

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

**Л.Б. Прилипко**

**ГОМЕОСТАТИЧНИЙ ДИСБАЛАНС  
ПРИ АСОЦІЙОВАНОМУ ХРОНІЧНОМУ  
ПАНКРЕАТИТІ**

Монографія

Ужгород – 2022

УДК 616.37-002

П 76

**Прилипко Л.Б. Гомеостатичний дисбаланс при асоційованому хронічному панкреатиті:** монографія. Ужгород: Видавництво УжНУ «Говерла», 2022. 184 с. ISBN 978-617-7825-65-3

Монографія спрямована на поглиблення, вдосконалення теоретичних відомостей та напрацювання практичних алгоритмів для діагностики та лікування пацієнтів із асоціацією хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби.

Отримані результати акцентують увагу на етіопатогенетичних, клінічних особливостях досліджуваної коморбідної патології, встановлюють ключові ознаки екзокринної функції підшлункової залози, розладів мінерального обміну, ліпідного метаболізму, активності антиоксидантної системи та запальної відповіді. Крім того, запропонована оптимізована схема терапії хворих, яка може широко використовуватись у щоденній клінічній практиці лікарів.

Рецензенти:

**Федів Олександр Іванович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України.

**Сірчак Єлизавета Степанівна** – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» МОН України.

*Рекоменовано до друку Вченою радою  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
(протокол № 12 від 21 грудня 2021р.)*

*Рекоменовано до друку Редакційно-видавничою радою  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
(протокол № 7 від 17 грудня 2021р.)*

ISBN 978-617-7825-65-3

© Л.Б.Прилипко, 2022

© ДВНЗ «УжНУ», 2022

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	5
ПЕРЕДМОВА .....	7
РОЗДІЛ 1. ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	11
1.1. Сучасні уявлення про етіопатогенетичні особливості розвитку асоційованого хронічного панкреатиту .....	11
1.2. Особливості клінічного перебігу коморбідної патології: хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби .....	17
1.3. Дисліпідемія у пацієнтів із поєднанням хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби .....	22
1.4. Зміни мінерального обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з гіпертонічною хворобою .....	27
1.5. Запальна відповідь при загостренні хронічного панкреатиту у поєднанні з гіпертонічною хворобою .....	34
1.6. Дисбаланс системи антиоксидантів та прооксидантів у пацієнтів із хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою .....	38
1.7. Сучасні методи діагностики екзокринної недостатності підшлункової залози .....	41
1.8. Терапевтичні методи корекції обмінних порушень у коморбідних пацієнтів із хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою .....	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	49
2.1. Загальна характеристика об'єкту дослідження, принцип формування груп спостереження .....	49
2.2. Клініко-лабораторні методи дослідження .....	52
2.3. Інструментальні методи дослідження .....	62
2.4. Статистичний аналіз отриманих результатів .....	64
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ .....	66
3.1. Клінічний перебіг хронічного панкреатиту, поєданого з гіпертонічною хворобою .....	66

3.2. Інтерпретація результатів лабораторних методів дослідження .....	76
3.3. Лабораторна характеристика системи “протеаз-антипротеаз” у біологічних субстратах у пацієнтів при поєднаній патології.....	80
3.4. Особливості ліпідного метаболізму .....	85
3.5. Розлади мінерального обміну .....	87
3.6. Маркери запальної реакції у досліджуваного контингенту пацієнтів.....	92
3.7. Антиоксидантна активність крові у досліджуваних групах пацієнтів.....	95
3.8. Результати інструментальних методів дослідження .....	99
<b>РОЗДІЛ 4. ДИНАМІЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СХЕМИ ЛІКУВАННЯ .....</b>	<b>109</b>
4.1. Динаміка клінічних проявів в залежності від схеми терапії .....	109
4.2. Зміна лабораторних показників під впливом проведеного лікування.....	114
4.3. Динаміка активності панкреатичних ензимів в залежності від застосованої схеми терапії.....	118
4.4. Корекція ліпідного дисбалансу.....	120
4.5. Вплив лікування на мінеральний обмін.....	124
4.6. Динаміка показників запальної відповіді .....	127
4.7. Оцінка впливу терапевтичних схем на активність антиоксидантного захисту.....	133
4.8. Вплив терапії на сонографічні характеристики підшлункової залози .....	140
4.9. Кореляційний аналіз динаміки показників запальної відповіді та антиоксидантів залежно від схеми терапії.....	142
4.10. Порівняльний аналіз показників регресії у досліджуваних групах пацієнтів.....	153
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>168</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>172</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія;  
АлАТ – аланінамінотрансфераза;  
АО – антиоксидант;  
АОЗ – антиоксидантний захист;  
АОС – антиоксидантна система;  
Апо А1 – аполіпопротеїн А1;  
Апо В – аполіпопротеїн В;  
АсАТ – аспартатамінотрансфераза;  
АТ – артеріальний тиск;  
БТ – базова терапія;  
ГПО – глутатіонпероксидаза;  
ГХ – гіпертонічна хвороба;  
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;  
ЕКГ – електрокардіографія;  
ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія;  
ЕФГДС – ендоскопічна езофагофіброгастроуденоскопія;  
Ехо-КС – ехокардіоскопія;  
ЗАК – загальний аналіз крові;  
ЗНПЗ – зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози;  
ЗФТ – замісна ферментна терапія;  
ЗХС – загальний холестерол;  
ІА – індекс атерогенності;  
ІМТ – індекс маси тіла;  
ІХС – ішемічна хвороба серця;  
ЛДС – ліпідний дистрес-синдром  
ЛШ – лівий шлуночок;  
ОС – оксидантний стрес;  
ОТ – оптимізована терапія;  
ПАТ – пульсовий артеріальний тиск;  
ПЗ – підшлункова залоза;  
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів;

САТ – систолічний артеріальний тиск;  
СРБ – С-реактивний білок;  
ССЗ – серцево-судинні захворювання;  
ССР – серцево-судинний ризик;  
ТГ – тригліцерол;  
УЗД – ультразвукове дослідження;  
ФЕ-1 – еластаза-1 у калі;  
ФК – фолієва кислота;  
ХП – хронічний панкреатит;  
ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності;  
ХС ЛПДНЩ – холестерол ліпопротеїнів дуже низької щільності;  
ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності;  
ЦД – цукровий діабет;  
ЧСС – частота серцевих скорочень;  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт;  
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів;  
 $\alpha 1$  - АТ –  $\alpha 1$  - антитрипсин;  
Са – кальцій;  
Сl – хлор;  
ІL-4 – інтерлейкін 4;  
ІL-6 – інтерлейкін 6;  
К – калій;  
Na – натрій;  
Se – селен;  
Zn – цинк.

## ПЕРЕДМОВА

Впродовж останніх років спостерігається загальносвітова тенденція до збільшення показників захворюваності на хронічний панкреатит (ХП). Епідеміологічні дані вказують на те, що у європейських країнах захворюваність на ХП коливається в межах 4-8 %, а поширеність становить 25 випадків на 100 000 населення. Щодо показників захворюваності на ХП на теренах нашої держави, то їх рівень у 3-4 рази перевищує середньоєвропейські (Степанов Ю.М., 2018; Філіппов Ю.О., 2016). Відповідно до статистичного аналізу Інституту гастроентерології НАМН України, на сьогодні близько 1 млн населення нашої країни хворіє на ХП.

У 15-20 % випадків хворі на ХП помирають від ускладнень, які виникають під час загострень панкреатиту, інші – внаслідок вторинних порушень травлення та інфекційних ускладнень, що робить ХП соціально і медично значимою проблемою в сучасній гастроентерології. Серед найважливіших клінічних, соціальних, економічних особливостей ХП науковці визначають прогресуючий характер перебігу захворювання з поступовим наростанням зовнішньосекреторної недостатності, персистенцію больового і диспепсичного синдромів, необхідність дотримання дієти, тривалого прийому ферментних препаратів, низьку ефективність лікування, що призводить до зниження якості життя, соціального статусу хворих працездатного віку.

У сучасних дослідженнях ХП розглядається не лише як поєднання місцевих уражень внаслідок впливу патобіохімічних запальних механізмів, а як системне гастроентерологічне захворювання, у розвитку якого залучені спадково-конституційні, психосоціальні, імунологічні і психосоматичні механізми. Ситуація погіршується частим поєднанням ХП не тільки із захворюваннями органів травлення, але і з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), серед яких лідируючі позиції посідає гіпертонічна хвороба (ГХ). Коморбідність ГХ і ХП є патогенетично обумовленою, зокрема, внаслідок генералізованого системного ураження судинного русла,

що є підґрунтям для формування ішемічних змін, активації місцевого запального компоненту захворювань та запуску системної запальної відповіді, метаболічних розладів.

Згідно із сучасними уявленнями, ГХ – це загальносвітова медико-соціальна проблема сучасності. Встановлено, що підвищений рівень артеріального тиску (АТ) реєструють у 30 % дорослого населення в усьому світі. Якщо в 2000 р. було зареєстровано 972 млн. хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), а в наш час цей показник перевищує 1 млрд., то у 2025 р. очікується його збільшення до 1,5 млрд. хворих. В Україні спостерігаються подібні тенденції: третина населення нашої країни страждає на АГ.

Численні дослідження підтверджують наявність виражених поліорганних змін, які виникають внаслідок ішемії в умовах гіпертензії будь-якого генезу, проте лише невелика кількість дослідників демонструє дисфункцію підшлункової залози (ПЗ) у пацієнтів із ГХ, оскільки достовірного механізму пошкодження ПЗ ще не встановлено. На формування та прогресування ХП і ГХ вагомий вплив чинять тютюнопаління, порушення режиму харчування, зміна якісної (харчові добавки, ксенобіотики) та кількісної структури харчування, гіпер- та дисліпідемії, ожиріння, гіперпаратиреоз, харчова сенсibiliзація, тривале вживання певних медикаментозних засобів.

Однією із причин розвитку як ХП, так і ГХ прийнято вважати дисліпідемічні розлади, що характеризуються гіпертригліцеролемією, зниженням рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та зростанням холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Ці ознаки порушеного метаболізму ліпідів зазвичай називають “ліпідною тріадою”, яка визнана ключовим, пусковим моментом розвитку “ліпідного дистрес-синдрому” (ЛДС). В свою чергу, ЛДС – це патологічна реакція системного характеру, що базується на патобіохімічних, патофізіологічних та патоморфологічних змінах, результатом яких є поява нових або ж прогресування наявних захворювань. До останніх можна віднести як ХП, так і ГХ. Щодо ХП, який виникає на основі дисліпідемічних змін, то в його генезі основне значення відіграє обструкція судин ПЗ жировими включеннями з



подальшою жировою інфільтрацією ациноцитів. Це зумовлює внутрішньопротокову гіпертензію, що утруднює виділення панкреатичного соку. Наслідком останнього процесу є надходження ферментів у інтерстиційну тканину із руйнуванням мембран ациноцитів, та утворення під дією ліпази значної кількості вільних жирних кислот, які посилюють цитотоксичні ефекти.

Для розвитку ГХ порушення ліпідного гомеостазу теж відіграють надзвичайно важливе значення, що неодноразово підтверджено науковцями медичної спільноти. Так, встановлено, що гіперхолестеролемія та збільшення рівнів проатерогенних ліпідних фракцій супроводжується збільшенням загального периферичного опору судин з утриманням значень АТ на високому рівні. Також ці ліпопротеїни з великою молекулярною масою сприяють формуванню та персистенції ендотеліальної дисфункції. Крім того, І. М. Скрипником та співавт. (2017) доведено послаблення антиоксидантних властивостей ендотелію, яке виникає за рахунок субінтимального накопичення вільних жирних кислот. Наслідком цих змін є модифікація ХС ЛПНЩ, які належать до пускових факторів запального процесу.

