизонтальними або вертикальними лініями, та з чистими квадратами, без ліній. Глибина камери Горяєва дорівнює 1/10 мм, бік малого квадрата – 1/20 мм, отже можна обчислити що, об'єм одного малого квадрата становить 1/4000 мм^3.

Для проведення аналізу у чисту суху пробірку відміряли піпеткою 4 мл 3 % розчину NaCl. З проколотого скарифікатором пальця в піпетку від гемометра Салі відбирали 20 мкл капілярної крові (до позначки на піпетці) і вносили її в розчин у пробірці. Кілька разів промивали розчином піпетку (для цього втягують розчин у піпетку і видувають його у пробірку). Переміщували рідину в пробірці, стукаючи пальцем по її дну, для рівномірного розподілення еритроцитів у рідині. Та отримували кров розведену у 200 разів.

Потім заповнювали камеру Горяєва отриманою суспензією еритроцитів. Для цього піпеткою або скляною паличкою наносили краплю розведеної крові на середню пластинку біля краю накривного скельця. Після заповнення камери вичікували 1-2 хв (доки осядуть формені, елементи) та починали підрахунок при малому збільшенні мікроскопу в затемненому полі зору (для цього з прикривали

діафрагму і трохи опускали конденсор). Рахували еритроцити у 5 великих або 80 малих квадратах (5 × 16 = 80 малих квадратів), розташованих по діагоналі, оскільки розподіл клітин у камері може бути нерівномірним. Для цього при мікроскопуванні відшукували верхній великий квадрат (поділений на 16 малих), підраховували кількість еритроцитів у ньому, потім пересували камеру по діагоналі вниз і направо, до наступного квадрата і т.д.

Підраховували всі еритроцити в межах маленького квадрата, а також ті, що знаходяться на лівій і верхній межі або торкаються до неї з обох боків (за правилом Єгорова). Еритроцити на правій і нижній лініях і ті, що торкаються до межі, не враховуються – вони враховуються при досліджені наступного квадрату.

Кількість еритроцитів у 1 мкл крові розраховують за формулою [2.1]:

$$E = \frac{A \times 4000 \times B}{Б}, \qquad (2.1)$$

де Е – кількість еритроцитів у 1 мкл крові;

А – кількість еритроцитів, виявлених у певній кількості малих квадратів;

Б – кількість малих квадратів, у яких пораховано еритроцити;

В – ступінь розведення крові;

4000 – множник для перерахунку кількості еритроцитів на 1 мкл.

Об’єм малого квадрата дорівнює 1/4000 мм^3 або 1/4000 мкл. Помноживши це значення на 4000, зводимо до об’єму 1 мм^3 або 1 мкл крові.

Нормальні величини загальної кількості еритроцитів: 4,0-5,1 × 10^{12}/л – у чоловіків, 3,6-4,7 × 10^{12}/л – у жінок [44, 45].

2.3.2 Визначення загальної кількості лейкоцитів у 1 мкл крові

Підрахунок загальної кількості лейкоцитів досліджували під мікроскопом у певній кількості квадратів у лічильній камері Горяєва. Знайдене число перерахували на 1 мкл крові, виходячи із об'єму квадратів та розведення крові [42, 43].

У пробірку вносили 0,4 мл 4 % розчину, оцтової кислоти, попередньо підфарбованого метиленовим синім. Додали (за допомогою піпетки від гемометра Салі) 20 мкл крові і добре перемішували. Одержували розведення крові у 20 разів. Потім заповнювали камеру, як це робили при підрахунку еритроцитів. Оскільки лейкоцитів менше, ніж еритроцитів, то для точності підрахунок проводили у 100 великих квадратах, що відповідає 1600 малим квадратам.

Розрахунок робили за формулою [2.2]:

$$Л = \frac{А \times 4000 \times В}{Б}, \qquad (2.2)$$

де Л – кількість лейкоцитів в 1 мкл крові;

А – полічена кількість лейкоцитів;

Б − кількість малих квадратів, у яких підрахували лейкоцити;

В – ступінь розведення крові;

4000 – множник для перерахунку кількості еритроцитів на 1 мкл.

Нормальні величини: 4-9 × 10^9/л [44, 45].

2.3.3 Визначення рівня гемоглобіну в крові гемоглобінціанідним методом

Гемоглобін в присутності окислювача та ціанід-аніонів утворює у водному розчині ціанметгемоглобін, забарвлення якого пропорційне концентрації гемоглобіну у крові. Це явище дозволяє визначити всі похідні гемоглобіну за винятком сульфогемоглобіну [42, 43].

Для дослідження використовували цільну кров (із гепарином у якості антикоагулянту). Стабільність виготовленого зразка – 48 годин.

Кількість досліджуваної крові у кількості 0,02 мл обережно перемішували, обережно для запобігання утворенню піни, з 5 мл трансформуючого розчину. Одержану суміш витримували 15 хв і досліджували методом фотометрії проти трансформуючого розчину, довжина хвилі – 540, кювета 10,02 мм.

Діапазон концентрацій які визначались – від 30 г/л до 200 г/л. Коефіцієнт варіації визначення – не більше 2 %.

Нормальні величини рівня гемоглобіну: 130-160 г/л – у чоловіків; 115-145 г/л – у жінок [44, 45].

2.3.4 Визначення швидкості осідання еритроцитів за методом Панченкова

Як відомо кров є одночасно справжнім колоїдним розчином і суспензією. Частки речовин, суспендовані у рідкому середовищі, випробовують на дію протилежно спрямованих сил: сили тяги, що забезпечує осідання часток, та дифузії, за рахунок якої частки колоїдів перемішуються.

Встановлено, що швидкість осідання частки прямо пропорційна квадрату її радіуса та різниці щільності суспендованої речовини й розчинника, а також зворотно пропорційна в'язкості розчинника. Велике значення мають і заряди часток, що містяться в розчині.

Формені елементи крові, суспендовані в розчині колоїдів плазми та міцно зв'язані з ними зарядами, осідатимуть у стабілізованій крові за рахунок посилення їх агломерації. При цьому кров розділиться на 2 шари: верхній – плазма та нижній – формені елементи [42, 43].

Для проведення дослідження у градуйований на 100 поділів капіляр Панченкова набирали до мітки «Р» 5 % розчин цитрату натрію і переносили його на годинне скло. Потім за допомогою того самого капіляра набирали двічі кров до мітки «К» і обидва рази видували її на годинне скло. Ретельно перемішану кров, з цитратом натрію, знову набирали у капіляр до мітки «К». Капіляр ставили в штатив суворо вертикально. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) враховують через 1 год і виражають у міліметрах.

У методі Панченкова в якості антикоагулянту використовують цитрат натрію. У капіляр набирали 2,5 мкл цитрату і в той же капіляр добирали 7,5 мкл крові або в заздалегідь до внесення в пробірку з цитратом додавали 7,5 мкл крові, кров з цитратом перемішували в пробірці, знову набирали у капіляр і встановлювали у спеціальний штатив на 1 год. Нормальні величини: для чоловіків – 2-10 мм/год; для жінок – 2-15 мм/год [44, 45].

2.3.5 Метод підрахунку кількості тромбоцитів у мазках крові

Метод дослідження заснований на підрахунку числа тромбоцитів (за Фоніо) в забарвлених мазках крові на 1000 еритроцитів з розрахунком на 1 мкл (або 1 л) крові, виходячи з вмісту в цьому об’ємі кількості еритроцитів [42, 43].

Для дослідження змішували кров з 6 % розчином етілендіамінтріацетату натрію, для цього брали капіляром Панченкова реактив до мітки «75» та вносили в пробірку, потім додавали кров, узяту до мітки «0». Вміст пробірки перемішували і готують тонкі мазки. Фіксували і фарбували за Романовським-Гімзою протягом 30-45 хвилин (за методикою для якісного дослідження,

забарвлення тромбоцитів займає в 1,5-2 рази більше часу, ніж фарбування мазка для підрахунку формули крові). Висохлі мазки розглядали під мікроскопом з імерсійним об'єктивом. Потім підраховували тромбоцити в тонких місцях препарату (еритроцити повинні бути розташовані ізольовано). Підрахунок проводили таким чином: в кожному полі зору визначали кількість еритроцитів і тромбоцитів, пересуваючи мазок до тих пір, поки не будуть прораховані 1000 еритроцитів.

Для розрахунку, кількість тромбоцитів на 1000 еритроцитів складала 60 клітин. Знаючи число еритроцитів в 1 мкл (в 1 л) крові, легко підраховувати кількість тромбоцитів в 1 мкл крові (в 1 л). Наприклад, число еритроцитів 5 000 000 в 1 мкл (5×10^6/мкл або 5×10^{12}/л).

Складали пропорцію: 60 – 1000;

X – 5 000 000, звідки

$X = 60 \times 5\,000\,000 / 1000 = 300 \times 1000$ мкл (300×10^3/мкл або 300×10^9/л) [42, 43].

Нормальні величини: кількість тромбоцитів – 180-320 $\times 10^9$/л [44, 45].

2.4 Біохімічні методи досліджень

2.4.1 Визначення глюкози в крові глюкозооксидазним методом

Межа детектування концентрацій – від 0,056 ммоль/л до 25 ммоль/л або від 10 мг/л до 450 мг/л. Коефіцієнт варіації визначення – не більше 5 %.

Як відомо глюкоза окислюється киснем повітря до глюконової кислоти та перекису водню у присутності глюкозооксидази. Перекис водню у присутності пероксидази реагує з фенолом та 4-амінофеназоном з утворенням хініноміна червоно-фіолетового забарвлення, який можна визначити фотометрично [44, 46].