Наступною патогенетичною ланкою поєданого перебігу ХП і ГХ можна вважати зміни показників імунної системи, перш за все її цитокінової ланки. Багато наукових досліджень спрямовані на вивчення імунозапального статусу пацієнтів з ХП. Доведено, що ряд медіаторів запалення (цитокінів) приймають участь у розвитку запальних змін у ПЗ. Цитокіни, які з'являються у вогнищі запалення, змінюють діяльність практично всіх клітин, які залучені до розвитку запального процесу, а саме: макрофагів, фібробластів, гранулоцитів, ендотеліальних та епітеліальних клітин, Т- і В-лімфоцитів. Проявом цього є зміна морфології тканини ПЗ у вигляді запальної клітинної інфільтрації та фіброзу. Збільшення числа макрофагів та нейтрофілів безпосередньо обумовлене персистенцією запалення у ПЗ, пошкодженням ацинарних клітин. Фіброзні ж зміни виникають внаслідок накопичення колагену I, III і IV типів та інших протеїнів екстрацелюлярного матриксу (тубуліну, фібронектину, ламініну), синтез яких спричинений активацією панкреатичних зірчастих клітин

під впливом прозапальних цитокінів, таких як: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6, трансформуючого фактору росту  $\beta_1$ , макрофагального запального протеїну 1, фактора росту фібробластів. Щодо ГХ, то уже на початкових етапах розвитку цієї патології спостерігається зростання рівня прозапальних цитокінів та зниження концентрації антизапальних цитокінів, що підтверджує дисімумні розлади та спричиняє оксидантний стрес (ОС). А прогресування ГХ супроводжується персистенцією хронічного запалення і зумовлює ураження органів-мішеней, що ускладнює перебіг цієї патології та сприяє появі ускладнень.

Ще одним фактором, який спричиняє поліорганні розлади, визнано дисбаланс системи “прооксиданти-антиоксиданти”. Активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в умовах запалення, ішемії, токсичної дії алкоголю або деяких лікарських засобів, дефіциту природних антиоксидантів (АО) викликає збільшення утворення окислених продуктів холестеролу, модифікованих молекул ХС ЛПНЩ, підвищення рівня неестерифікованих жирних кислот, що призводить до накопичення цих речовин в судинній стінці, компенсаторного посилення утворення пероксисом в ендотеліальних клітинах, активації окислення жирних кислот в пероксисомах, інгібування ферментативної ланки антиоксидантного захисту (АОЗ), що сприяє наростанню синдрому ендотоксемії, збільшенню гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах. Порушення балансу між активністю дії прооксидантних чинників і ефективністю антиоксидантної системи організму (АОС), зумовленого ОС, вважається універсальним механізмом розвитку як ХП, так і ГХ.

Тож актуальність обраної теми є вочевидь високою. Адже в клінічній практиці при обстеженні та лікуванні цієї когорти пацієнтів необхідно враховувати особливості етіології і патогенезу ХП, що поєднується з ГХ. Водночас ведення хворих із супутніми захворюваннями все ще залишається методологічно складним завданням. Різноманіття причин формування ХП, поєднаного з ГХ, мотивує дослідників до поглибленого вивчення причин і особливостей розвитку цієї коморбідної патології.

# РОЗДІЛ 1

## ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ (огляд літератури)

### 1.1. Сучасні уявлення про етіопатогенетичні особливості розвитку асоційованого хронічного панкреатиту

Підшлунковій залозі належить унікальна роль у забезпеченні життєдіяльності організму людини – вона виконує як екзокринну, так і ендокринну функції. Захворювання ПЗ можуть призводити як до порушень травлення (зміна шлунково-кишкової секреції, абсорбції, моторики), так і до метаболічних змін в організмі.

Упродовж останніх років спостерігається загальносвітова тенденція до збільшення чисельності пацієнтів із ХП, який в основному пов'язаний з високою смертністю і захворюваністю, в основному за рахунок розвитку екстрапанкреатичних хвороб.

У структурі захворювань органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) ХП становить від 5,1 до 9 % на 100 000 населення, а в загальній клінічній практиці – від 0,2 до 0,6 %. За даними J. E. Domínguez-Muñoz та співавт. (2014), загальна поширеність ХП в Іспанії складає 49,3 випадків на 100 000 населення, а захворюваність становить 5,5 % на 100 000 населення. Найбільш поширеними етіологічними чинниками є тютюнопаління і алкоголізм, які відмічалися в трьох із кожних чотирьох випадків ХП. Епідеміологічне дослідження у Франції, проведене P. Lévy та співавт. (2014), продемонструвало щорічну захворюваність на ХП 7,8 % на 100 000 населення, а щорічну поширеність – 120-143 на 100 000 населення. Автори вважають сучасне розуміння епідеміології ХП гіршим у порівнянні з іншими захворюваннями: і поширеність, і захворюваність на ХП зараз недооцінюються.

У 15-20 % випадків хворі на ХП помирають від ускладнень, що виникають під час загострень панкреатиту, інші – внаслідок вторинних порушень травлення та інфекційних ускладнень, що

робить ХП соціально і медично значимою проблемою в сучасній гастроентерології.

Отже, актуальність проблеми ХП зумовлена поширеністю захворювання, що має тенденцію до постійного збільшення впродовж останніх десятиліть. Ця ситуація обумовлена передусім змінами значущості основних етіологічних чинників ХП, таких як погрішності в харчуванні, зловживання алкоголем, впливи стресових чинників, захворювання жовчного міхура, дванадцятипалої кишки. Так, J. N. Лі та співавт. (2011) стверджують, що частота ХП, асоційованого із захворюваннями жовчовивідних шляхів, зменшилася з 36,8% у кінці минулого століття до 28,1% – у наш час, натомість частота ХП, зумовлена зловживанням алкоголю, – збільшилася із 26,5 до 36,8%.

У МКХ-10 виділено два варіанти ХП: хронічний панкреатит алкогольної етіології (шифр K86.0) та інші хронічні панкреатити (інфекційний, рецидивуючий, невстановленої етіології, шифр K86.1). У деяких випадках для раціонального планування діагностичних та лікувальних заходів виділяють первинний, вторинний і посттравматичний панкреатит. Вторинний панкреатит виникає внаслідок патології пов'язаних з ПЗ органів (органів травлення) або системних метаболічних захворювань. Безпосередньою причиною розвитку посттравматичного панкреатиту є травматизація тканини ПЗ, інвазивні діагностичні процедури і хірургічні втручання на органах гастродуоденохолангіопанкреатичного комплексу.

У сучасних дослідженнях ХП розглядається не лише як поєднання локальних уражень внаслідок впливу патохімічних запальних механізмів, а як системне гастроентерологічне захворювання, у розвитку якого залучені спадково-конституційні, імунологічні, психосоціальні та психосоматичні механізми. При цьому досить часто зустрічається когорта хворих, у яких простежується чіткий взаємозв'язок між генезом, деб'ютом захворювання, фазою хвороби і особливостями преморбиду. Ситуація посилюється частим поєднанням ХП не тільки із захворюваннями органів травлення, але і ССЗ, серед яких незмінним лідером вважається ГХ, оскільки поєднання ГХ і ХП є патогенетично обумовленим, зокрема, внаслідок генералізованого

системного ураження судинного русла, що є підґрунтям для формування ішемічних змін, активації місцевого запального компоненту захворювань та запуску системної запальної відповіді, метаболічних розладів.

Відповідно до сучасних уявлень АГ – це загальносвітова медико-соціальна проблемою сучасності. Встановлено, що підвищений рівень АТ реєструють у 30% дорослого населення світу. Якщо в 2000 р. було зареєстровано 972 млн. хворих на АГ, у наш час – понад 1 млрд., то у 2025 р. очікується збільшення цього показника до 1,5 млрд. хворих. В Україні також спостерігаються подібні тенденції, оскільки третина дорослого населення страждає на АГ.

АГ як найпоширеніше захворювання системи кровообігу формує основу для розвитку численних ускладнень з боку різних органів і систем організму, зумовлюючи високу захворюваність, інвалідизацію та смертність населення. Серед сучасних ознак патоморфозу АГ називають підвищену частоту поєднань АГ з іншими захворюваннями. Сьогодні глобальний соматичний ризик при соматичних захворюваннях пропонується будувати на базі загального кардіоваскулярного ризику при АГ.

Як підкреслюють Р. Nowińska та І. Kasacka (2017), численні дослідження продемонстрували виражені зміни в різних органах, що є наслідком ішемії за наявності гіпертензії будь-якої етіології, водночас, лише деякі з них ілюструють порушення функції ПЗ у хворих на ГХ, при цьому точний механізм цього пошкодження ще не повністю зрозумілий.

При морфологічній характеристиці артеріального русла у 76 пацієнтів під час операцій при ХП, Фаустов Л. А. та співавт. встановлено, що найчастішим типом змін інтраорганних артерій є гіпертрофія їх стінок у поєднанні з гіпереластозом і еластичним фіброзом, що оцінюється як хронічна локальна АГ. При загостренні ХП в артеріях пошкодженого органу формується додатковий морфологічний симптомокомплекс, викликаний вегетативною судинною кризою. Комплекс включає помітні дистонічні та альтеративні зміни малих артерій, що призводять до стазу та

тромбогенезу в мікросудинах. Вказаний феномен інвагінації артерій спостерігався у 18 хворих. Це призводить до повного блоку кровообігу, гострої ішемії з подальшим некрозом тканин, найбільш характерним при загостренні ХП. S. Onizuka та співавт. (1994) на підставі результатів експериментального дослідження стверджують, що ішемія ПЗ, викликана атеросклерозом внаслідок дисбалансу вегетативної нервової системи у спонтанно гіпертонізованих щурів (модель SHRsp), є важливим фактором патогенезу спонтанного панкреатиту.

M. Satoh та співавт. (2014) провели експериментальне дослідження, що включало оцінку морфологічних змін, викликаних гіпертензією (модель SHRsp), у панкреатичних острівцях щурів. Результати дослідження продемонстрували, що розмір острівців був значно більшим у SHRsp, ніж у щурів контрольної групи. Крім того, параметр судинного ураження, пов'язаного з АГ (співвідношення стінка-просвіт), був також значно вищим у щурів SHRsp. За висновками авторів, АГ провокує збільшення розміру острівців ПЗ і гіперактивність  $\beta$ -клітин. Як підкреслюють M. L. Ramsey та співавт. (2017), відмінною рисою ХП є те, що морфологічні зміни ПЗ зберігаються після припинення дії етіологічного чинника.

J. Jurr та співавт. (2010) серед найважливіших клінічних, соціальних, економічних особливостей ХП визначають прогресуючий характер перебігу захворювання з поступовим наростанням зовнішньосекреторної недостатності, персистенцію больового і диспепсичного синдромів, необхідність дотримання дієти, тривалого прийому ферментних препаратів, низьку ефективність лікування, що призводить до зниження якості життя, соціального статусу хворих найбільш працездатного віку. Як стверджують A. Masamune та співавт. (2013), зазвичай захворювання розвивається у віці 35-50 років, причому кількість жінок, що хворіють на ХП, впродовж останніх років збільшилася на 30 %. Також відомо, що до 40 років АГ частіше спостерігається у чоловіків, а після 45-50 років – у жінок. При цьому встановлена більша енергетична цінність харчового раціону чоловіків у порівнянні з жінками (відповідно,  $2964,0 \pm 107,7$  і  $2578,0 \pm 123,8$  ккал), а також вміст у раціоні білка ( $103,9 \pm 3,96$  і

86,0±3,32 г), жиру (137,5±5,01 і 122,4±4,39 г), в т. ч. насиченого (46,3±1,86 і 38,9±1,50 г), холестерину (383,5±24,4 і 270,6±14,2 мг), вуглеводів (316,1±16,4 і 252,9±22,6 г), в т. ч. крохмалю (149,6±7,64 і 105,2±6,52 г), натрію (4,51±0,15 і 3,71±0,16 г). Тобто, у чоловіків значно частіше діагностується ризик розвитку АГ, що асоціюється із порушенням харчування і харчового статусу (індекс маси тіла, зміна маркерів ліпідного, вуглеводного, білкового обміну).