До складу набору реагентів для визначення показника входять:

− Розчин ензимів (100 ± 2 мл): пероксидаза (2200 ± 220 U/л), β,D-глюкозооксидаза (18000 ± 1800 U/л), 4-амінофеназон (110 ± 11 мг/л), стабілізатори і активатори;

− 1 флакон буферного розчину (100 ± 2 мл): фосфатний буфер (pH 7,2-7,4) (0,10 ± 0,01 моль/л); фенол (190 ± 19 мг/л); стабілізатори; антикоагулянт;

− калібрувальний розчин глюкози (10,0 ± 0,5 ммоль/л), або (1802 ± 90 мг/л).

Необхідне обладнання:

− фотометричний прилад, здатний вимірювати оптичну щільність розчинів при довжині хвилі (500-550 нм) в діапазоні (0-1,0 од. опт. щільності) та довжині оптичного шляху 5 мм або 10 мм;

− термостат для підтримки необхідної температури (+37° ± 1°С);

− колба мірна об’ємом 200 мл, колба об’ємом 500 мл, пробірки об’ємом 20 мл 0,1 і 5 мл.

Матриця для дослідження – сироватка, плазма (гепаринізована, ЕДТА, оксалатна, фторидна), сеча.

Концентрація глюкози у пробі стабільна протягом 24 годин при температурі від +2°С до +8°С, за умови, що сироватка або плазма приготовлені не пізніше 30хв після забору крові. При концентрації глюкози матриці вище 25 ммоль/л, її розбаводять 0.9 % NaCl у 5 разів і повторюють дослідження.

Методика приготування робочих розчинів:

а) Для приготування розчину антикоагулянту вміст флакону переносять до мірної колби на 200 мл, доводять розчин до мітки $H_2O_{дис}$. Отриманий розчин переносять у поліетиленову ємність місткістю 500 мл. У ту саму мірну колбу на 200 мл наливають до мітки $H_2O_{дис}$. Об’єднують розчини. Розчин стійкий 1 місяця при температурі від 0°С до +8°С.

б) Для приготування монореагенту змішують буферний розчин і ензими в співвідношенні 1:1. Розчин стійкий 2 тижня при збереженні у колбі з темного

скла і температурі від +20°С до +25°С або 1 місяця при температурі від +2°С до +8°С.

Ліпемія (тригліцериди > 1,25 г/л), гемоліз (Hb > 5 г/л), білірубін > 100 мг/л впливають на результат визначення. Аналіз Сироватки, плазми крові чи сечі проводився у відповідності зі схемою, наведеною у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Аналіз сироватки, плазми крові або сечі з використанням монореагенту і біреагенту

Використання монореагенту						
Відміряти у пробірку, мл	Калібрувальна або дослідна проба			Холоста проба		
	макро	Напів-мікро	мікро	макро	Напів-мікро	мікро
Калібр. або аналіз. розчин	0,04	0,02	0,01	-	-	-
Фізіологічний розчин	-	-	-	0,04	0,02	0,01
Монореагент	4,00	2,00	1,00	4,00	2,00	1,00
Використання біреагенту						
Калібр. або аналіз. розчин	0,04	0,02	0,01	-	-	-
Фізіологічний розчин	-	-	-	0,04	0,02	0,01
Буферний розчин	2,00	1,00	0,50	2,00	1,00	0,50
Ензими	2,00	1,00	0,50	2,00	1,00	0,50
В обох випадках змішати, витримати 20хв при кімнатній температурі (від +18°С до +25°С), або 12 хв при температурі +37°С. Вимірюють оптичну щільність калібрувальної ($E_{кал}$) та дослідної ($E_{досл}$) проти холостої проби. Забарвлення стабільне протягом (60 ± 2) хв. Далі фотометрування.						

Для дослідження 0,1 мл цільної капілярної крові змішували з 0,9 мл розчину антикоагулянту та центрифугували 10 хв при 2000 об/хв або 5 хв при

3000 об/хв для осадження еритроцитів. Для аналізу використовували надосадову рідину.

Аналіз проводиться у відповідності зі схемою, наведеною в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Аналіз цільної крові з використанням монореагенту і біреагенту

Використання монореагенту						
Відміряти у пробірку, мл	Калібрувальна або дослідна проба			Холоста проба		
	макро	Напів-мікро	мікро	макро	Напів-мікро	мікро
Розведений калібрувальний розчин або надосадова рідина	0,40	0,20	0,10	-	-	-
Фізіологічний розчин	-	-	-	0,40	0,20	0,10
Монореагент	4,00	2,00	1,00	4,00	2,00	1,00
Використання біреагенту						
Розведений калібрувальний розчин або надосадова рідина	0,40	0,20	0,10	-	-	-
Фізіологічний розчин	-	-	-	0,40	0,20	0,10
Буферний розчин	2,00	1,00	0,50	2,00	1,00	0,50
Ензими	2,00	1,00	0,50	2,00	1,00	0,50
В обох випадках змішати, витримати 20 хв при кімнатній температурі (від +18°С до +25°С), або 12 хв при температурі +37°С. Вимірюють оптичну щільність калібрувальної ($E_{кал}$) та дослідної ($E_{досл}$) проти холостої проби. Забарвлення стабільне протягом (60 ± 2) хв. Далі фотометрування.						

Розрахунок концентрації глюкози проводять за формулою [2.3]:

$$C = (E_{досл} / E_{кал}) \times K \times 10\ (180), \qquad (2.3)$$

де С – концентрація глюкози в дослідній пробі, ммоль/л (мг/дкл);

10 (180) – концентрація глюкози в калібрувальному розчині, ммоль/л (мг/дкл);

$E_{досл}$ – оптична щільність дослідної проби, од. опт. щільності;

$E_{кал}$ – оптична щільність калібрувальної проби, од. опт. щільності;

К – коефіцієнт розведення.

Нормальні величини: концентрація глюкози в крові – 3,3-5,5 ммоль/л.

2.4.2 Визначення рівня глікованого гемоглобіну в крові

Дослідження рівня глікованого гемоглобіну HbA_1 або HbA_{1c} досліджується для скринінгу якості лікування діабету за тривалий час. Ці типи гемоглобіну (Hb) утворюються шляхом зв'язування цукру крові з молекулою Hb. Таке зв'язування відбувається і в організмі здорової людини. Знаючи що цукор крові при діабеті підвищений, то і зв'язування його з Hb йде інтенсивніше. У нормі до 5-6 % Hb крові знаходиться у зв'язку з цукром. Причому, чим вище рівень цукру крові, тим більше утворюється HbA_1 або HbA_{1c} [44, 51].

Так як тривалість життя еритроцита становить близько 120 діб, то рівень пов'язаного з цукром гемоглобіну (HbA_1 або HbA_{1c}) відображає стан обміну речовин у хворого на діабет за цей період, тобто за три місяці. У таблиці 2.3 наведено відсоток пов'язаного з молекулою глюкози гемоглобіну, що дає уявлення і про ступінь підвищення цукру крові.

Таблиця 2.3 – Значення глікованого гемоглобіну HbA_1 або HbA_{1c}

Ступінь компенсації обміну речовин	HbA_1	HbA_{1c}
Нормальний обмін речовин	5,5-7,6 %	3,5-6,1 %
Добра або дуже добра компенсація обміну	7,0-9,0 %	6,0-8,0 %
Задовільна компенсація обміну	9,0-10,5 %	8,0-9,5 %
Незадовільна компенсація обміну	10,5-13,0 %	9,5-12,0 %
Декомпенсований обмін речовин	13,0-15 %	12-14 %

Різні значення концентрації HbA_1 відбуваються при лабільних показниках цукру в крові, що особливо при діабетичних захворюваннях.

На теперішній час доведено, що високий вміст цукру в крові є однією з основних причин розвитку несприятливих наслідків діабету. Тому високі показники HbA_1 є непрямою ознакою можливого розвитку пізніх ускладнень діабету [44, 45].

Глікований гемоглобін (HbA_{1c}) визначали методом «Діабет-тест» за допомогою фотометра КФК-3 (Росія).

2.4.3 Визначення концентрації загального білірубіну в сироватці крові

Принцип методу визначення концентрації загального білірубіну в сироватці крові полягає в тому, що в присутності кофеїнового реактиву діазотованасульфанілова кислота утворює з прямим білірубіном озобілірубін рожево-фіолетового кольору. Інтенсивність забарвлення дослідного розчину прямо пропорційна концентрації загального білірубіну в пробі [44, 46].

Для визначення використовували стандартні набори. Проведення аналізу здійснювали за схемою (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Схема аналізу сироватки крові на визначення загального білірубіну

Умови	Загальний білірубін, мл	Холоста проба, мл
Сироватка	0,5	0,5
Кофеїновий реактив	1,75	1,75
Фізіологічний розчин	-	0,25
Діазосуміш	0,25	-

Аналіз слід проводити через 5-10 хвилин після додавання діазосуміші, так як при довготривалої дії до реакції вступає зв'язаний білірубін, після чого фотометрують.

Нормальні величини: концентрація загального білірубіну в сироватці крові – 5-19 мкмоль/л [44, 49].

2.4.4 Визначення концентрації загального білка у сироватці крові

Принцип аналізу полягає на біуретовій реакції. Інтенсивність забарвлення реакційного розчину прямо пропорційна концентрації білків у сироватці, яку аналізували. Забарвлення стійке протягом 60 хв [46, 49].

Оптичну щільність виміряли на КФК-2, довжині хвилі 540, кюветі 10,00 мм. Розрахунок концентрації загального білка відбувався за калібрувальною кривою, фактор перерахунку – 370.

Нормальні величини: концентрація загального білка в сироватці крові – 65-85 г/л [45, 46].

Хід проведення аналізу відображено в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 – Методика визначення загального білка в сироватці крові біуретовим методом

№ п/п	Відміряти у пробірку, мл	Дослідна проба	Калібрувальна проба	Холоста проба
1	Біуретовий реактив	5,00	5,00	5,00
2	Дослідний розчин	0,10	–	–
3	Калібрувальний розчин	–	0,10	–
4	Фізіологічний розчин	–	–	0,10
Експозиція 30 хвилин при кімнатній температурі				

2.4.5 Визначення концентрації загального холестерину в сироватці крові

Принцип визначення концентрації загального холестерину полягає на реакції вільного та етерифікованого холестерину зразка, який утворює у результаті ряду реакцій, описаних нижче, кольоровий комплекс, який вимірюється фотометрично:

Ефіри холестерину + H_2O_2 -$\xrightarrow{\text{холінестераза}}$> холестерин + жирні кислоті.

Холестерин + SO_2 + H_2O -$\xrightarrow{\text{холіноксидаза}}$> холестенон + H_2O_2.

2 H_2O_2 + 4-аміноантипірин + фенол $\xrightarrow{\text{пероксидаза}}$> гуаноімин + 4 H_2O [46, 47].

Необхідні реагенти: PIPES 35 ммоль/л, холат натрію 0,5 ммоль/л, фенол 28 ммоль/л холинестераза від 0,2 Од/мл, холестеролоксидазавід 0,1 Од/мл, пероксидазавід 0,8 Од/мл, 4-аміноантіпірин 0,5 ммоль/л, pH 7,0.

Стандарт холестерину: холестерин – 5,18 ммоль/л.

Матриця дослідження: сироватка або плазма.

Схема дослідження представлена у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6 – Методика визначення концентрації холестерину у сироватці крові

	Холоста проба	Стандарт	Зразок
Стандарт холестерину	-	10 мкл	-
Зразок	-	-	10 мкл
Робочий реагент	1,0 $см^3$	1,0 $см^3$	1,0 $см^3$

Розраховували за формулою [2.4]:

$$C = (E_{досл.}/ E_{кал.}) \times 5{,}17 \text{ ммоль/л}, \quad (2.4)$$

де С – концентрація холестерину в дослідній пробі, ммоль/л;

$E_{дос.}$ – оптична щільність дослідної проби, од. оптичної щільності;

$E_{кал.}$ – оптична щільність калібрувальної проби, од. оптичної щільності;

5,17 – концентрація холестерину в калібрувальному розчині, ммоль/л.

Нормальні величини: концентрація загального холестерину в сироватці крові – 4,1-8,5 ммоль/л [45, 46].

2.4.6 Визначення концентрації β-ліпопротеїдів у сироватці крові

Межа детектування – від 0,03 ммоль/л до 10,36 ммоль/л. Умови зберігання набору – при температурі від +2°С до +8°С.

Маскуючий реагент попереджає руйнуванню ліпопротеїдів низької щільності від дії холестеринестерази та холестериноксидази. Після руйнування інших форм ліпопротеїдів, H_2O_2 руйнується каталазою. Після цього вивільняється холестерин з ліпопротеїдів низької щільності та за допомогою

реакцій, описаних нижче, утворює забарвлений комплекс. Абсорбція, виміряна при довжині хвилі 600 нм, пропорційна концентрації холестерину [47, 48].

Необхідне обладнання:

− фотометричний прилад, для вимірювання оптичної щільності при 600 нм в діапазоні (0-1,0) од. оптичної щільності та довжині оптичного шляху 5 мм або 10 мм;

− термостат, (t = +37 ± 1^0C.);

− пробірки місткістю 10 мл;

− піпетки місткістю 1; 2; 5 і 0,05 мл.

У якості матриці використовувалась свіжа сироватка або гепаринізована плазма крові. Аналіз проводять за схемою, представленою в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7 – Схема аналізу концентрації ліпопротеїдів у крові з використанням монореагенту

Відміряти в кювету, мл	Дослідна проба	Калібрувальна проба	Холоста проба
1	2	3	4
Аналізуємий розчин	0,024	-	-
Маскуючий реагент LDL	2,400	2,400	2,400
Перемішати, витримати 5 хв при температурі +37°С, вимірювати оптичну щільність дослідної ($E_{досл1}$) і калібрувальної ($E_{кал1}$) проб проти холостої проби, додати:			
Реагент на холестерин	0,600	0,600	0,600
LDL	-	0,024	-
Калібрувальний розчин			
Розчин ретельно перемішують і витримують у термостаті при температурі +37°С протягом 5 хв. Вимірюють оптичну щільність дослідної проби ($E_{дос2}$) і калібрувальної проби ($E_{кал2}$) проти холостої проби.			

Розраховували за формулами [2.5] і [2.6]:

$$\Delta E = (E_2 - E_1), \quad (2.5)$$

$$C = (\Delta E_{досл.} : \Delta E_{кал.}) \times 5{,}17 \text{ ммоль/л}, \quad (2.6)$$

де С – концентрація холестерину у дослідній пробі, ммоль/л;

$\Delta E_{дос}$ – різниця оптичних щільностей;

$\Delta E_{кал}$ – різниця оптичних щільностей калібрувальної проби;

5,17 – концентрація калібратора, ммоль/л.

Перерахунок одиниць: мг/100 мл × 0,02585 = ммоль/л.

2.4.7 Визначення активності α-амілази методом Каравея (з модифікаціями)

Принцип методу базується на колориметричному визначенні концентрації крохмалю до та після його ферментативного гідролізу [46, 49].

Необхідні реактиви:

а) 2 % розчин крохмалю;

б) фосфатний буфер (pH 7,4).

Для приготування необхідно 0,979 г KH_2PO_4 розчинити у 100 мл $H_2O_{дис}$, 1,787 г Na_2HPO_4 розчинити окремо у 100 мл $H_2O_{дис}$. Приготовлений розчин придатний для використання у холодильнику протягом 2–3 тижнів;

в) основний розчин йоду. 3 г КІ розчиняють у невеликому об’ємі $H_2O_{дис}$, додають 0,3 г кристалічного йоду і доводять об’єм до 100 мл $H_2O_{дис}$;

г) робочий розчин: 2 мл основного розчину змішують з 6 мл $H_2O_{дис}$.

Необхідне обладнання для дослідження:

− фотометричний прилад, для вимірювання оптичної щільності 600 нм в діапазоні (0-1,0) од. оптичної щільності та довжині оптичного шляху 5 або 10 мм;

− термостат, (t = +37 ± 1°С.);

− допоміжне лабораторне обладнання.

Для дослідження до 1 мл фосфатного буферу додають 1 мл розведеної у 10 разів сироватки крові. Далі суміш інкубують у термостаті (+37°С) протягом 7 хв і додають 1 мл розчину субстрату, яку теж попередньо прогрівають у термостаті. Пробу залишають у термостаті ще на 5 хв, після чого додають 0,1 мл 0,1 н розчину HCl. Вміст пробірки перемішують, потім до неї додають 9 мл охолодженої дистильованої води. 1 мл одержаного розчину переносять до іншої пробірки, яка містить 0,5 мл робочого розчину йоду, струшують, після чого додають 10 мл $H_2O_{дис}$ і пробу перемішують. Фотометрують у кюветі з довжиною оптичного шляху 1 см при довжині хвилі 630-690 нм, відносно холостої (контрольної) проби ставлять, відповідний об'єм 0,9 % NaCl.

Розрахунок проводять за формулою [2.7]:

$$E = \frac{A_к - A_{досл}}{A_к} \cdot 0{,}02 \cdot 12 \cdot 10 \cdot 1000, \qquad (2.7)$$

де Е – активність α-амілази, представлена у г/(год×л);

$A_к$ – абсорбція контрольної проби;

0,02 – кількість крохмалю (г), доданого до дослідної проби;

12 – коефіцієнт перерахунку на 1 год інкубації;

10 – коефіцієнт розведення сироватки;

1000 – коефіцієнт перерахунку на 1 л сироватки.

Після спрощення формула здобуває наступний вигляд [2.8]:

$$E = \frac{A_к - A_{досл}}{A_к} \cdot 2400, \qquad (2.8)$$

Показники норми: активність ферменту у сироватці крові – 16-30 г/(год×л) [45, 46].

2.5 Статистична обробка даних

Статистичну обробку проводили параметричним методом (t-критерій Стьюдента) [50].

Середнє арифметичне значення визначається за формулою [2.9]:

$$\overline{X} = \sum \frac{Xi}{n}, \tag{2.9}$$

де n – кількість випадків;

Σ – сума варіантів.

Середнє квадратичне відхилення розраховується за формулою [2.10]:

$$\sigma = \pm\sqrt{\sum \frac{(x-x)^2}{(n-1)}}, \tag{2.10}$$

Похибка середнього арифметичного значення обчислюється за формулою [2.11]:

$$m_x = \frac{\sigma}{\sqrt{(n-1)}}, \tag{2.11}$$

Достовірність різниці визначається за формулою [2.12]:

$$t_d = \frac{\overline{X}_1 - \overline{X}_2}{\sqrt{m_{\overline{X}1}^{\ 2} + m_{\overline{X}2}^{\ 2}}}, \tag{2.12}$$

Показник вірогідності (Р) відшукується по таблиці Ст’юдента на підставі даних (t_d) [49].

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Дослідження загальноклінічних показників крові у людей похилого віку, хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози

У таблиці 3.1 містяться результати визначень загальної кількості еритроцитів у крові обстежених осіб та контрольної групи, що складалась з практично здорових людей. Визначення загальної кількості еритроцитів має велике значення для оцінки фізіологічних властивостей організму. Зміни кількісного складу еритроцитів можуть мати як фізіологічний, так і патологічний характер. На рівень функціонального пулу еритроцитів впливають вік, стать, фізичне навантаження, стресові ситуації та інші чинники.