До етіологічних чинників ХП належать різні види патології органів, що анатомічно й фізіологічно пов'язані з ПЗ. За даними літератури, в 35-56% випадків патологія жовчовивідних шляхів визнана фактором, що призводить до розвитку і загострення ХП. У хворих на жовчнокам'яну хворобу панкреатит розвивається значно швидше, що підтверджує роль жовчнокам'яної хвороби у розвитку ХП, тому пацієнти, які страждають на жовчнокам'яну хворобу, є групою ризику виникнення ХП.

Розвитку панкреатиту і АГ сприяють паління, ожиріння, порушення режиму, якісної (ксенобіотики, харчові добавки) і кількісної структури харчування, харчова сенсibiliзація, гіперліпідемії, гіперпаратиреоз, тривалий прийом деяких лікарських засобів. В епідеміологічних дослідженнях доведено, що ризик розвитку поєднання ХП та АГ підвищений в осіб, що палять, у порівнянні з тими, які не палять, причому ступінь ризику наростає зі збільшенням кількості викурених цигарок. Тютюнопаління є незалежним фактором ризику ХП і ГХ і має синергічні патогенні ефекти із зловживанням алкоголю. Нікотин включається до патогенетичних механізмів, що призводять до виснаження запасів вітамінів С і А, а також знижує сироватковий рівень інших АО, що обумовлює пошкодження тканин вільними радикалами.

Доведеною причиною розвитку ХП і АГ визнаний алкоголь. Це переважно чоловіки віком від 25 до 50 років. Показано, що алкоголь є домінуючим етіологічним чинником ХП, якщо хворий вживає, як мінімум, 60 г алкоголю на день. Вважається, що вживання алкоголю більше 80 г на день впродовж 6-12 років призводить до 28-кратного збільшення ризику розвитку панкреатиту. Алкоголь надає прямий

токсичний вплив на ПЗ, але для ініціації запального процесу необхідні додаткові тригери або ко-фактори. У дослідженні G. A. Coté та співавт. (2011) показано, що у пацієнтів, які не мали алкогольного анамнезу, але вказували на тривале тютюнопаління, збільшується ризик розвитку ХП.

Встановлено, що до патогенезу панкреатиту і вторинної панкреатичної недостатності залучені різні захворювання тонкої і товстої кишки. Особлива увага приділяється панкреатичній недостатності при целиації, запальних захворюваннях кишечника.

У патогенезі ХП більшість фахівців підтримує гіпотезу некрозу-фіброзу. Етіологічний чинник (наприклад, алкогольний) викликає некротичне запалення ПЗ і призводить до активації панкреатичних зірчастих клітин, що викликає фіброз паренхіми ПЗ і, отже, її зовнішньосекреторну недостатність. ХП характеризується фазово-прогресуючими сегментарними дифузно-дегенеративними або деструктивними змінами паренхіми ПЗ; атрофією залозистих елементів (панкреатоцитів) і заміщенням їх сполучною тканиною (фіброзом); змінами в протоковій системі ПЗ з утворенням кіст і конкрементів із порушенням пасажу секрету; різним ступенем порушень екзокринної і ендокринної функцій ПЗ.

Таким чином, ХП – це повільно прогресуюче запальне захворювання ПЗ, що характеризується фокальними некрозами у поєднанні з фіброзом, прогресуючим зниженням екзо- і ендокринної функції ПЗ (навіть після припинення дії етіологічного чинника). ХП зазвичай протікає з епізодами загострень і ремісій. Значний ріст захворюваності на ХП, часті рецидиви, тимчасова непрацездатність та інвалідизація хворих визначають медико-соціальну значущість захворювання. Особливості етіології і патогенезу ХП, що поєднується з ГХ, слід враховувати в клінічній практиці при обстеженні та лікуванні даної когорти пацієнтів. Водночас, ведення хворих із коморбідністю все ще залишається методологічно складним завданням. Різноманіття причин формування ХП, поєданого з АГ, мотивує дослідників до поглибленого вивчення причин і особливостей розвитку цієї поєднаної патології.



## **1.2. Особливості клінічного перебігу коморбідної патології: хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби**

Згідно з Marseilles-Rome класифікацією (1989), прийнятою в європейських країнах, виділяються такі клінічні форми ХП: обструктивний, кальцифікуючий, запальний (паренхіматозний). Хронічний обструктивний панкреатит розвивається в результаті обструкції головної протоки ПЗ. Ураження ПЗ рівномірне і не супроводжується утворенням каменів у протоках ПЗ. У клінічній картині при цій формі ХП провідним є постійний больовий синдром. При кальцифікуючому ХП в протоках виявляють білковий преципітат або кальцифікати, камені, кісти і псевдокісти, стеноз і атрезію, а також атрофію ацинарної тканини. Для цієї форми ХП властивий рецидивуючий перебіг із епізодами загострення, що на ранніх етапах нагадують гострий панкреатит (хронічний рецидивуючий панкреатит). Як правило, такий ХП має алкогольну етіологію. Хронічний паренхіматозний панкреатит характеризується розвитком вогнищ запалення в паренхімі з переважанням в інфільтратах мононуклеарних клітин і ділянок фіброзу, які заміщують паренхіму ПЗ. При цій формі ХП відсутні ураження проток і кальцифікати у ПЗ. У клінічній картині провідними є повільно прогресуючі ознаки екзокринної і ендокринної недостатності та відсутність больового синдрому (ХП, безбольова форма).

Незважаючи на досягнуті успіхи у дослідженнях патогенезу, особливостей клініки і лікування ХП, низка питань даної проблеми залишається остаточно не вирішеними. Серед них – особливості екзокринної функції ПЗ у хворих на ХП.

ХП протікає фазово, з періодами загострень, які супроводжуються патологічними змінами тканини ПЗ, і періодами ремісій (відносного благополуччя). Загострення, що повторюються, призводять до загибелі органу, зменшується об'єм функціонуючої паренхіми, відбувається заміщення загиблих ділянок ПЗ фіброзною тканиною. При прогресуванні запально-дегенеративних змін, фіброзу паренхіми ПЗ, облітерації протокової системи, клінічно з'являються

симптоми екзокринної недостатності ПЗ. За умови тривалого перебігу ХП, поряд із панкреатичною зовнішньосекреторною недостатністю, порушується й функція острівкового апарату ПЗ.

У 2007 р. А. Schneider та співавт. позначили розроблену ними багатофакторну класифікаційну систему ХП аббревіатурою M-ANNHEIM (А – вживання алкоголю, N – дія нікотину, N – харчові чинники, H – спадковість, E – чинники, що впливають на діаметр панкреатичних проток і відтік секрету ПЗ (еферентні чинники), I – імунологічні чинники, M – рідкісні і метаболічні чинники). Відповідно до класифікації M-ANNHEIM, перебіг ХП розділяють на дві фази: безсимптомну (латентну або субклінічну) і з наявністю клінічних проявів, яка ділиться на чотири стадії: I – без ознак екзокринної недостатності ПЗ; II – з ізольованою екзокринною (чи поєднаною екзо- і ендокринною) недостатністю, що протікає з або без больового синдрому; III і IV стадії – з розвитком зворотних (III) та незворотних (IV) ускладнень на фоні екзо- і ендокринної недостатності ПЗ, але без больового синдрому. В кожній стадії виділяють підстадії, включаються випадки з розвитком тяжких ускладнень. M. Buchler та співавт. (2009) запропонували стадійну (A, B, C) систему класифікації ХП, що охоплює як клінічні прояви захворювання, так і результати візуалізуючих методів. Стадія А – початкові прояви захворювання, коли ще відсутні ускладнення і немає клінічних проявів порушення екскреторної та інкреторної функцій (немає стеатореї, ЦД). При цьому вже можуть проявлятися субклінічні ознаки захворювання (наприклад, порушення толерантності до глюкози або зниження екзокринної функції без стеатореї). Стадія В (проміжна) визначається у пацієнтів з виявленими ускладненнями захворювання, але без ознак стеатореї або діабету. Стадія С є кінцевою стадією ХП, коли наявність фіброзу призводить до клінічних проявів екзокринної і ендокринної недостатності, при цьому ускладнення можуть не діагностуватися. Дана стадія підрозділяється на субтипи С1 (пацієнти з ендокринними розладами), С2 (наявність екзокринних порушень), С3 (наявність екзо- або ендокринного порушення і/або ускладнень).

Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (ЗНПЗ) є найнебезпечнішим ускладненням ХП. Екскреторна недостатність ПЗ поділяється на первинну і вторинну. При первинній панкреатичній недостатності порушення внутрішньопорожнинного травлення обумовлене зниженням продукції ферментів самої ПЗ. Вторинну панкреатичну недостатність іноді умовно поділяють на гепатогенну, гастрогенну, ентерогенну і судинну. Провідними проявами підшлункової екскреторної недостатності є больовий абдомінальний синдром, порушення процесів кишкового травлення і всмоктування, трофологічна недостатність, порушення моторики ШКТ. За літературними даними відомо, що абдомінальний біль, який виникає у пацієнтів з ХП, ймовірно, пов'язаний із кількома причинами: внутрішньопротоковою гіпертензією, периневральним запаленням, набряком та фіброзом тканини залози, запуском оксидантного стресу та активацією запального процесу на рівні ПЗ. Больовий абдомінальний синдром різного ступеню вираженості зустрічається в усіх хворих з розгорнутою клінічною картиною ХП. Зникнення болю при тривалому перебігу ХП свідчить про формування вираженої зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Ф. М. Drewes та співавт. (2017) підкреслюють, що для больового синдрому при ХП характерна варіабельність болю за частотою, інтенсивністю та тривалістю в різні періоди ХП, в т. ч. залежно від функціонального стану ПЗ, наявності чи відсутності ускладнень, а також іррадіація болю у найближчі органи. Л. В. Винокуровою та співавт. (2008) обстежено 50 хворих на ХП, з них 20 – з алкогольним (вік 30-55 років), 30 – з інволюційним (вік 60-74 роки) панкреатитом. При інволюційному панкреатиті больовий синдром був менш виражений, ніж при алкогольному, і не був пов'язаний з характером харчування. Для інволюційного ХП характерні ознаки атрофії з вираженим фіброзом і жировим переродженням ПЗ, кальциноз і звуження магістральних судин. Алкогольний панкреатит супроводжувався кальцинозом, збільшенням ПЗ, біліарною і панкреатичною гіпертензією, а також утворенням постнекротичних кіст. Екзокринна функція залози в обох групах була значно порушена. При ішемічному панкреатиті зазвичай

спостерігався цукровий діабет (ЦД) 2 типу. До ознак зовнішньосекреторної недостатності також відноситься прогресуюче зниження маси тіла і послаблення стільця із стеатореєю.

Екзокринна недостатність ПЗ у хворих на ХП характеризується порушенням процесів кишкового травлення і всмоктування із розвитком надмірного бактеріального росту в тонкій кишці. У результаті цього у хворих виникають поліфекалія, діарея, стеаторея, метеоризм, втрата апетиту, явища харчової алергії. Посилення розладів всмоктування в кишківнику веде до появи синдрому трофологічної недостатності, а у важких випадках – до дегідратації, дефіциту вітамінів (передусім жиророзчинних) і мікроелементів, анемії та інших порушень. Серед інших клінічних ознак ЗНПЗ у більшості пацієнтів зустрічаються здуття живота, флатуленція та діарея, інтенсивність яких може корелювати з важкістю недостатності, але, зазвичай, їх поява передуює виникненню вираженої стеатореї.