Таблиця 3.1 – Загальна кількість еритроцитів у крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози ($\times 10^{12}$/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Хронічний панкреатит	Рак підшлункової залози
1	2	3	4
1	4,4	3,9	3,3
2	4,2	4,2	3,6
3	4,9	4,5	3,4
4	3,8	4,1	3,6
5	4,6	4,4	3,5
6	4,4	4,4	4,2
7	4,9	4,3	3,5
8	4,7	4,2	3,3
9	4,2	4,6	3,5

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
10	4,7	4,5	3,4
11	4,9	4,3	4,6
12	4,6	4,4	4,2
13	4,3	4,4	3,5
14	4,4	4,6	3,4
15	4,5	4,5	3,9
16	5,2	4,4	3,5
17	4,5	4,5	3,6
18	3,8	4,2	4,6
19	4,5	3,9	3,6
20	4,3	3,7	4,0
$\overline{X}$	4,5	4,3	3,7
σ	±0,375	±0,245	±0,402
m	±0,09	±0,06	±0,09
t_d		1,850	6,127
p		>0,05	<0,001

Еритроцити − червоні кров'яні клітки, що продукуються в організмі людини червоним кістковим мозком. Їх функція складається у транспорті кисню повітря в тканині і тим самим в підтримці в організмі процесів біологічного окислення. Це найбільш численна фракція з формених елементів крові. Еритроцити є клітинами у формі двоввігнутого диска (з потовщенням по колу і втягуванням в середині), позбавлені ядра. Загальна поверхня 140-145 мкм^2 [52]. Ця форма еритроцитів призводить до збільшення дифузійної поверхні, і сприяє кращому виконанню дихальної функції еритроцитів. Така форма еритроцитів допомагає проходженню через вузькі капіляри. Мною було досліджено кількісний склад еритроцитів у крові людей похилого віку хворих на ХП та РПЗ.

У результаті проведених досліджень встановлено, що загальна кількість еритроцитів у крові осіб контрольної групи, що складалась з практично здорових людей дорівнювала в середньому 4,5±0,09 $\times 10^{12}$/л. У групі обстежуваних з ХП загальна кількість еритроцитів у крові не перевищувала референтних значень (жінки – 3,9-5,1 $\times 10^{12}$/л; чоловіки – 3,9-5,6 $\times 10^{12}$/л). У хворих на ХП загальна кількість еритроцитів у крові була менша за контроль на 5 % та в середньому дорівнювала 4,3±0,06 $\times 10^{12}$/л. Відмінність від контрольних величин носить несуттєвий характер ($p>0,05$). При РПЗ показник знижувався на 18 %, що в середньому відповідало 3,7±0,09 $\times 10^{12}$/л. Різниця з контролем високо достовірна ($p<0,001$).

Таким чином, в крові осіб з раком підшлункової залози встановлено зменшення загальної кількості еритроцитів.

При визначенні рівня гемоглобіну в крові хворих осіб відмічались зміни, подібні до змін загальної кількості еритроцитів (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Рівень гемоглобіну в крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози (г/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Хронічний панкреатит	Рак підшлункової залози
1	2	3	4
1	137	135	101
2	141	130	103
3	138	136	95
4	139	149	103
5	145	136	109

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
6	140	133	101
7	147	138	110
8	139	135	107
9	141	136	104
10	139	144	112
11	128	130	100
12	140	128	117
13	145	144	94
14	126	128	108
15	137	125	116
16	134	131	115
17	149	126	111
18	138	141	101
19	140	132	97
20	125	125	102
$\overline{X}$	137,6	134,1	105,3
σ	±5,630	±6,680	±6,799
m	±1,29	±1,53	±1,56
t_d		1,747	15,958
p		>0,05	<0,001

Гемоглобін – складний залізовмісний білок, що міститься в червоних кров'яних клітинах − еритроцитах − тварин і людини, здатний оборотно зв'язуватися з киснем, щоб брати участь в транспорті кисню і вуглекислоти, також він виконує також буферні функції (підтримання pH). Рівень гемоглобіну – є важливою детермінантною для визначення фізіологічного стану організму [54].

Рівень гемоглобіну в крові практично здорових осіб, що входили до складу контрольної групи, дорівнював у середньому 137,6±1,29 г/л (референтні значення 130-160 г/л – у чоловіків; 115-145 г/л – у жінок). У хворих на ХП рівень гемоглобіну в крові був менше за контроль на 3 % та в середньому дорівнював 144,1±1,53 г/л. Відмінність від контрольних величин носить несуттєвий характер ($p>0,05$). При РПЗ спостерігалось зниження дослідженого показника на 24 %, що в середньому відповідало 105,2±1,56 г/л. Різниця з контролем високо достовірна ($p<0,001$).

Таким чином, рівень гемоглобіну, як і загальна кількість еритроцитів, у крові осіб з РПЗ знижувався, що є проявом анемічних симптомів.

Проведений клінічний аналіз хворих на загальну кількість лейкоцитів та інтерпретація даних свідчать про запальний процес у ПЗ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Загальна кількість лейкоцитів у крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози ($\times 10^9$/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Хронічний панкреатит	Рак підшлункової залози
1	2	3	4
1	4,0	13,8	22,7
2	4,7	12,6	19,6
3	4,6	14,1	22,4
4	5,3	13,5	25,3
5	4,7	12,7	24,9
6	4,9	13,2	15,6
7	5,1	11,0	16,7
8	5,0	14,6	23,4
9	4,8	13,8	18,1

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4
10	4,7	14,5	25,5
11	5,2	12,9	24,1
12	4,5	14,1	19,9
13	4,0	13,4	25,6
14	4,8	12,6	16,8
15	4,7	13,0	19,7
16	5,0	11,9	26,4
17	4,3	14,3	19,5
18	4,6	9,8	23,1
19	5,2	13,5	17,4
20	4,5	12,7	20,1
$\overline{X}$	4,7	13,1	21,3
σ	±0,349	±1,185	±3,412
m	±0,08	±0,27	±0,78
t_d		29,652	21,149
p		<0,001	<0,001

Лейкоцити − безбарвна клітина крові, здатна до амебного руху і поглинання бактерій та інших чужорідних тіл. Існує такі типи лейкоцитів, які поділяють на дві великі групи: гранулярні, а саме базофіли, еозинофіли і нейтрофіли та негранулярні − лімфоцити і моноцити [53].

Як видно з даних цієї таблиці, загальна кількість лейкоцитів у крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому 4,7±0,08 $\times 10^9$/л. Отримані результати загальної кількості лейкоцитів у крові перевищувала референтних значень для своєї вікової категорії (4-9 $\times 10^9$/л). У хворих на ХП загальна кількість лейкоцитів у крові була вища за контроль у 2,8 рази та в середньому дорівнювала 13,1±0,27 $\times 10^9$/л. Відмінність від контрольних величин носить високо вірогідний

характер ($p<0,001$). При РПЗ збільшення дослідженого показника становило вже 4,5 рази, що в середньому відповідало $21,3\pm0,78 \times10^9$/л. Різниця з контролем високо достовірна ($p<0,001$).

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – неспецифічний індикатор патологічного стану організму. Еритроцити здатні «злипатися» один з одним, утворюючи комплекси. Останні осідають на дно значно швидше окремо існуючих еритроцитарних клітин за рахунок більшої маси [53]. Була досліджена кров на ШОЕ осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Швидкість осідання еритроцитів у крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози (мм/год)

Реєстраційний номер	Контроль	Хронічний панкреатит	Рак підшлункової залози
1	2	3	4
1	6,5	18,6	28,2
2	4,8	16,7	31,9
3	5,6	18,3	19,8
4	5,9	21,9	27,9
5	4,7	16,2	24,5
6	6,2	17,4	21,4
7	5,0	19,5	39,7
8	6,3	20,8	23,4
9	4,4	18,6	25,1
10	6,3	16,1	30,6
11	5,3	18,4	27,4
12	4,6	20,2	24,1

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
13	4,8	16,3	27,9
14	4,9	18,6	24,8
15	5,4	19,9	26,5
16	6,2	16,5	28,8
17	6,4	25,7	39,7
18	5,6	18,4	31,6
19	4,9	19,1	25,4
20	6,2	17,3	29,3
$\overline{X}$	5,5	18,7	27,9
σ	±0,563	±2,291	±5,121
m	±0,13	±0,53	±1,17
t_d		24,422	18,949
p		<0,001	<0,001

Нормальні величини: для чоловіків – 2-10 мм/год; для жінок – 2-15 мм/год. Досліджуваний показник у хворих на ХП збільшувався в 3,4 рази та в середньому дорівнював 18,7±0,53 мм/год. Відмінність від контрольних величин носить високо вірогідний характер (p<0,001). У хворих на РПЗ ШОЕ збільшилась в 5,1 рази та в середньому дорівнювала 27,9±1,17 мм/год. Відмінність від контрольних величин носить високо достовірний характер (p<0,001).

Отримані результати вказують на розвиток запального процесу, більш вираженого у хворих на РПЗ.

Тромбоцити − це складові елементи крові, які відповідають за її здатність згущуватися. Основна роль тромбоцитів – участь в первинному гемостазі. Завдяки здібності до адгезії вони прилипають до місця пошкодження судинної стінки і утворюють агрегати; в результаті в місці пошкодження судинної стінки формується первинний тромбоцитарний тромб [52]. Досліджена кров на загальну

кількість тромбоцитів у хворих похилого віку на ХП та РПЗ має загальну тенденцію до підвищення показника (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Загальна кількість тромбоцитів у крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози ($\times 10^9$/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Хронічний панкреатит	Рак підшлункової залози
1	2	3	4
1	295	453	782
2	248	387	819
3	186	533	794
4	289	479	739
5	243	382	695
6	292	456	801
7	250	395	697
8	302	508	789
9	287	416	691
10	213	392	806
11	195	465	774
12	246	502	677
13	279	493	689
14	251	482	778
15	296	399	768
16	308	371	689
17	255	387	797
18	216	484	768

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
19	291	519	694
20	304	470	783
$\overline{X}$	262,3	448,7	751,5
σ	±31,635	±52,401	±48,981
m	±7,26	±12,02	±11,24
t_d		13,269	36,567
p		<0,001	<0,001

Як видно з таблиці у практично здорових осіб, що входили до складу контрольної групи, загальна кількість тромбоцитів в середньому дорівнювала 262,6±7,26 $\times 10^9$/л. Нормальні величини: кількість тромбоцитів – 180-320 $\times 10^9$/л. У хворих на ХП показник вище за контроль в 1,7 рази, а у дослідної групи хворих на РПЗ показник перевищує данні контролю майже у 2,9 рази, та в середньому дорівнює 448,7±12,02 $\times 10^9$/л та 751,5±11,24 $\times 10^9$/л відповідно. Зміна загальної кількості тромбоцитів несе високо достовірний характер ($p<0,001$) в обох випадках.

Таким чином, обстежені групи хворих осіб мають схильність до тромбозу судин, на що вказує розвиток тромбоцитозу, більш вираженого в осіб з РПЗ.

3.2 Дослідження біохімічних показників крові у людей похилого віку, хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози

У таблиці 3.6 наведений аналіз активність α-амілази в сироватці крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози.

Альфа-амілаза – фермент, який здійснює гідролітичні розщеплення полісахаридів (rрохмалю, глікогену, амілози) до декстринів і мальтози. Активність α-амілази є основним показником функціонального стану екзокринної частини підшлункової залози [60].

Таблиця 3.6 – Активність α-амілази в сироватці крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози (г/(год×л))

Реєстраційний номер	Контроль	Хронічний панкреатит	Рак підшлункової залози
1	2	3	4
1	27,2	115,4	40,3
2	15,4	65,5	22,8
3	30,6	131,4	45,3
4	12,7	54,2	18,8
5	19,1	112,5	28,7
6	24,5	104,1	36,3
7	18,3	115,6	27,1
8	26,4	77,8	39,4
9	17,6	74,3	26,2
10	25,8	100,2	37,9
11	13,9	109,6	20,6
12	28,7	79,1	44,8
13	23,6	122,6	42,5
14	17,5	74,4	25,9
15	12,2	113,1	18,1
16	26,6	51,6	39,4
17	14,4	81,4	21,3

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4
18	21,1	90,3	33,2
19	24,9	105,5	38,9
20	16,6	70,1	24,7
$\overline{X}$	20,9	92,4	31,6
σ	±4,939	±23,519	±9,131
m	±1,13	±5,4	±2,09
t_d		12,98	4,5
p		<0,001	<0,001

У ході аналізу було встановлено, що активність α-амілази в сироватці крові осіб похилого віку контрольної групи дорівнювала 20,9±1,13 г/(год×л). Референтні значення активності α-амілази знаходяться в межах 13-53 г/(год×л). У групі осіб похилого віку, хворих на ХП, активність α-амілази перевищувала значення контрольної групи в 4,4 рази та в середньому дорівнювала 92,4±5,4 г/(год×л). У той час як у хворих на РПЗ активність цього ферменту перевищувала показники контролю в 1,5 рази та в середньому дорівнювала 31,6±2,09 г/(год×л). Збільшення активності α-амілази в сироватці крові осіб похилого віку, хворих на ХП та РПЗ, має високо достовірний характер (p<0,001).

Таким чином, при захворюваннях ПЗ порушується зовнішньосекреторна функція, про що свідчить підвищення активності α-амілази. Ці зміни були більш вираженими у хворих з ХП.

Одним з важливих біохімічних показників крові є концентрація глюкози, що залежить від вироблення гормонів ПЗ – інсуліну, гіпоглікемічним фактором, і одночасно його антиподу – глюкагону, що підвищує рівень глюкози в крові. Оцінка концентрації глюкози інформує нас про стан ПЗ, а точніше про стан острівців Лангерганса ПЗ [55]. У таблиці 3.7 проаналізовано концентрацію глюкози в контрольній і дослідних групах. У результаті проведення біохімічного

аналізу на концентрацію глюкози в крові осіб похилого віку, хворих на ХП і РПЗ (ммоль/л) встановлено, що концентрація глюкози у контрольної групи дорівнює 4,9±0,074 ммоль/л. Референтні значення цього показника – 3,7-6,1 ммоль/л.

Таблиця 3.7 – Концентрація глюкози в крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози (ммоль/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Хронічний панкреатит	Рак підшлункової залози
1	2	3	4
1	4,4	6,8	7,9
2	5,1	6,3	7,4
3	4,6	5,9	7,1
4	5,0	6,6	7,6
5	4,7	5,5	6,3
6	5,3	6,2	7,6
7	5,4	5,7	6,5
8	4,9	6,4	7,8
9	5,2	6,6	7,9
10	4,8	6,4	7,2
11	4,9	6,3	7,5
12	4,7	6,2	7,4
13	5,2	6,6	7,6
14	5,3	6,1	7,1
15	4,6	6,7	7,9
16	4,5	6,3	7,4

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4
17	5,2	5,5	6,5
18	5,5	6,3	7,5
19	5,1	5,8	7,2
20	4,3	6,0	6,7
$\overline{X}$	4,9	6,2	7,3
σ	±0,321	±0,38	±0,484
m	±0,074	±0,09	±0,111
t_d		11,46	18,03
p		<0,001	<0,001

У хворих на ХП концентрація глюкози в крові на 27 % перевищувала контроль, та в середньому дорівнювала 6,2±0,09 ммоль/л. А у хворих на РПЗ глікемія збільшувалася на 49 % та в середньому дорівнює 7,3±0,111 ммоль/л. В обох випадках відмінність від контрольних величин має високо достовірний характер ($p<0,001$). Розвиток гіперглікемії у хворих обох обстежених груп вказує на напружене функціонування ендокринної частини ПЗ та імовірність прояву симптомів цукрового діабету як супутнього захворювання.

Паралельно зі збільшенням концентрації глюкози в крові підвищувався рівень глікованого гемоглобіну. Глікований гемоглобін – це гемоглобін, у якому молекула глюкози неферментативно з'єднана з β-кінцевим валіном β-ланцюгів глобіну гемоглобіну А1 (позначається як HbA_{1c}). Уміст глікованого гемоглобіну має пряму кореляцію з рівнем глюкози крові [57]. У ході біологічного аналізу крові встановлено, що рівень глікованого гемоглобіну HbA1c у здорових людей дорівнював 5,1±0,15 % (табл. 3.8). Нормальні показники глікованого гемоглобіну HbA1c в крові – 3,5-6,1 %.

Таблиця 3.8 – Рівень глікованого гемоглобіну HbA_{1c} в крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози (%)

Реєстраційний номер	Контроль	Хронічний панкреатит	Рак підшлункової залози
1	2	3	4
1	5,5	6,0	7,2
2	4,6	5,7	6,7
3	5,9	5,9	6,5
4	3,6	5,6	6,3
5	5,8	5,8	5,6
6	3,7	4,2	7,1
7	5,9	5,9	7,8
8	4,8	5,8	6,9
9	5,2	5,5	7,4
10	4,7	4,7	8,1
11	5,9	5,9	6,0
12	6,1	6,1	7,9
13	4,6	5,2	6,5
14	4,9	5,9	6,7
15	5,8	5,8	7,2
16	4,4	4,4	7,0
17	5,7	5,7	8,3
18	5,0	6,0	7,4
19	5,6	6,1	6,6
20	4,3	5,8	6,8
$\overline{X}$	5,1	5,6	7,0
σ	±0,617	±0,550	±0,692

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4
m	±0,15	±0,13	±0,16
t_d		2,552	8,699
p		<0,05	<0,001

Рівень глікованого гемоглобіну у хворих на ХП не перевищував референтних значень, але був вище контролю на 11 %, та в середньому дорівнював 5,6±0,13 %. А у хворих на РПЗ цей показник перевищував цифри контролю на 37 %, та в середньому дорівнював 7,0±0,16 %. Підвищення рівня глікованого гемоглобіну HbA_{1c} у людей, хворих на ХП та РПЗ, несе високо достовірний характер (p<0,001).

Таким чином, розвиток ХП і РПЗ негативно відбивається на функціональному стані як екзо- так і ендокринної частин ПЗ.

У таблиці 3.9 міститься результати визначення концентрації загального білірубіну контрольної та дослідних груп.

Таблиця 3.9 – Концентрація загального білірубіну в сироватці крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози (мкмоль/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Хронічний панкреатит	Рак підшлункової залози
1	2	3	4
1	15,6	19,7	45,8
2	14,7	20,9	36,7
3	11,8	21,6	28,1
4	13,5	23,3	40,5

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4
5	16,1	20,5	43,9
6	12,8	22,2	48,3
7	14,4	18,3	36,4
8	17,5	24,8	41,7
9	10,6	20,0	32,6
10	11,8	18,3	45,4
11	12,9	23,1	37,9
12	10,7	19,7	36,8
13	11,8	22,9	41,7
14	13,5	12,2	35,9
15	9,9	21,4	21,6
16	12,7	17,6	42,3
17	13,9	19,5	38,6
18	16,8	24,9	49,2
19	11,4	21,3	34,7
20	9,7	22,5	45,6
$\overline{X}$	13,1	20,7	39,2
σ	±3,512	±2,868	±6,81
m	±0,81	±0,66	±1,56
t_d		7,316	14,82
p		<0,001	<0,001

Білірубін – жовтий гемохромний пігмент, утворюється в результаті розпаду гемоглобіну, міоглобіну і цитохромів в ретикулоендотеліальній системі селезінки і печінки [53].

Як ми можемо побачити концентрація загального білірубіну в сироватці крові осіб контрольної групи дорівнювала 13,1±0,81 мкмоль/л. Показники норми

5,11-20,5 мкмоль/л. Визначена концентрація загального білірубіну в сироватці крові осіб хворих на ХП переважала контрольні значення на 58 % та в середньому дорівнює 20,7±0,66 мкмоль/л. У хворих на РПЗ показник більше майже в 3 рази та в середньому дорівнює 39,2±1,56 мкмоль/л. Підвищення концентрації загального білірубіну у хворих на ХП і РПЗ має високо достовірний характер ($p<0,001$).