Т. І. В'юн (2015) обстежено 45 хворих на ХП (26 випадків на тлі АГ). Частіше ХП передувало формуванню ГХ (73,7 %), у 18,4 % пацієнтів передувала ГХ; 7,9 % хворих не змогли вказати первинність патології. Групу порівняння склали 19 осіб з ізольованим ХП. Встановлено, що в загальній структурі хворих на ХП 57,8 % – це хворі з поєднанням ХП і АГ. Клінічний перебіг ХП у хворих на АГ, у порівнянні з хворими на ізольовану форму ХП, характеризувався більшою вираженістю больового абдомінального синдрому з тенденцією до триваліших загострень (3-4 тижні і 10-12 днів, відповідно). Відмічена нижча ефективність терапії больового синдрому: клінічний ефект досягався через 9-10 днів і 6-7 днів, відповідно. У хворих на ХП без АГ причинами загострення, як правило, були погрішності в дієті і/або прийом алкоголю (78,9 %). У пацієнтів з ХП і АГ відсоток вказаних чинників був меншим – 26,7 %, більш істотну роль у структурі причин загострення мали психоемоційні перевантаження і фізичне перенапруження (73,3 %). Прояви диспепсичного синдрому також були більш вираженими і різноманітними при приєднанні АГ, деякі з них (нудота вранці, нестійкий стілець) зберігалися протягом тривалого часу, тобто не в

усіх випадках при поєднанні ХП і АГ вдається досягти клінічної ремісії (23,1 % проти 10,5 % при ізольованому ХП). За висновками автора, особливості клінічного перебігу ХП часто визначаються його поєднанням з іншими захворюваннями в умовах поліморбідності сучасного пацієнта, що є показанням до розширення терапії. В іншій роботі автора (2018) показано, що за коморбідності АГ і ХП виникнення больового синдрому часто зумовлювалося підвищенням АТ, а тривалість больового синдрому залежала від висоти і тривалості гіпертензії. Больовий синдром супроводжувався проявами астенизації пацієнта: загальною слабкістю, млявістю. Призначення таким хворим спазмолітичних препаратів практично не призводило до поліпшення стану, проте прийом гіпотензивних засобів зменшував прояви больового синдрому.

За даними І. Г. Пахомової (2003), рецидивуюча форма ХП, що поєднується з ГХ, у порівнянні з ізольованою формою захворювання, характеризується важчим клінічним перебігом: більшою вираженістю больового абдомінального і диспепсичного синдромів із тенденцією до триваліших загострень і нижчою ефективністю базової терапії. При цьому у пацієнтів із ізольованою формою ХП причинами загострення, як правило, є погрішності в дієті (53,13%) і/або прийом алкоголю (18,75%). Навпаки, у тих осіб, де ХП поєднується із ГХ, питома вага наведених чинників є достовірно меншою (44,4% і 11,15%, відповідно), тоді як більш істотну роль в структурі причин загострення мають психоемоційні перевантаження (19,05%) і фізичне перенапруження (11,15%).

Серед ускладнень ХП відмічають: порушення відтоку жовчі; порталну гіпертензію; інфекційні (холангіт, абсцеси); запальні (абсцес, кіста, парапанкреатит, ферментативний холецистит, ерозивний езофагіт); гастро-дуоденальні кровотечі; випітний плеврит, пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром; паранефрит, гостру ниркову недостатність; ендокринні порушення (ЦД, гіпоглікемічні стани) тощо.

Оскільки відомо, що ХП пов'язаний із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, D. De la Iglesia та співавт. (2019)

оцінили ризик серцево-судинних подій у когорті пацієнтів із ХП за його асоціації з панкреатичною екзокринною недостатністю. У дослідження включено 400 пацієнтів (середній вік –  $47,8 \pm 14,4$  років, чоловіки – 79,1 %). Термін спостереження склав  $8,6 \pm 4,6$  роки. Токсична етіологія ХП (алкоголь і/або паління) встановлена у 67,4% випадків. Панкреатична екзокринна недостатність і панкреатогенний ЦД були присутніми у 29,3% і 29,5% пацієнтів, відповідно. Всього було зареєстровано 45 серцево-судинних подій (10,5%), серед них у 21 пацієнта – інсульт або інфаркт міокарда, у 27 – клінічно значущі захворювання периферичних артерій, АГ. Більш висока частота серцево-судинних подій була зареєстрована у пацієнтів з екзокринною недостатністю ПЗ. За висновками авторів, панкреатична екзокринна недостатність у пацієнтів з ХП пов'язана з ризиком серцево-судинних подій.

Таким чином, супутня АГ у пацієнтів із ХП призводить до змін клінічної симптоматики: за поєднаного перебігу ХП та АГ на перший план виходять ознаки кардіальної патології, при цьому прояви ХП дещо згладжуються або набувають атипового перебігу. Водночас, аналіз даних, наведених у наукових джерелах, дозволяє стверджувати, що особливості клінічних проявів хронічного панкреатиту при його поєднанні з ГХ досліджено недостатньо, що обґрунтовує необхідність подальших поглиблених досліджень особливостей перебігу ХП у поєднанні з ГХ. Потребує детального вивчення характер метаболічних змін, передусім стан ліпідного і вуглеводного обміну у хворих з ХП на тлі АГ.

### **1.3. Дисліпідемія у пацієнтів із поєднанням хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби**

Як відомо, у функціонуванні живих структур найважливіша роль відводиться ліпідам. При порушенні їх обміну відбуваються зміни мембранних ліпідів, що, у свою чергу, призводить до модифікації клітинних і органних функцій, характер яких визначає характер перебігу патологічного процесу.

Для характеристики порушень ліпідного спектру крові використовують терміни: дисліпідемія, гіперліпідемія, гіперліпопротеїнемія. Термін «дисліпідемія» включає в себе збільшення рівня ліпідів та ліпопротеїнів вище за нормативні значення, та/або можливі зниження частини ліпідного спектру. Гіперліпопротеїнемія є станом, в основі якого лежить порушення синтезу, транспорту і розщеплення ліпопротеїнів, що зумовлює підвищення рівня загального холестеролу (ЗХС) та/або тригліцеролу (ТГ) у плазмі крові. Термін «гіперліпопротеїнемія» позначає будь-яке збільшення рівня ліпідів і ліпопротеїнів у плазмі крові вище за оптимальні значення.

Для характеристики гіперліпопротеїнемії найчастіше застосовують класифікацію ВООЗ, відповідно до якої виділяють дисліпідемію I, II, III, IV і V типів. Найпоширенішим є IV тип дисліпідемій, його виявляють у 40,0-45,0% пацієнтів із порушенням ліпідного обміну. Клінічний перебіг захворювання характеризується атеросклерозом коронарних і периферичних судин, виникненням панкреатиту, шкірними проявами, порушенням толерантності до глюкози. V тип гіперліпопротеїнемії (виражена тригліцеролемія) виявляють у 5,0% хворих. Клінічні прояви подібні до гіперліпопротеїнемії IV типу; у разі виникнення спостерігається тяжкий перебіг панкреатиту з вираженим абдомінальним синдромом; характерна знижена толерантність як до жирів, так і до вуглеводів.

Дисліпідемія традиційно розглядається як один із провідних чинників патогенезу ССЗ. В українській популяції підвищені рівні ЗХС в осіб працездатного віку зустрічаються у середньому в 50,0% випадків. Відомо, що значна роль у розвитку атерогенної дисліпідемії належить не екзогенному (харчовому) холестеролу, а ендogenousому, синтезованому в гепатоцитах.

У результаті ураження тканини ПЗ внаслідок розвитку панкреатиту транспорт ліпідів порушується. В експерименті у щурів з ХП спостерігається гіперліпідемія у плазмі крові, переважно за рахунок гіпертригліцеролемії та гіперхолестеролемії: вміст ТГ та ЗХС зріс в 1,6 та 1,5 разів, відповідно, порівняно з контрольною групою

тварин. Виражене порушення ліпідного обміну відмічалось вже у період переходу гострого панкреатиту в хронічну форму. Перевантаження клітин ПЗ холестеролом призводить до мітохондріальної дисфункції, викликаючи процес апоптозу, що призводить до фіброзування (при дисліпідемії – через ліпоїдоз, стеатоз ПЗ). Саме тому, під час оцінки панкреатичної недостатності внаслідок ХП автори підкреслюють необхідність враховувати рівень ЗХС.

На тлі дисліпідемії у хворих на ХП виявлено зниження зовнішньосекреторної та інкреторної функцій ПЗ, інтенсифікація процесів ПОЛ, неспроможність АОС, порушення цитокінового гомеостазу і патологічні зміни метаболізму оксиду азоту.

Доведено пряму залежність абсолютних і відносних показників смертності внаслідок ішемічної хвороби серця від рівня ЗХС, взаємозв'язок між гіперхолестеролемією, метаболічним синдромом та ЦД 2 типу, синтропічним ускладненням яких є ГХ. Поєднання ішемічної хвороби серця із ХП має взаємообтяжливий перебіг завдяки таким ланкам спільного патогенезу як дисліпідемія, особливо гіпертригліцеролемія, інсулінорезистентність, персистування хронічної генералізованої малоінтенсивної запальної реакції, ендотеліальна дисфункція, що зумовлюють клінічну картину, перебіг і прогноз захворювань ССС, а за коморбідності з ХП – і особливості його перебігу.

Сьогодні гіперліпідемію вважають досить значущим механізмом, залученим до формування ХП. Деякі автори описують спадкову гіперліпідемію, за якої симптоми ХП з'являються ще у дитинстві. Водночас, у осіб із ожирінням та метаболічним синдромом, одним із компонентів якого є АГ, гіперліпідемія часто є єдиним етіологічним чинником розвитку ХП.

Висунуто гіпотезу про участь органів ШКТ, передусім печінки і ПЗ, в компенсації порушеного метаболізму, перш за все ліпідного обміну. Порушення травної функції, зокрема, наявність ЗНПЗ, негативно позначаються на обміні ліпідів в організмі. Генез екзокринного дефіциту у пацієнтів із атеросклеротичною патологією,



на думку авторів, має ішемічний характер (ішемічний панкреатит). Збереження екзокринної функції ПЗ може бути протективним чинником, що перешкоджає розвитку АГ, атеросклеротичного ураження коронарних артерій і формуванню ішемічної хвороби серця. За ступенем екзокринного дефіциту ПЗ можна опосередковано судити про поширеність атеросклерозу, що підтверджує значення збереженої екзокринної функції ПЗ в компенсації порушень ліпідного обміну.

Пропонують три варіанти взаємовідносин захворювань ШКТ і дисліпідемії:

1. Дисліпідемія як наслідок патології ШКТ (хвороб печінки, синдрому надмірного бактерійного росту, і т. д.).

2. Дисліпідемія як причина захворювань ШКТ (гострий і хронічний панкреатити, холестероз жовчного міхура, ЖКХ, жирова хвороба печінки тощо).

3. Дисліпідемія і ураження органів травлення – ланки одного ланцюга патогенетичних реакцій (наприклад, при МС).

Очевидно, що такі пацієнти з коморбідною патологією потребують особливого підходу і ретельного підбору терапії.

Н. В. Беляєвою (2012) обстежено 64 хворих на хронічний біліарний панкреатит і ожиріння. У переважної більшості пацієнтів був діагностований також неалкогольний стеатогепатит. Показано, що при поєднаній патології реєструється атерогенний ліпідний профіль крові, порушується функціональний стан печінки, реєструються сонографічні ознаки змін ПЗ, печінки, жовчного міхура.