Таким чином, у осіб з ХП і РПЗ встановлено розвиток гіпербілірубінемії. Цей стан може бути наслідком порушення відтоку жовчі з жовчовивідних шляхів у кишечник.

Про стан білкового обміну в організмі осіб похилого віку, хворих на ХП та РПЗ, можна судити на підставі даних таблиці 3.10.

Таблиця 3.10 – Концентрація загального білка в сироватці крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози (г/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Хронічний панкреатит	Рак підшлункової залози
1	2	3	4
1	67	59	123
2	74	61	105
3	80	64	92
4	71	53	99
5	68	58	118
6	71	62	97
7	75	57	100
8	77	60	115
9	69	62	103
10	73	58	94

Продовження таблиці 3.10

1	2	3	4
1	67	64	111
12	68	59	97
13	73	56	104
14	71	53	129
15	67	61	96
16	69	59	90
17	72	58	98
18	83	64	106
19	68	57	121
20	73	53	88
$\overline{X}$	71,8	58,9	104,3
σ	±4,29	±3,478	±11,653
m	±0,98	±0,80	±2,67
t_d		10,208	11,41
p		<0,001	<0,001

Білки – це макромолекулярні органічні сполуки, вони виконують роль структурних і транспортних елементів. Білки сироватки розділяються на дві фракції: альбуміни та глобуліни. Альбумін, що становить основну масу білка в крові, є матеріалом для створення нових клітин і підтримки цілісності структури органів. Глобуліни відповідають за синтез імунних білків (антитіл, імуноглобулінів та ін.) і впливають на ефективність роботи захисних сил організму [58].

Концентрація загального білка у контрольній групі дорівнювала 71,8±0,98 г/л. Референтні значення 60-80 г/л. У обстежених хворих на ХП концентрація досліджуваного показника менше на 18 % значення контрольної групи та в середньому дорівнювала 58,9±0,80 г/л. Зниження показника у хворих

на ХП має високо достовірний характер (p<0,001). А концентрація загального білка у хворих на РПЗ, навпаки, більше значення контрольної групи на 46 % та в середньому дорівнювала 104,3±2,67 г/л. Підвищена концентрація загального білка у хворих на РПЗ несе високо достовірний характер (p<0,001).

Таким чином, при ХП спостерігається розвиток гіпопротеїнемії, що вказує на порушення білковосинтетичної функції печінки. Розвиток гіперпротеїнемії при РПЗ скоріш за все пов'язаний з процесами активного росту злоякісної пухлини.

У таблиці 3.11 наведені результати визначення концентрації загального холестерину в сироватці крові осіб похилого віку с хворобами ПЗ.

Таблиця 3.11 – Концентрація загального холестерину в сироватці крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози (ммоль/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Хронічний панкреатит	Рак підшлункової залози
1	2	3	4
1	4,3	8,7	10,1
2	6,7	10,4	9,3
3	4,2	9,3	12,4
4	5,8	8,4	11,7
5	4,6	10,0	9,2
6	6,1	8,6	10,6
7	5,9	9,1	12,0
8	6,7	8,8	11,6
9	6,0	10,7	8,8
10	6,6	8,9	9,3

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4
11	5,9	9,3	9,6
12	5,3	8,1	11,7
13	4,5	7,6	10,4
14	4,2	9,5	11,0
15	5,1	8,8	10,1
16	4,9	8,3	9,8
17	4,7	7,9	10,6
18	5,6	8,0	11,2
19	6,2	7,5	10,7
20	4,8	9,1	9,6
$\overline{X}$	5,4	8,9	10,5
σ	±0,670	±0,867	±1,042
m	±0,15	±0,20	±0,24
t_d		13,85	18,01
p		<0,001	<0,001

Холестерин є компонентом клітинних мембран також передвісником стероїдних гормонів і жовчних кислот. Концентрація в крові холестерину і тригліцеридів є найбільш важливими показниками ліпідного метаболізму, одним із компонентів якого – є ПЗ з панкреатичною ліпазою. Яка виводиться ПЗ у дванадцятипалу кишку у якій відбувається її активація коліпазою [59].

У сироватці крові осіб похилого віку, що входять до складу контрольної групи, концентрація загального холестерину в крові в середньому дорівнювала 5,4±0,15 ммоль/л. Норма концентрації загального холестерину в сироватці крові осіб похилого віку становить 4,04-7,15 ммоль/л. У хворих на ХП показник виріс на 65 % та в середньому дорівнював 8,9±0,20 ммоль/л, а у хворих на РПЗ збільшився в 1,9 рази та в середньому дорівнює 10,5±0,24 ммоль/л. Зміни

концентрації загального холестерину в сироватці крові хворих осіб похилого віку мають високо достовірний характер ($p<0,001$).

Таким чином, в обох групах хворих осіб підвищувався рівень холестерину в крові, що вказує на порушення в їх організмі ліпідного обміну. Ці зміни були більш виражені у випадку з РПЗ.

У таблиці 3.12 наведено скринінг концентрації β-ліпопротеїдів у сироватці крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози (ммоль/л). β-ліпопротеїди – основна транспортна форма холестерину. Їх утворення відбувається в печінці і тонкому кишечнику. У крові β-ліпопротеїди здійснюють перенесення ліпідів, включаючи холестерол, від однієї клітинної популяції до іншої. Показник β-ліпопротеїдів більше корелює з ризиком атеросклерозу, ніж рівень загального холестерину, так як ця фракція забезпечує приплив холестерину до судин і органам. Референтні значення 0-3,4 ммоль/л.

Таблиця 3.12 – Концентрація β-ліпопротеїдів у сироватці крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози (ммоль/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Хронічний панкреатит	Рак підшлункової залози
1	2	3	4
1	2,6	4,8	6,3
2	2,4	4,2	5,7
3	2,9	5,1	4,8
4	2,8	4,6	5,4
5	2,6	3,9	6,1
6	2,8	5,2	6,4

Продовження таблиці 3.12

1	2	3	4
7	2,9	4,4	5,8
8	2,6	5,0	6,5
9	2,5	4,7	5,9
10	2,8	5,5	5,7
11	2,9	4,6	5,5
12	2,0	4,3	6,0
13	2,6	5,1	6,2
14	2,7	4,5	5,6
15	2,1	4,9	5,8
16	2,6	5,2	6,1
17	2,5	4,5	6,4
18	2,7	4,8	5,9
19	2,9	5,0	6,0
20	2,2	4,4	6,1
$\overline{X}$	2,6	4,7	5,9
σ	±0,214	±0,398	±0,401
m	±0,05	±0,09	±0,09
t_d		20,388	32,052
p		<0,001	<0,001

Проаналізувавши дослідження на концентрацію β-ліпопротеїдів у сироватці крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози, можна зробити висновок про загальну тенденцію підвищення концентрації β-ліпопротеїдів. А саме, у сироватці крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит, підвищення на 80 %, а у групі осіб похилого віку, хворих на і рак підшлункової залози, підвищення в 2,27 рази. При значеннях контрольної групи 2,6±0,05 ммоль/л, у дослідній групі

осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит, 4,7±0,09 ммоль/л ($p<0,001$) та у групі осіб похилого віку, хворих на і рак підшлункової залози, 5,9±0,09 ммоль/л ($p<0,001$). Зміни концентрації β-ліпопротеїдів у сироватці крові осіб похилого віку, хворих на ХП і РПЗ мають високо достовірний характер.

Таким чином, в обох групах хворих осіб підвищувався рівень в-ліпопротеїдів, що як у випадку з розвитком гіперхолестеринемії свідчить про порушення в їх організмі ліпідного обміну. Ці зміни були більш виражені у випадку з РПЗ.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Виконання дипломної роботи потребувало проведення дослідження в лабораторних умовах. Під час роботи у лабораторії кожен працівник підлягає ознайомленню з загальними вимогами щодо охорони праці згідно з інструкції з охорони праці. До виконання роботи в клініко-діагностичних лабораторіях, допускається медичний персонал у віці не молодше 18 років, які мають професійну медичну/біологічну освіту, атестований на II кваліфікаційну групу з електробезпеки і не мають протипоказань за станом здоров'я. Не допускаються до роботи працівники, що не пройшли інструктаж з охорони праці і не оформлені документально в журналі реєстрації інструктажів.

Кожен новий співробітник в якості лаборанта повинен проходити вступний інструктаж з охорони праці та пожежної безпеки, первинний інструктаж з охорони праці на робочому місці (повторюють не рідше 1 разу на 6 місяців), навчання безпечним прийомам роботи, стажування, перевірку знань вимог охорони праці (повторюють не рідше 1 разу на рік) [61].

Перед початком дослідження кожного дня за 30 хвилин до початку виконання робіт провітрювали лабораторію, одягали спецодяг, перед проведенням експериментальних та дослідницьких робіт разового характеру, проводили цільовий інструктаж та обов’язково зареєстрували інструктаж у відповідному журналі [62].

Також я був ознайомлений з інструкцією з охорони праці при роботі зі скляним посудом та іншими виробами зі скла. Згідно цієї інструкції забороняється використовувати брудний посуд, або той, що має тріщини або відбиті краї. Марка скла посуду повинна суворо відповідати характеру роботи, що виконується з нею.

Перед початком роботи у лабораторії потрібно включити бактерицидну лампу. Персонал лабораторії зобов'язаний підготувати своє робоче місце до безпечної роботи, привести його в належний санітарний стан, при необхідності

піддати вологого прибирання. Спочатку потрібно візуально перевірити справність роботи електрообладнання, місцевого освітлення, газового пальника, витяжної шафи, засобів малої механізації, інших пристосувань, посуду, допоміжних матеріалів та інших предметів оснащення робочого місця, уточнити наявність і достатність реактивів [62].

Кожен повинен одягати спецодяг, працювати без якого категорично забороняється. Також, треба знати, де знаходиться аптечка з необхідними медикаментами.

Уламки розбитого посуду прибирають тільки за допомогою щіточки або совочку, але ні в якому разі руками.

При виконанні роботи мною були додержані всі правила безпеки.

Не дозволяється залишатись працювати в лабораторії одному. Обов'язкова присутність в лабораторії іншої людини необхідна для того, щоб можна було своєчасно надати першу медичну допомогу у разі виникнення нещасного випадку.

Після закінчення роботи потрібно: забруднений посуд – вимити, використані реактиви і розчини – нейтралізувати і знезаразити, оглянути приміщення, вимкнути електроживлення і тільки після цього зачинити його.

Також окремим інструктажем мене ознайомили з основними правилами пожежної безпеки у даній лабораторії.

Пожежна безпека об'єкту регламентується Законом України «Про пожежну безпеку» від 19.10.04 року, Правилами пожежної безпеки України, затвердженими 14.06.95 року наказом № 126 МВС України та даною інструкцією. Пожежна безпека повинна забезпечуватися: системою запобігання пожежі та системою пожежного захисту. Небезпечними чинниками пожежі, що впливають на людей, є: відкритий вогонь і іскри; підвищення температури повітря, предметів; токсичні продукти горіння; дим; зниження концентрації кисню; завалення й ушкодження споруд чи установок; вибух [63].

У лабораторіях заборонено використання побутових електрокип'ятильників, прасок та інших електронагрівальних пристроїв.

Електричні світильники повинні бути обладнані захисними прозорими розсіювачами світла. Настільні лампи, обчислювальні машини тощо дозволяється включати в мережу за допомогою штепсельних з'єднань промислового виробництва. Всі електроустановки повинні мати захист від струму короткого замикання та інших відхилень від нормальних режимів роботи, що можуть привести до виникнення пожежі. Переносні електросвітильники повинні бути напругою не вище 36 В, виконані з дотриманням правил електробезпеки і пожежної безпеки (ППБУ 5.1.10). Забороняється користуватися відкритим вогнем та легкозаймистими матеріалами.

У приміщенні на видному місці на відстані 1,6 м від рівня підлоги повинні бути вивішені:

− табличка з прізвищем відповідального за протипожежну безпеку;

− план евакуації людей та матеріальних цінностей на випадок пожежі;

− місцезнаходження первинних засобів пожежогасіння.

Приміщення повинні бути забезпечені первинними засобами пожежогасіння (вогнегасники, пожежний інвентар та інструменти) залежно від площі приміщення та його призначення.

У лабораторії повинен бути порошковий або вуглекислотний вогнегасник. Технічне обслуговування, робота і зберігання вогнегасників здійснюється згідно із паспортними даними заводу-виробника [64].

При виникненні пожежі в першу чергу дії повинні бути спрямовані на забезпечення безпеки і евакуацію людей. При виявленні пожежі необхідно організувати:

− негайний виклик пожежної охорони по телефону 101, зазначити точну адресу і місце пожежі, що горить, наявність у будинку людей, своє прізвище та організувати зустріч пожежної машини;

− сповістити про пожежу ланку пожежогасіння університету та штаб цивільного захисту;

− оповістити про пожежу людей, що знаходяться в будинку;

− відключити від енергопостачання прилади та обладнання;

− вжити заходи по евакуації людей і матеріальних цінностей з урахуванням дотримання техніки безпеки;

− приступати до гасіння пожежі первинними засобами пожежогасіння, а при неможливості здійснення даних дій, вийти з приміщення, щільно закрити за собою двері і діяти відповідно до розпоряджень свого керівника або командира ланки пожежогасіння;

− під час пожежі необхідно утримуватись від відкриття вікон та дверей, щоб запобігти приливу свіжого повітря, що сприятиме швидкому поширенню вогню.

Після прибуття підрозділів пожежної охорони з числа керівників гасіння пожежі зобов’язана надати старшому підрозділу пожежної охорони всі необхідні відомості про осередок пожежі. Усі положення пожежної безпеки, зазначені вище, виконуються в даній лабораторії.

Щоб запобігти виникненню нещасних випадків, враження електричним струмом та пожеж забороняється користуватися несправним електроустаткуванням. При експлуатації приладом потрібно користуватися паспортом та інструкцією заводу-виготовлювача. Після закінчення експерименту подачу струму негайно припиняти [64].

Перед виконанням роботи, яка потребує використання електричного обладнання, проводили перевірку відсутності видимих пошкоджень заземлення, ушкоджень ізоляції електропроводу та електровилки.

Необхідно припинити роботу при: появі диму або специфічного запаху, характерного для ізоляції, що горить; появі навіть слабкої дії електроструму при доторканні до приладу; появі підвищеного шуму, стуку, вібрації. Про всі виявлені несправності електрообладнання під час роботи необхідно його негайно вимкнути та повідомити лаборанта або керівника роботи.

Під час перенесення електроустаткування з одного робочого місця на інше, а також під час перерви у роботі електрообладнання повинно бути вимкнене з електромережі. Після закінчення роботи треба вимикати всі електроприлади [62].

Статистична обробка проводилась на комп’ютері. Розпочинаючи працювати на ПК, необхідно пам’ятати, що це дуже складна апаратура, яка потребує акуратного й обережного ставлення до неї, високої самодисципліни на всіх етапах її експлуатації.

Напруга живлення ПК (220 В) є небезпечною для життя людини. Тому, незважаючи на те що в конструкції комп’ютера передбачена достатня ізоляція від струмопровідних ділянок, необхідно знати та чітко виконувати ряд правил техніки безпеки [64].

У разі появи запаху горілого, самовільного вимикання апаратури, незвичних звуків треба негайно повідомити про це обслуговуючий персонал та вимкнути комп’ютер. Не можна працювати на комп’ютері при недостатньому освітленні, високому рівні шуму тощо.

Під час роботи за комп’ютером потрібно дотримуватись таких правил: документи для роботи повинні знаходитись перед монітором, бажано на спеціальній підставці, щоб уникнути маси непотрібних рухів очей, навантаження на зап’ястки рук можна зменшувати, якщо тримати їх при наборі прямо. Можна використовувати м’які підставки для зап’ястків, на яких вони будуть відпочивати в перервах між набором тексту.

Для зменшення впливу шкідливих факторів при роботі з комп’ютером рекомендується позбутися відблисків на екрані та дотримуватися відстані від очей до екрана в межах 60-80 см [64].

Одним з чисельних режимів роботи на комп’ютері є 40-45 хв роботи та 15-20 хв перерви. Тривала безперервна робота не повинна перевищувати 2 год. При постійній роботі екран повинен знаходитися в центрі поля зору, документи розташовуються ліворуч на столі або підставці в одній площині з екраном [62].

Таким чином, дотримання всіх правил техніки безпеки під час проведення дослідів у лабораторії дали мені змогу виконати кваліфікаційну роботу безпечно для мого життя та здоров’я.

ВИСНОВКИ

1. Показники загальної кількості еритроцитів і вмісту гемоглобіну в крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит, суттєво не змінювалися, а у хворих на рак підшлункової залози того самого віку знижувалися відповідно на 18 % і 24 % ($p<0,001$), що є проявом анемічних симптомів.

2. У крові хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози встановлено високо достовірне зростання загальної кількості лейкоцитів у 2,8 і 4,5 рази, а також ШОЕ – у 3,4 і 5,1 рази, що є відповідно наслідком хронічного запалення та реакції на неоплазію.

3. Загальна кількість тромбоцитів в крові підвищувалася в 1,7 рази при хронічному панкреатиті та майже у 2,9 рази – при раку підшлункової залози ($p<0,001$), що вказує на можливість прояву симптомів тромбозу вен і артерій, а отже ймовірність виникнення інфаркту та інсульту.

4. Виявлено напруження функціонального стану підшлункової залози на підставі достовірного підвищення в крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози, активності α-амілази в 4,4 і 1,5 рази, концентрації глюкози на 27 % і 45 % та рівня глікованого гемоглобіну на 11 % і 37% відповідно.

5. При хронічному панкреатиті та раку підшлункової залози спостерігалось порушення в організмі хворих пігментного та ліпідного обмінів, на що вказує зростання в крові концентрації загального білірубіну на 58 % та майже в 3 рази, загального холестерину – на 65 % та в 1,9 рази, в-ліпопротеїдів – на 80 % та в 2,27 рази ($p<0,001$).

6. Концентрація загального білка в крові осіб похилого віку, хворих на хронічний панкреатит, зменшувалася на 18 % як результат трофічної недостатності та, навпаки, збільшувалася на 46 % ($p<0,001$) у хворих на рак підшлункової залози внаслідок активного росту злоякісної пухлини.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Отримані результати досліджень сприяють ефективному проведенню діагностичних та лікувальних процедур при хронічному панкреатиті та раку підшлункової залози у людей похилого віку.

Використані в роботі методи можуть бути впроваджені в навчальний процес вищих навчальних закладів. А саме в такі дисципліни, як «Біохімія», «Фізіологія людини та тварини», «Гематологія» та «Клінічна біохімія». Студенти з цікавістю засвоять методики, представлені в проведених дослідженнях.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Степанов Ю. М., Скирда І. Ю., Петішко О. П. Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. *Гастроентерологія.* 2019. Т. 53, № 1. С. 1–6.

2. Фадєєнко Г. Д., Куріна О. Г. Чинники ризику розвитку раку підшлункової залози. *Сучасна гастроентерологія.* 2016. Т. 88, № 2. С. 89–94.

3. Babinets L., Kotsaba Y., Halabitska I. Вплив зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та інших параметрів на трофологічний статус пацієнтів із хронічним панкреатитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1. С. 14–16.

4. Забудська Л. Р., Колеснік О. О. Аналіз комп'ютерного томографічного зображення: скелетном'язовий індекс як критерій саркопенії у хворих на рак підшлункової залози. *Science Rise. Medical Science.* 2019. Т. 28, № 1. С. 31–36.