Патофізіологія панкреатитів, асоційованих з гіпертригліцеролемією, остаточно не з'ясована. Вважається, що вільні жирні кислоти, які вивільняються із ТГ під впливом ліпази, потрапляючи в мікроциркуляторне русло ПЗ, вражають дрібні судини та зумовлюють ішемічне ураження її паренхіми. Також ймовірним вважається механізм аутолізу тканини ПЗ внаслідок активації трипсиногену ацидозом, виникнення якого зумовлене пошкодженням вільними жирними кислотами клітинних мембран. Панкреатит, асоційований з гіпертригліцеролемією, характеризується

різноманітним клінічним проявам, важкість яких варіює від легкої до вкрай важкої, з фульмінантним перебігом захворювання. Найчастіше клінічні прояви не обмежуються лише однією атакою панкреатиту, напади рецидивують.

Як підкреслюють J. Scherer та співавт. (2014), гіпертригліцеролемія є встановленою, але недооціненою причиною панкреатиту і його рецидивів. Клінічна картина панкреатиту, індукованого гіпертригліцеролемією, аналогічна перебігу панкреатиту іншої етіології. Панкреатит, вторинний до гіпертригліцеролемії, зазвичай спостерігається при наявності одного або кількох факторів (неконтрольований діабет, алкоголізм, прийом ліків, вагітність) у пацієнта з загальною генетично обумовленою патологією обміну ліпідів (спадкова гіперліпідемія). Ризик розвитку панкреатиту у пацієнтів з сироватковими рівнями тригліцеролу  $>1000$  і  $>2000$  мг/дл становить  $\sim 5\%$  і до  $\sim 20\%$ , відповідно. Остаточно не з'ясовано, чи відрізняється гіпертригліцеролемія-індукований панкреатит більш серйозним перебігом, ніж панкреатит за інших причин. Контроль рівнів ТГ до 500 мг/дл або менше може ефективно запобігти рецидивам панкреатиту.

C. Melitas та M. Meiselman (2018) вважають, що оскільки гіпертригліцеролемія зазвичай є маркером метаболічного синдрому, збільшення вісцерального відкладення жиру пов'язане з ризиком ураження печінки, серця та ПЗ. Стеатоз ПЗ в умовах метаболічного синдрому швидко наростає. Гіпертригліцеролемія є загальновизнаною причиною гострого панкреатиту, але її роль при ХП залишається не визначеною. Представлено 3 хворих з хронічним болем у животі протягом 12 місяців та стеатозом ПЗ в умовах метаболічного синдрому. У кожного пацієнта була задокументована гіпертригліцеролемія та відсутність в анамнезі гострого панкреатиту. Ці випадки свідчать про можливу патогенетичну роль гіпертригліцеролемії при метаболічному синдромі у розвитку ХП. Крім того, у кожного з пацієнтів був зареєстрований панкреатичний протоковий літіаз. Автори вважають, що у пацієнтів із метаболічним синдромом вплив стеатозу ПЗ, гіпертригліцеролемії має оцінюватися

додатково. G. Rajesh та співавт. (2012) вказують, що підвищені рівні ЗХС в сироватці крові та помірно підвищені рівні ТГ разом з підвищеними рівнями сироваткової амілази, що спостерігаються у пацієнтів з метаболічним синдромом та ХП, свідчать про можливість іншого механізму, ніж при панкреатиті, що пов'язаний з гіпертригліцеролемією.

Встановлено, що у хворих із рецидивуючою формою ХП, що поєднується з ГХ, у порівнянні з ізольованою формою ХП, виявляються більш виражені метаболічні порушення у вигляді дисліпопротеїнемії, переважно гіпо-а-ліпопротеїнемії (у 35% випадків) і ІV типу дисліпідемії (29% випадків), і порушень вуглеводного обміну у вигляді порушення толерантності до глюкози (25,1%) і порушеної глікемії натще (12,5%).

Таким чином, метаболічні зміни, до яких відносять хронічний оксидантний стрес, гіперпродукцію прозапальних цитокінів, гіперліпідемію, є суттєвими чинниками у патогенезі як ССЗ, так і ХП. Дисліпідемія виступає як спільний механізм формування жирової інфільтрації ПЗ, що сприяє формуванню стеатопанкреатиту та розвитку судинного атеросклерозу за коморбідного перебігу ХП з ГХ. Водночас, питання характеру та глибини порушень ліпідного обміну у хворих із поєднаним перебігом ХП і АГ дотепер залишаються остаточно не дослідженими.

#### **1.4. Зміни мінерального обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з гіпертонічною хворобою**

Сучасні особливості харчування населення України характеризуються такими порушеннями нутритивного статусу, як дефіцит білка, поліненасичених жирних кислот, більшості вітамінів, мінеральних речовин, харчових волокон тощо. Результатом дисбалансу надходження поживних речовин в організм людини є зростання захворюваності на аліментарно-залежні хвороби. Ряд досліджень вказує на дисбаланс і дефіцит споживання населенням магнію, калію, кальцію, заліза, цинку, вітамінів, інших макро- і мікроелементів. Водночас,

причинами неадекватної забезпеченості організму вітамінами і мікроелементами можуть бути не тільки недостатній вміст цих речовин у раціоні, але і неправильна їх обробка при приготуванні їжі, дисбаланс їх співвідношення, захворювання ШКТ.

Трофологічна недостатність впливає на стан ПЗ, призводячи до формування екзо- і ендокринної недостатності. При ХП трофологічна недостатність посилює панкреатичну недостатність і підвищує ризик ускладнень, що вимагає своєчасної і адекватної корекції.

Разом з провідним больовим абдомінальним синдромом в клініці ХП, прояви ЗНПЗ істотно впливають на трофологічний статус пацієнтів. Клінічно значиме порушення засвоєння жирів і білків проявляється стеатореєю і метеоризмом. Втрата маси тіла спостерігається у 30-52% хворих. Також може зустрічатися мальабсорбція жиророзчинних вітамінів і вітаміну В12, але клінічно виражений гіповітаміноз розвивається нечасто, тоді як дисбіоз кишечника у цих пацієнтів є облігатним станом.

У сучасних умовах розвитку науки велика увага зосереджена на вивченні ОС як одного з провідних механізмів у серцево-судинному континуумі та ураженні ПЗ, у т. ч. при панкреатиті. Дослідження Р. Bhardwaj та співавт. (2004) мало на меті оцінку споживання мікроелементів, вітамінів Е і С, каротину, селену, міді, цинку, марганцю, магнію, сірки, рибофлавіну, метіоніну та холіну у хворих на ХП (n=75). Звичайний раціон харчування пацієнтів порівнювався з віковими та статевими нормами для групи здорового контролю (n=75). Встановлено, що індекс маси тіла (ІМТ) і загальне споживання калорій були значно нижчими у пацієнтів, ніж у групі контролю. Дієтичне споживання вітаміну Е, рибофлавіну, холіну, магнію, марганцю, міді та сірки також було значно нижчим, ніж у контролі, а також нижчим за рекомендований Асоціацією дієтологів мінімум. Дієтичне споживання Se та вітаміну С знаходилося в межах норми, рекомендованої Асоціацією дієтологів, але було нижчим, ніж у контролі. За висновками авторів, у пацієнтів з ХП значно зменшено споживання мікроелементів через необхідність модифікації дієти. Дефіцит мікронутрієнтів може посилювати ОС, оскільки вони

сприяють нівелюванню дії вільних радикалів. Водночас, як вважають Е. Martínez-Moneo та співавт. (2016), остаточно не з'ясовано, дефіцит АО є причиною чи наслідком ураження ПЗ. Можливо, їх дефіцит пов'язаний зі зниженням всмоктування внаслідок порушення перетравлювання при ХП, з обмеженням споживання в раціоні.

Для людини селен – есенціальний мікроелемент, що входить до складу ряду ферментів, протеїнів, що мають широкий спектр плейотропних ефектів, починаючи від антиоксидантних і протизапальних ефектів до продукції деяких гормонів. Селен захищає клітини та їх мембрани від шкідливих впливів, сприяє нормальному енергетичному обміну. За умов тривалої нестачі Se в раціоні спостерігається атрофія та дегенерація клітин ПЗ, зумовлена дисбалансом системи АО-прооксиданти.

Рівень селену в крові людини значно варіює і залежить від його рівня в раціоні. Так, вміст селену в крові жителів Нової Зеландії складає в середньому 83 мкг/л, Фінляндії – 81,0 мкг/л, Великобританії – 320,0 мкг/л, Канаді – 182,0, в США – від 157 до 256 мкг/л (2). За норму прийнятий вміст селену 115-120,0 мкг/л.

Доведено, що ключовою біохімічною функцією селену, що полягає в есенціальності для людини, є його залучення у побудову і функціонування ферменту ГПО, що регулює окислювально-відновні процеси в організмі. ГПО контролює накопичення в тканинах вільних радикалів, що ініціюють ПОЛ, білків, нуклеїнових кислот та інших сполук. У хворих на ХП із ЗНПЗ В. Vaona та співавт. (2005) виявили зниження концентрації селену в плазмі, що, на думку авторів, обумовлює зниження селенвмісної ГПО. Водночас, А. Van Gossum та співавт. (1996) не виявили зв'язку між екзокринною функцією ПЗ і дефіцитом селену (медіана 54-87  $\mu\text{g/l}$ ) в пацієнтів з алкоголь-асоційованим ХП (n=35), що свідчить, що дефіцит селену є первинним для патологічного стану, а не вторинним по відношенню до недостатності ПЗ.

Вважається, що при патологічних станах (запалення, малігнізація) у клітині відбувається посилення біохімічних процесів, що призводить до збільшення накопичення селену. І, навпаки, при некробіотичних

змінах – до зниження біохімічних процесів і, відповідно до зниження рівня селену. При хворобах селенової недостатності переважно виявляються ураження в серцевому м'язі і скелетній мускулатурі, а при високому рівні селену – в печінці (наприклад. при токсичній дистрофії). За даними Л. Л. Зубкової та співавт. (2008), при ХП (n=29) рівень селену в ПЗ і печінці виявився надзвичайно низьким – в 2-3 рази меншим, ніж в контрольній групі (175,65±17,6 і 136,4±16,3 проти 372,1±42,0 і 280,1±8,8 мкг/кг, відповідно). При значному зниженні селену в печінці і в ПЗ відбуваються дистрофічні зміни (білкова і жирова) в цих тканинах. Кількість селену в печінці, як правило, відображає його рівень в раціоні, тобто печінка має відносно селену більшу ємність, ніж інші органи.

Ж. М. Braganza та співавт. досліджували 37 пацієнтів з ХП (23 – ідіопатичним, 14 – алкоголь-асоційованим) і порівнювали рівні селену в сироватці крові у контролі (n=41). Середні рівні селену дорівнювали 93  $\mu\text{g/l}$  (медіана 48-156) у пацієнтів і 117  $\mu\text{g/l}$  (медіана 81-161) – у контролі. Відповідно до типів панкреатитів, відмінностей у рівнях селену не спостерігали. Проте при порівнянні пацієнтів із наявністю або відсутністю больового синдрому, підгрупа пацієнтів з болем мала значно нижчі рівні селену (в середньому 74  $\mu\text{g/l}$ ) у порівнянні з пацієнтами у стадії ремісії (в середньому 107  $\mu\text{g/l}$ ) і пацієнтами, які ніколи не відчували болю у ПЗ (в середньому 102  $\mu\text{g/l}$ ).

Окрім наведених властивостей досліджуваного нами мікроелементу, доведена антиоксидантна активність Se при холестериновій моделі атеросклерозу. Використання Se в умовах експерименту зумовлювало зростання концентрації Se у крові до 90-100 % від початкового рівня та сприяло нормалізації його рівня у тканинах та органах, зокрема і в міокарді. Селенвмісні препарати забезпечували зниження рівня ТГ, ЗХС, малонового діальдегіду у крові та зростання концентрації фосфоліпідів та активності ГПО крові на 27-33 %. Тож, наведений приклад дослідження підтверджує, що Se є необхідною складовою у попередженні розвитку атеросклерозу.