5. Лаптев В. В., Нестеренко Ю. А., Михайлусов С. В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. Москва : ООО "Бином-Пресс", 2004. 304 с.

6. Dolenšek J., Slakrupnik M., Stožer A. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets*. 2015. Vol. 7, No 1. P. 244 – 252.

7. Шпательгольцъ В. Атлас по анатомии человека / пер. с нем. Н. А. Батуева. 3-е изд. Москва, 1910. 899 с.

8. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В. Экзо- и эндокринная функции поджелудочной железы: один шаг от дуэта до дуэли. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. Т. 30, № 4. С. 18–30.

9. Нагорная Н. В., Лимаренко М. П. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы и методы ее оценки. *Здоровье ребенка*. 2012. № 8. С. 118–122.

10. Dominguez-Munoz. Ed. J. E. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. *Magdeburg: a black well publ. co*. 2005. P. 535.

11. Губергриц Н. Б. Трофологическая недостаточность при заболеваниях поджелудочной железы: клиника и діагностика. *Сучасна гастроентерологія*. 2008. Т. 39, № 1. С. 16–28.

12. Obata A., Kimura T., Obata Y. Vascular endothelial PDPK1 plays a pivotalrolein the maintenance of pancreatic beta cell mass and functionin adult male mice. *Diabetologia*. 2019. Vol. 9, No 1. P. 346–361.

13. Carlos A. Mandarim-de-Lacerda. Pancreatic islet (of Langerhans) revisited. *Histology and histopathology*. 2019. Vol. 17, No 2. P. 412–425.

14. Пальцев М. А. Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. Москва : Медицина. 2006. 384 с.

15. Бабінець Л. С., Шевченко Н. О. Дослідження трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит у віковому аспекті. *Гастроентерологія.* 2018. Т. 52, № 1. С. 14–18.

16. Сірчак С. М., Опаленик С. М., Курчак Н. Ю. Особливості біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1. С. 121–124.

17. Arkhij E., Prilipko L., Halay B. Розлади системи мікроелементів у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2019. № 1. С. 28–33.

18. Спіріна І. Д., Шевченко Ю. М,, Шорніков А. В. Соціально-демографічні фактори ризику розвитку психогенних тривожно-депресивних розладів у хворих на панкреатит. *Science Rise: Medical Science*. 2019. Т. 28, № 1. С. 48–52.

19. Бабінець Л. С., Сабат З. І. Клініко-патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту у поєднанні з вегетативною дисфункцією. *Гастроентерологія.* 2019. Т. 53. № 1. С. 21–25.

20. Седова Г. А., Федоров И. Г., Косюра С. Д. Современные представления о классификации хронического панкреатита. *Доказательная гастроэнтерология.* 2013. № 1. С. 62–67.

21. Kleeff J., Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2017. Vol. 5, No 10. P. 112–124.

22. Kemper M., Izbicki J. R. Bachmann K. Surgical treatment of chronic pancreatitis: level of development. *Chirurgia.* 2018. Vol. 113. No 3. P. 300–306.

23. Anaizi A., Hart Phil. A., Darwin L. Conwell. Diagnosing chronic pancreatitits. *Authormanuscript.* 2018. Vol. 113. No 6. P. 48–57.

24. Гонцарюк Д. О., Христич Т. М. Про особливості харчування пацієнтів із хронічним панкреатитом у ремісії. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2. С. 36–40.

25. Ахмедов В. А., Гаус О. В. Новые аспекты формирования и прогрессирования фиброза поджелудочной железы при панкреатите. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. Т. 43, № 2. С. 20–24.

26. Христич Т. Н., Гонцарюк Д. А. Патогенетические аспекты коморбидности хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких. *Гастроентерологія.* 2019. Т. 53, № 1. С. 54-61.

27. Ошмянська Н. Ю. Смерть и регенерація остаровков поджелудочной железы в связи с развитием фиброза у больных хроническим панкреатитом. *Гастроентерологія.* 2014. Т. 54, № 4. С. 88–95.

28. Ратчик В. М., Пролом Н. В., Бабій О. М. Лікувальна тактика при кістозних утвореннях підшлункової залози залежно від їх походження, активності запалення та характеру ускладнень. *Гастроентерологія.* 2016. Т. 16, № 2. С. 48–53.

29. Коваль В. Ю. Особливості РН шлункового соку при різних формах хронічного панкреатиту. *Проблеми клінічної педіатрії.* 2018. Т. 40–41, № 2–3. С. 63–67.

30. Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И. Хроническая дуоденальная непроходимость. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини.* 2016. № 2. С. 13–19.

31. Ничитайло М. Ю., Огородник П. В., Дейниченко А. Г., Шкарбан В. П. Резекційні та біліодекомпресивні транспапілярні втручання з приводу періампулярних пухлин. *Клінічна хурургія.* 2016. № 6. С. 13–16.

32. Шевченко А. І. Онкологія. Запоріжжя, 2006. 256 с.

33. Wittekind Ch., Asamura H., Sobin L. H., TNM Atlas. Wiley Blacwell. 2017. 400 p.

34. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World. J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 44, No 22. P. 9694–9705.

35. Miao-Yan W., Si Shi. M., Liang C. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Molecular Cancer.* 2019. Vol. 11, No 2. P. 328–335.

36. Христич Т. Н. Роль персистенции хронической воспалительной реакции при хроническом панкреатите в развитии рака поджелудочной железы (обзор литературы и собственные данные). *Кримський терапевтичний журнал.* 2013. Т. 19, № 2. С. 15–20.

37. Григорьева И. Н., Ефимова О. В., Суворова Т. С. Генетические аспекты рака поджелудочной железы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014. Т. 10, № 10. С. 70–76.

38. Previdi M., Carotenuto P., Zito D.. Noncoding RNAs as novel biomarkers in pancreatic cancer: what do we know? *Future oncology*. 2016. Vol. 15, No 5. P. 422–431.

39. Туманский В. А., Коваленко И. С. Раковые стволовые и мезенхимальные стволовые клетки в протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. *Патология.* 2019. Т. 16, № 1. С. 131–138.

40. Василюк С. М., Ткачук О. С. Діагностика та лікування раку підшлункової залози різної локалізації. *Украинский журнал хирургии.* 2014. Т. 24, № 1. С. 149–153.

41. Загрійчук М. С., Кондратюк В. А., Романов А. В. Досвід неоад'ювантної селективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії за схемою FOLFIRINOX, проведеної пацієнту з умовно резектабельним раком правого анатомо-хірургічного сегмента підшлункової залози. *Клінічна хірургія.* 2019. Т. 86, № 1. С. 69–72.

42. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышникова. 8-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2016. 736 с.

43. Бойко Т. І. Клінічні лабораторні дослідження. Київ : Медицина, 2015. 352 с.

44. Долгов В. В. Клиническая лабораторная диагностика. Москва : Лабдиаг, 2018. 1088 с.

45. Катеренчук І. П. Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини : навчальний посібник. Полтава : УМСА, 2015. 270 с.

46. Иванов А. А. Клиническая лабораторная диагностика / под. ред. У. А. Косяковой. Краснодар : Лань, 2017. 432 с.

47. Катеренчук І. П. Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутришньої медицини : навчальний посібник. Полтава : УМСА, 2015. 270 с.

48. Долгов В. В. Клиническая лабораторная диагностика. Москва : Лабдиаг, 2018. 1088 с.

49. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 976 с.

50. Лакин Г. Ф. Биометрия. Москва: Высшая школа, 1990. 312 с.

51. Руководство по биометрии / под ред. Р. М. Балла. Москва : Техносфера, 2007. 415 с.

52. Шевченко Т. М., Полушкін П. М. Основи загальної клінічної лабораторної діагностики. Донецьк : ДНУ, 2016. 138 с.

53. Козинец И. Г., Стуклов Н. И., Тюрина Н. Г. Учебник по гематологи. Москва : Практическая медицина, 2018. 336 с.

54. Shan-Shan Guo,Lin-Guan Tang, et al. Is Hemoglobin Level in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Still a Significant Prognostic Factor in the Era of Intensity-Modulated Radiotherapy Technology? *PLoS ONE.* 2015. Vol. 8, No 10. P. 29–35.

55. Abu-El-Haija M., Hornung L., Denson L. A. Prevalence of abnormal glucose metabolism in pediatric acute, acute recurrent and chronic pancreatitis. *PLoS ONE.* 2018. Vol. 10, No 13. P. 13–21.

56. Губський Ю.І. Біологічна хімія. Київ; Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. 508 с.

57. Глоба Є. В., Зелінська Н. Б. Глікований гемоглобін у практиці ендокринолога (огляд літератури і власні дані). *Международный эндокринологический журнал.* 2014. Т. 61, № 5. С. 62–66.

58. Calzada L., Morales A., Sosa-Lorios T. Maternal protein restriction during gestation impairs female offspring pancreas development in the rat. *Nutrition Research.* 2016. Vol. 36, No 8. P. 855–862.

59. Csonka C., Baranyai T., Tiszlavicz L. Isolated hypercholesterolemia leads to steatosis in the liver without affecting the pancreas. *Lipids in Health and Disease.* 2017. Vol. 144, No 16. P. 2–14.

60. Zakowski J., Bruns D. Biochemistry of Human Alpha Amylase Isoenzymes. *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 1985. Vol. 21, No 4. P. 623–636.

61. Кодекс законів про працю України: за станом на 22 квіт. 2008 р. Верховна Рада України. Офіц. вид. Київ : Парлам. вид-во, 2008. 75 с.

62. Геврик Є. А. Охорона праці : навч. посіб. Київ, 2003. 280 с.

63. Петренко В. В. Заходи пожежної безпеки в Україні. МВС України. Управління державної пожежної охорони МВС України. Київ, 1995. 195 с.

64. Одарченко М. С., Одарченко А. М., Степанов В. І., Черненко Я. М. Основи охорони праці: підручник. Харків : Стиль-Издат, 2017. 334 с.