Відомо, що ключовим елементом у забезпеченні захисту від вільних радикалів є цинк. Однак дослідження, об'єктом яких були

рівні цинку у пацієнтів з ХП, є поодинокими і досить суперечливими. Дослідниками М. Vujasinovic та співавт. (2019) обстежено 150 пацієнтів, серед яких дефіцит цинку ( $<11$  мкмоль/л) був виявлений у 39 (26,0%) осіб. У групі хворих з дефіцитом цинку 76,7% пацієнтів мали екзокринну панкреатичну недостатність (ФЕ-1 $<200$  мкг/г). Більш старший вік був асоційований з низьким рівнем цинку: пацієнти у віці понад 60-69 років мали значно вищу поширеність дефіциту цинку у порівнянні з пацієнтами  $<40$  років. Тютюнопаління визначено як додатковий фактор, який асоціювався із низьким вмістом цинку. Ризик дефіциту цинку у хворих, що палять, і курців з  $\geq 20$ -річним стажем тютюнопаління був приблизно в три рази вищим, ніж у тих, хто ніколи не палив. Стать, ІМТ, етіологія ХП, наявність ЦД, рівні глікозильованого гемоглобіну, мінеральна щільність кісткової тканини, вживання алкоголю та наявність екзокринної панкреатичної недостатності не були пов'язані з низьким рівнем цинку. За висновками авторів, дефіцит цинку часто зустрічається у хворих на ХП і пов'язаний з віком  $\geq 60$  років, курінням і кількістю років захворювання, але не з наявністю екзокринної панкреатичної недостатності. А. Van Gossum та співавт. (1996) не виявили відмінностей у рівнях цинку в сироватці крові при порівнянні показників 35 пацієнтів з алкоголь-залежним ХП і здоровим контролем. Навпаки, В. Lindkvist та співавт. (2012) встановили 7,1% випадків дефіциту цинку серед 56 пацієнтів, в основному з ХП алкогольної етіології. На думку Y. Nagaoka та співавт. (2002), синдром мальабсорбції внаслідок ХП призводить до важкого дефіциту цинку. Буклис Э. Р. (2004) вказує на те, що недостатність Zn сприяє пошкодженню ацинарних клітин та гальмує синтез як бікарбонатів, так і панкреатичних протеаз, і цим стимулює прогресування екзокринної недостатності ПЗ. Щодо серцево-судинної системи, то дисбаланс цинку спричиняє появу серцево-судинних захворювань, до яких належить і ГХ. А дефіцит Se провокує дегенерацію та фіброз тканини ПЗ та сприяє дистрофії міокарду та розвитку серцевої недостатності.

Метою дослідження В. N. Girish та співавт. (2016) була оцінка вмісту мікроелементів (цинк і мідь) у хворих на ХП та вивчення їх зв'язку з екзокринною та ендокринною недостатністю ПЗ. У дослідженні брали участь 101 пацієнт з ХП та 113 здорових осіб в контролі. Середній рівень Zn і співвідношення Zn/Cu були значно нижчими, натомість рівень міді був значно вищим у пацієнтів з ХП. Середній рівень Zn і співвідношення цинк/мідь було значно нижчим у пацієнтів з ХП і діабетом та у пацієнтів з низьким рівнем еластази-1 у порівнянні з недіабетиками та особами з нормальним рівнем еластази-1. Рівень міді був значно вищим у хворих на ХП з діабетом і з низькою еластазою-1, ніж у хворих на ЦД із нормальними рівнями еластази-1. Відзначено достовірну позитивну кореляцію між співвідношенням еластази-1 і Zn/Cu. Аналіз характеристик для прогнозування розвитку екзокринної недостатності вказував, що оптимально граничним значенням співвідношення цинк/мідь було 9,03 (чутливість 86,5%, специфічність 73,5%). Для прогнозування розвитку ЦД, оптимальна гранична величина становила 7,2 (чутливість 69,1%, специфічність 69,7%). За висновками авторів, низьке співвідношення цинк/мідь пов'язане з екзокринною та ендокринною недостатністю у хворих на ХП.

Недостатнє споживання мікронутрієнтів може бути аліментарним чинником ризику розвитку відразу кількох захворювань. Так, неадекватне споживання ФК і вітамінів В2, В6, В12, які виступають як кофактори або субстрати ферментів метаболізму гомоцистеїну, відноситься до модифікованих чинників ризику розвитку ССЗ. В. Glasbrenner та співавт. (1991) досліджені сироваткові рівні вітаміну В12 і ФК у хворих на ХП (n=137, 34-72 роки) з панкреатичною недостатністю різного ступеня. У 89,8 % пацієнтів діагностовано панкреатичну недостатність, яку класифікували як легку (n=24), середню (n=61) або важку (n=38). Нормальний діапазон рівня сироваткового вітаміну В12 і фолієвої кислоти, що дорівнював 190-1020 пг/мл для вітаміну В12 і 2,4-16,1 нг/мл для фолієвої кислоти, встановлений у 58 осіб контролю. У 7 пацієнтів (5,7%) з ХП були рівні вітаміну В12 нижче 190 пг/мл; 4 з них мали тяжку, а 3 - легку



або помірну екзокринну недостатність ПЗ. Однак загальної кореляції між ступенем панкреатичної недостатності та показниками вітаміну В12 не було. Сироваткові рівні вітаміну В12 становили  $512 \pm 48$  пг/мл при легкому ступені,  $493 \pm 52$  пг/мл – при помірному і  $428 \pm 45$  пг/мл – при тяжкій екзокринній недостатності. ФК в сироватці крові нижче 2,4 нг/мл була виявлена у 5 пацієнтів (3,6%). Сироваткові рівні ФК становили  $8,34 \pm 0,76$  нг/мл – при легкій,  $6,34 \pm 0,52$  нг/мл – при помірній і  $7,45 \pm 0,53$  нг/мл – при тяжкій екзокринній недостатності. За висновками авторів, дефіцит вітаміну В12 і ФК є досить рідкісним явищем при ХП та істотно не залежить від ступеня екзокринної недостатності. Водночас, в експериментальному дослідженні А. Bhattacharjee та співавт. (2016), де щурів лінії Wistar обробляли нікотинном (3 мг/кг маси тіла/добу, внутрішньочеревно) з доданням фолієвої кислоти (36 мкг/кг маси тіла/добу, перорально) або без неї і вітаміну В12 (0,63 мкг/кг маси тіла/добу) протягом 21 днів, показано, що додавання до раціону фолієвої кислоти та вітаміну В12 може зменшити індуковане нікотинном порушення гомеостазу та пошкодження клітин панкреатичних острівців шляхом модуляції ОС, рівнів прозапальних цитокінів та експресії NF-κB.

За даними епідеміологічних досліджень, захворювання, в розвитку яких беруть участь електролітні порушення, зокрема зумовлені дефіцитом магнію і калію, частіше реєструються у популяціях людей, що мешкають в географічних регіонах з низьким їх вмістом в питній воді та продуктах харчування. Зокрема, серед населення, що споживає питну воду з низьким вмістом магнію, АГ і асоційовані з нею захворювання реєструються в 3 рази частіше.

Гіпотеза, що нормотензивні особи з щоденним дефіцитом споживання мікроелементів добре відповідатимуть на їх додатковий прийом, була перевірена F. M. Sacks та співавт. У плацебо-контрольоване дослідження було включено 300 жінок, які протягом 16 тижнів щодня приймали або калій 40 ммоль (1,56 г), або магній 14 ммоль (336 мг), або кальцій 30 ммоль (1200 мг), або всі разом, або плацебо. Початкове середньодобове споживання К, Са і магнію склало  $62 \pm 20$  ммоль,  $638 \pm 265$  мг і  $239 \pm 79$  мг, відповідно.

Після терапії достовірні відмінності по систолічному АТ (САТ (-2,0 мм рт. ст.)) і діастолічному АТ (ДАТ (-1,7 мм рт. ст.)) було отримано тільки для К, але не для Са, магнію або їх поєднаного використання. Тобто, додатковий прийом К при його низькому споживанні з продуктами харчування забезпечує гіпотензивний ефект.

Таким чином, дисбаланс надходження з їжею макро- і мікронутрієнтів створює умови для розвитку ряду патологій. Захворювання, розвиток яких пов'язаний з неадекватним харчуванням, називають аліментарно-залежними. Екзокринна недостатність ПЗ у хворих на ХП зумовлює дефіцит більшості мікронутрієнтів з формуванням трофологічної (нутритивної, білково-енергетичної) недостатності. Саме тому, більшістю авторів в програмі терапії хворих на ХП особливе місце відводиться корекції трофологічного дефіциту за допомогою ферментної терапії, а також введення додаткових нутрієнтів, включаючи вітаміни, амінокислоти тощо. Водночас, отримані авторами результати залишаються досить суперечливими, що потребує подальших поглиблених досліджень.

### **1.5. Запальна відповідь при загостренні хронічного панкреатиту у поєднанні з гіпертонічною хворобою**

Одними з патогенетичних ланок поєднаного перебігу ХП і АГ можуть бути зміни показників імунної системи, перш за все її цитокінової ланки. Включення послідовного каскаду імунних реакцій до патогенезу досліджуваних захворювань забезпечує безперервність процесу та його прогресування.

ХП характеризується персистуючим хронічним запаленням, тому роль медіаторів запалення, особливості імунного і цитокінового статусу при пошкодженні ПЗ продовжують активно вивчатися. Особливістю ХП є одночасне гостре і хронічне запалення з фіброзуючими змінами, гіперферментемія при екскреторній ферментній недостатності. Про- і протизапальні регуляторні цитокіни відіграють ключову роль у патогенезі як гострого, так і хронічного

панкреатиту, а дисбаланс між ними розглядається як один із найважливіших механізмів патогенезу запалення ПЗ.

Серед прозапальних цитокінів особливе місце належить TNF- $\alpha$ , поява якого при формуванні запальної реакції є найбільш ранньою, а надмірна його експресія має цитотоксичний вплив. Встановлено також, що зростання вмісту інтерлейкіну-2 (IL-2) сприяє активації патологічного апоптозу клітин, що розглядається як один з механізмів прогресування патології.

Л. М. Пасієшвілі та Т. І. В'юн (2017) визначали показники TNF- $\alpha$  та IL-2 у хворих із поєднаним перебігом ХП та АГ. Обстежено 27 пацієнтів із коморбідністю ХП та АГ (основна група) та 19 осіб з ізольованим ХП (група порівняння). Визначення вмісту TNF- $\alpha$  на момент курації, а також через 3 та 6 місяців спостереження у пацієнтів основної групи показало його підвищення на всіх етапах спостереження при відсутності клінічних ознак загострення ХП. Рівень показника становив  $7,4 \pm 0,4$  пг/мл,  $7,3 \pm 0,4$  пг/мл та  $7,4 \pm 0,3$  пг/мл; при нормі –  $5,31 \pm 0,2$  пг/мл. Даний показник в групі порівняння дорівнював  $6,0 \pm 0,2$  пг/мл,  $5,8 \pm 0,3$  пг/мл та  $5,9 \pm 0,2$  пг/мл, відповідно. Рівень IL-2, незважаючи на відсутність клінічно-означеної запальної реакції, також перевищував показник норми ( $4,2 \pm 0,2$  пг/мл) і становив в основній групі  $5,9 \pm 0,2$  пг/мл,  $6,0 \pm 0,3$  пг/мл та  $5,8 \pm 0,2$  пг/мл; у групі порівняння –  $4,8 \pm 0,2$  пг/мл,  $4,7 \pm 0,2$  пг/мл та  $4,9 \pm 0,2$  пг/мл, відповідно. Тривале збереження підвищених показників TNF- $\alpha$  та IL-2 в основній групі пацієнтів на тлі клінічної ремісії ХП, на думку авторів, є результатом ендотеліальної дисфункції при АГ, та забезпечує латентність запальної реакції в ПЗ.

Метою дослідження К. Sri Manjari та співавт. (2013) стало дослідження рівнів TGF- $\beta$ 1, матричних металлопротеїназ MMP-1 (колагенази) та MMP-3 (стромелізін) при ХП (n=71). Групу контролю склали 100 умовно здорових суб'єктів. Встановлено, що рівні плазмових показників TGF- $\beta$ 1 та MMP-1 були значно підвищені у пацієнтів з ХП порівняно з контрольною групою. Однак, не було суттєвої різниці в рівнях плазми MMP-3 між хворими та групою

контролю. Підвищена концентрація TGF- $\beta$ 1 та MMP-1 може впливати на запальні реакції шляхом активації зірчастих панкреатичних клітин та ремоделювання позаклітинного матриксу, що призводить до фіброзу ПЗ. Таким чином, на думку авторів, результати даного дослідження доводять роль фіброгенних цитокінових маркерів TGF- $\beta$ 1 та матричних металопротеїназ у патогенезі ХП. А. Venkateshwari та співавт. (2011) оцінювали клінічне значення концентрації MMP-9 при ХП (n=112). Результати дослідження підтвердили значне збільшення рівнів MMP-9 у пацієнтів з ХП порівняно з контролем. MMP-9 деградує колагени типу IV у позаклітинному матриксі та базальній мембрані, що, у свою чергу, активує зірчасті панкреатичні клітини, сприяючи розвитку фіброзу. Підкреслюється, що підвищений вміст MMP-9 може діяти як фактор сприйнятливості для розвитку ХП.

За даними М. В. Клименка (2013), рівень і характер динаміки показників плейотропного цитокіну TGF- $\beta$ 1 в сироватці крові у хворих на панкреатит залежить від характеру патологічного процесу в ПЗ (гострий або хронічний). У групі пацієнтів з ХП відмічений підйом TGF- $\beta$ 1 до  $97,4 \pm 8,3$  нг/мл, а у пацієнтів, що потребують оперативного втручання при ХП – до  $104,2 \pm 11,5$  нг/мл. TGF- $\beta$ 1 є одним з найуніверсальніших маркерів, який впливає на ініціацію проліферації фібробластів, синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, кооперацію клітин запалення (в першу чергу макрофагів) при ХП. Рівень продукції TGF- $\beta$ 1 у хворих на ХП корелює з ступенем структурних змін і екзокринної недостатності ПЗ, є маркером фіброзу і має прогностичне значення. Підвищення рівня продукції TGF- $\beta$ 1 і основних прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1, інтерферону- $\gamma$ , IL-6, IL-8, фактору активації тромбоцитів) у хворих на ХП підтверджує хронічний запальний процес у ПЗ, а збільшення часу їх циркуляції пов'язане з важким, ускладненим перебігом захворювання.

С. К. Мінгазовою (2014) вивчено цитокінову регуляцію по оцінці рівня моноцитарно-макрофагальних факторів крові (MCP-1 і G-CSF) при ХП. Проаналізовано вміст в крові основних прозапальних цитокінів: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , рівні імуноферментів, що регулюють

функціональний стан клітин фагоцитарної ланки імунітету (MCP-1) і гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору з локальною відповіддю на дію інфекції (G-CSF). Високий рівень G-CSF корелював зі змінами екскреторної функції ПЗ та IL-1 $\beta$ , що, на думку автора, дозволяє розглядати G-CSF як можливий акселератор персистенції запалення. Знижений рівень MCP-1, слабкий зв'язок з основними показниками запалення, дозволяє розглядати його як можливий тригер запуску запалення і його прогресування. Зниження MCP-1, можливо, пов'язане зі зниженням реакції нейтрофілів, розвитком ішемії і фіброзу. Встановлені порушення цитокинової ланки імунітету, що відповідають ступеню запалення і його персистенції, свідчать про зв'язок факторів запалення MCP-1 і G-CSF з перебігом ХП.

Б. Ф. Шевченко та співавт. (2015) розроблено програму неінвазивної оцінки активності запалення в ПЗ при ХП (n=86). Встановлена висока чутливість і специфічність PMN–elastase (83,3 і 92,9%, відповідно) і співвідношення TNF- $\alpha$ /IL-10 (91,7 і 84,6%, відповідно), оцінки ступеню фіброзної трансформації ПЗ – співвідношення оксипролін білковозв'язаний (HPp/b)/оксипролін вільний (HPf) – HPp/b/HPf (93,3 і 88,9 %, відповідно) і TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1 (87,8 і 81,8%, відповідно), оцінки ступеню фіброзної трансформації ПЗ за даними соноеластометрії анатомічних відділів ПЗ – голівки (83,3 і 88,9%) і тіла ПЗ (81,8 і 76,9%), оцінки активності запалення в голівці ПЗ при ранній (73,3 і 80,0%) і пізній (87,5 і 100,0%) ступенях фіброзу ПЗ при ХП. На думку авторів, доведена валідність кожного з методів досліджень і доцільність їх використання як діагностичних неінвазивних маркерів морфологічного стану ПЗ при ХП.

Таким чином, питання вивчення профілю цитокінів при ХП і АГ залишаються недостатньо вивченими. Невизначені тонкі імунологічні механізми цитокинових взаємодій у розвитку і характері запальних змін ПЗ в динаміці патологічного процесу. Не до кінця з'ясований взаємозв'язок між локальними і системними концентраціями інтерлейкінів, рівнями запальних змін в ПЗ і порушенням її функції. Подальше вивчення механізмів дії плейотропних цитокінів має

важливе значення для розробки нових методів ранньої діагностики і лікування хворих на хронічний панкреатит.

### **1.6. Дисбаланс системи антиоксидантів та прооксидантів у пацієнтів із хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою**

ОС прийнято вважати важливим патофізіологічним механізмом більшості захворювань. При АГ спостерігається збільшення продуктивності активних форм кисню. Одночасно відбувається зниження антиоксидантного захисту ферментативного і неферментативного походження, що зумовлює ендотеліальну дисфункцію, ремоделювання судин і пошкодження тканин.

Як підкреслюють R. K. Tandon та P. K. Garg (2011), важливе значення у розвитку ХП належить інтенсифікації процесів вільнорадикального окислення ліпідів незалежно від етіології захворювання. Вперше на роль ОС в патогенезі ХП вказали P. Rose та співавт. (1986).

Активація ПОЛ в умовах запалення, ішемії, токсичної дії алкоголю або деяких лікарських засобів, дефіциту природних АО, викликає збільшення утворення окислених продуктів холестеролу, модифікованих молекул ліпопротеїнів низької щільності, підвищення рівня неестерифікованих жирних кислот, що призводить до накопичення цих речовин в судинній стінці, компенсаторного посилення утворення пероксисом в ендотеліальних клітинах, активації окислення жирних кислот в пероксисомах, інгібування ферментативної ланки АОЗ, що сприяє наростанню синдрому ендотоксемії, збільшенню гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах. Порушення балансу між активністю дії прооксидантних чинників і ефективністю АОЗ організму, зумовленого ОС, вважається універсальним механізмом розвитку ХП.

Надмірна інтенсифікація ліпопероксидації викликає порушення мікроциркуляції, обмінних процесів та розвиток гіпоксії, які самі по собі індукують ПОЛ. Метаболічний ацидоз, викликаний порушеннями мікроциркуляції і тканинною гіпоксією, призводить до

активації мембранних фосфоліпаз, гідролізу частини фосфоліпідів, підвищення проникності мембран мітохондрій і втраті їх здатності до окислювального фосфорилування, внаслідок чого підвищуються апоптотична активність клітин і пошкодження мембран панкреатоцитів.

L. Robles та співавт. (2013) встановлено, що ПОЛ є механізмом, що підтримує запальний процес у ПЗ, який продовжує функціонувати і після купірування основних клінічних проявів захворювання. Тобто фізіологічний резерв АОС є недостатнім для призупинення процесів ПОЛ, що виникли в період загострення ХП, а, отже, і для попередження розвитку структурних змін (панкреофіброзу) у ПЗ, яка, як відомо, володіє найменшою стійкістю до ОС у порівнянні з іншими органами. Визначення ролі ПОЛ в патогенезі ХП дозволяє розглядати панкреатит у групі «вільнорадикальної патології».

Недостатня активність навіть однієї з ланок АОС може призвести до запуску каскаду ПОЛ. Розрізняють ферментативні і неферментативні складові АОС. Ферментативна ланка представлена глутатіонпероксидазою, глутатіонтрансферазою, глутатіонредуктазою, супероксиддисмутазою і каталазою. Неферментативна ланка АОС складається із сполук низькомолекулярної і білкової природи: жиророзчинні антиоксиданти, сірковмісні амінокислоти, низькомолекулярні водорозчинні антиоксиданти і білкові антиоксиданти. Із рутинних показників на рівень антиоксидантного захисту може вказати значення альбуміну та білірубіну у крові. Так, властивість альбуміну, як антиоксиданта, базується на окисно-відновних властивостях цистеїну-34 і можливості зв'язувати іони заліза та міді. Білірубін володіє антиоксидантними властивостями, але до певної граничної концентрації, за яку прийнято 30 мг/дл. При вищому рівні у крові проявляється його токсична дія на організм. А у фізіологічних концентраціях він здатен інгібувати ПОЛ та окислення мембранних білків.

Комплексних досліджень системи глутатіону при ХП, як однієї з самих потужних АОС, не проводилося. В поодиноких дослідженнях при ХП виявлено зниження активності глутатіонпероксидази (ГПО) в

еритроцитах і у тканині ПЗ. У ряді досліджень показано зниження концентрації відновленого глутатіону в тканині ПЗ на тлі підвищення внутрішньотканинного рівня малонового діальдегіду, зниження активності супероксиддисмутази в тканині ПЗ і в плазмі крові, зниження каталази при хронічному рецидивуючому панкреатиті, що свідчить про активацію процесів ПОЛ і зниженні антирадикального захисту.

В. А. Макаруч та Г. О. Ушаковою (2012) оцінено динаміку змін показників системи ПОЛ–АОЗ у крові експериментальних щурів при переході гострого панкреатиту у хронічну форму. Встановлено, що при гострому панкреатиті значно зростає вміст церулоплазміну, який відображає активність запального процесу у ПЗ, а при хронізації процесу спостерігається поступове зниження його концентрації. Про заміщення паренхіми залози фіброзною тканиною у тварин з ХП свідчить зростання вмісту гіалуронової кислоти. Деструктивний процес у ПЗ тварин супроводжувався зростанням концентрації вторинного продукту ПОЛ – малонового діальдегіду: в 1,2 разу у групі з гострим панкреатитом, в 1,8 разу – у перехідній групі та в 1,4 разу – у групі щурів з ХП порівняно з контролем. Отримані дані свідчать про порушення рівноваги між ПОЛ і системою АОЗ у бік активації процесів вільнорадикального окислення на тлі зниження захисних механізмів при експериментальному панкреатиті.

Таким чином, ОС, що супроводжує ХП і АГ, негативно впливає на окремі сторони метаболізму. Надмірна інтенсифікація пероксидації веде до порушення мікроциркуляції, обмінних процесів і розвитку гіпоксії, що у випадку тривалого функціонування може пошкоджувати клітини і викликати їх загибель. При усіх варіантах ХП дисбаланс в системі ПОЛ-АОС є пошкоджувальною ланкою в ланцюзі метаболічного контролю, у формуванні і прогресуванні захворювання. Динаміка таких змін та їх вираженість свідчить про швидкість прогресування патологічного процесу і характер можливих ускладнень. Окрім того, доцільність використання показників ОС при ХП різної етіології обумовлена можливістю оцінки неспецифічної резистентності організму до різних ушкоджуючих агентів, поглиблює знання про



патогенез захворювання, дає можливість прогнозувати його перебіг і сприяє розробці оптимальних схем діагностики і терапії.

### **1.7. Сучасні методи діагностики екзокринної недостатності підшлункової залози**

Діагностика захворювань ПЗ ґрунтується на даних анамнезу і характерних клінічних симптомах, оцінці екзокринної і ендокринної діяльності органу і результатах інструментальних досліджень, здатних виявити наявність структурних змін.

Сучасні методи дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ поділяють на три групи: прямі методи визначення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ; непрямі методи; фекальні тести. Прямі методи пов'язані з безпосереднім визначенням активності ферментів в дуоденальному вмісті, а непрямі – з оцінкою процесів перетравлювання стандартних субстратів.

Як підкреслюють Р. А. Hart та D. L. Conwell (2015), існує багато (більше 200) тестів, які можна використовувати для діагностики ЗНПЗ, проте вони повинні бути адаптовані до кожного клінічного сценарію. Тести, які є зручними, але менш точними (наприклад, фекальної еластази, ФЕ-1), якісне визначення калорійності жиру) найкраще підходять для пацієнтів з високою дотестовою ймовірністю екскреторної недостатності ПЗ. Навпаки, дуже точні, але більш складні тести (наприклад, ендоскопічні) застосовують переважно у пацієнтів, які підозрюються у наявності зовнішньосекреторної недостатності або на ранніх стадіях ХП. Подальші дослідження необхідні для встановлення найбільш точного способу діагностування зовнішньосекреторної недостатності на всіх стадіях ХП.

Встановлення ЗНПЗ передбачає:

1) виявлення поліфекалії (>400 г/добу). Кал сального виду, сіруватого кольору, кашоподібний, в'язкий, з різким гнилісним запахом, погано змивається зі стінок унітазу. При мікроскопічному дослідженні можуть виявлятися креаторея – ознака важкого перебігу

панкреатиту; наявність крапель нейтрального жиру (стеаторея) – один з ранніх симптомів панкреатичної недостатності;

2) застосування інвазивних методів (дуоденальний, в т. ч. протоковий, з використанням секретинового, секретин-холецистокінінового, секретин-церулінового та інших стимуляторів секреції). Вони дають інформацію не лише по активності панкреатоцитів, але й характеризують кількісну сторону, що дуже важливо для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ і вибору дози обраного ферментного препарату. Прямі тести вважаються високочутливими, оскільки вони здатні виявити незначну екзокринну дисфункцію ПЗ, що виникає на фоні раннього фіброзу. Їх результати можуть бути використані для підтвердження діагнозу ХП. Проте, як і у випадку візуальних методів обстеження ПЗ, відсутність доведеного стандарту не дозволяє виявити реальну діагностичну цінність прямих тестів. У низці досліджень продемонстровано їх чутливість на рівні 72-94% за наявності значних змін ПЗ за даними візуальних досліджень. Водночас, висока вартість і технічна складність виконання прямих тестів є причиною їх невикористання як рутинних методів діагностики.

Використовуються неінвазивні методи: визначення добової стеатореї; дихальні тести; визначення активності ензимів у калі та інших біологічних субстратах (хімотрипсин, еластаза-1). Так, принцип панкреатичних дихальних тестів з використанням  $^{13}\text{C}$ -мічених субстратів ґрунтується на їх додаванні до тестових страв. Обирають субстрати, гідроліз яких відбувається у просвіті 12-палої кишки пропорційно активності панкреатичної ліпази. Речовини, які утворюються внаслідок гідролізу, абсорбуються, метаболізуються і перетворюються на  $^{13}\text{CO}_2$ , що видихується і може бути визначений за допомогою мас-спектрометрії або інфрачервоної спектроскопії.

Більш чутливим та специфічним методом діагностики вважають дослідження рівня сироваткового секретину. У. Віан та співавт. (2013) дуже важливою вважають роль секретину в ферментоутворенні (вплив на буферні властивості панкреатичного секрету), що забезпечує оптимум для активації ферментів і прямо та

опосередковано визначає рівень панкреатичної недостатності ПЗ. Враховуючи діагностичну значущість методу, F. Erchinger та співавт. (2013) рекомендують більш широке впровадження тесту в клінічну практику, що сприятиме правильному розумінню патогенетичних механізмів ХП у конкретного хворого та зумовлює доцільність оцінки рівня сироваткового секретину у сироватці крові як у період загострення захворювання, так і в період ремісії.

Визначення ФЕ-1 у хворих на ХП, що використовується як найбільш інформативний стандартний метод дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ, відображає ступінь структурного ураження ПЗ при хронічному процесі. За норму вважають рівень еластази-1  $>200$  мкг/г калу. Зниження рівнів ФЕ-1 нижче 200 мкг/г свідчить про різний ступінь вираженості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ: рівень ФЕ-1 від 100 до 200 – легка, помірна недостатність ПЗ;  $<100$  мкг/г – важкий ступінь недостатності. Виявлено майже 100 % чутливість зазначеного тесту при важкій зовнішньосекреторній недостатності ПЗ, 77-100 % – при помірній і близько 63 % – при легкій недостатності ПЗ. Специфічність тесту – близько 93 %. Низький показник чутливості при легкій зовнішньосекреторній недостатності ПЗ компенсується неінвазивністю, простотою виконання, та відносно низькою вартістю, також на показники тесту не впливає прийом ферментних препаратів.

Визначення ФЕ-1 дає кількісну характеристику, яка тісно корелює з глибиною порушень екскреторної функції ПЗ. Перевагою методу є відсутність впливу ферментної терапії на результати визначення ФЕ-1. Проте даний метод не позбавлений недоліків. Зниження ФЕ-1 чітко визначається при важкій і помірній недостатності функції ПЗ. При легкій недостатності чутливість методики знижується.

Таким чином, результати аналізу літератури дозволяють стверджувати, що проблема діагностики ХП із екзокринною недостатністю ПЗ залишається актуальною. Лабораторна оцінка ЗНПЗ, як і в цілому діагностика панкреатичної патології, традиційно вважається важким завданням. При цьому важливим є комплексний

підхід із застосуванням методів оцінки структури і функції ПЗ. Критеріями ЗНПЗ є підвищений вміст в калі нейтрального жиру при малозміненому вмісті жирних кислот. Підвищена кількість м'язових волокон в калі є пізнішою, ніж стеаторея, ознакою недостатності ПЗ і свідчить про важчий ступінь порушень. Кількісне визначення жиру в калі – трудомісткий, але досить інформативний тест. Зондові методи є досить інформативними, але трудомісткими, вартісними і можуть мати ускладнення. Беззондові методи діагностики простіші і мають мінімальний ризик ускладнень, проте характеризуються меншою чутливістю і специфічністю. Усі вони засновані на пероральному введенні специфічних субстратів для ферментів ПЗ. Альтернативою прямим методам оцінки ЗНПЗ стало визначення в калі еластази-1. Даний метод має найбільшу специфічність і чутливість – більше 90%. На відміну від інших тестів, визначення ФЕ-1 можна проводити, не відмінюючи препарати замісної терапії.

### **1.8. Терапевтичні методи корекції обмінних порушень у коморбідних пацієнтів із хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою**

При лікуванні хворих на ХП з екзокринною недостатністю ПЗ доцільне призначення дієти з різким обмеженням жиру, молока, кислої їжі. Прийом добового об'єму їжі ділять на 3-4 рази, виключають вживання алкогольних напоїв. Також відомо, що зміна способу життя, важливою складовою якої є використання різних дієтичних підходів, є одним із наріжних каменів при веденні пацієнтів з АГ.

Ведення пацієнтів із ХП передбачає призначення комплексного лікування: зниження секреції ПЗ і відновлення виходу секрету ПЗ в дванадцятипалу кишку. Вибір варіанту специфічного лікування хворих на ХП залежить від фази клінічного перебігу (загострення або ремісії) ХП; наявності і вираженості больового синдрому; наявності або відсутності екзокринної або ендокринної, тобто функціональної,

недостатності ПЗ, від її вираженості; наявності або відсутності ускладнень, супутньої патології.

Необхідною умовою ведення пацієнтів з ХП за наявності супутньої АГ є розробка адекватної тактики фармакотерапії, що одночасно з високою клінічною ефективністю має передбачати корекцію основних ланок виникаючих порушень.

Ефективним вважають призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в програмі лікування хворих на рецидивуючу форму ХП, що поєднується з ГХ, що окрім контролю АТ, сприяють профілактиці рецидивів ХП, а також швидшому досягненню клінічної і лабораторно-інструментальної ремісії захворювання, адекватній корекції метаболічних порушень і значимому підвищенню якості життя пацієнтів. за рахунок підвищення швидкості редукції клінічної симптоматики ХП. Аналогічні дані отримано В. Silva Rde та співавт. (2010), в експериментальному дослідженні яких показано, що антигіпертензивні препарати, такі як лізиноприл і лозартан, можуть позитивно впливати на зменшення фіброзу ПЗ в моделях обструктивного панкреатит.

Одним із найважливіших компонентів лікування панкреатиту є замісна ферментна терапія (ЗФТ), що є основою лікування при формуванні ЗНПЗ в якості замісної терапії, а також використовуються для пригнічення зовнішньосекреторної функції ПЗ в гостру фазу хвороби, оскільки їх надходження до дванадцятипалої кишки руйнує релізінг-пептиди секретину і холецистокініну, викликаючи зменшення панкреатичної секреції, забезпечуючи функціональний спокій ПЗ, що є основою купірування гострої фази хвороби. Класичними показаннями до призначення ЗФТ є симптоматична стеаторея (діарея і/або втрата ваги) або стеаторея з виділенням більше 15 г жиру за добу.

Н. Ramesh та співавт. (2013) оцінювали ефективність та безпечність прийому панкреатину (панкреоліпази) протягом одного року пацієнтами  $\geq 18$  років з екзокринною недостатністю ПЗ внаслідок ХП. Пацієнти (n=48) отримували панкреатин (Creon® 40000 MMS™) у дозі 80 000 ОД ліпази з кожним із трьох основних

прийомів їжі/день і 40 000 з кожним з трьох перекусів/день. Встановлено значне поліпшення у порівнянні з базовою лінією ЗФТ коефіцієнту поглинання жиру (CFA:  $22,7 \pm 12,2\%$ ), коефіцієнту поглинання азоту (CNA:  $6,5 \pm 7,9\%$ ), маси тіла ( $4,9 \pm 4,9$  кг), ІМТ ( $1,9 \pm 1,9$  кг/м<sup>2</sup>), і більшості лабораторних показників. Середня щоденна частота стільця знижена з 2,8 до 1,6. Також спостерігалось покращення клінічних симптомів та відповідно якості життя. Лікувальні побічні ефекти спостерігались у 64% пацієнтів; 13% пацієнтів повідомили, що побічні ефекти погіршували ефективність лікування. За висновками авторів, у пацієнтів із екзокринною недостатністю ПЗ внаслідок ХП терапія панкреатином протягом року пов'язана з суттєвим покращенням абсорбції жиру, азоту та параметрів харчування, покращенням клінічних симптомів та сприятливим профілем безпеки та переносимості.

Поєднане застосування ферментних препаратів усуває (зменшує) інтенсивність болю, частоту діареї вже в перші 3-7 днів, а також знижує необхідність у додатковому використанні міотропних спазмолітиків і анестезуючих препаратів (нерідко дозволяють виключити їх застосування). При необхідності в комплексному лікуванні хворих на ХП можуть бути використані антагоністи гістамінових H<sub>2</sub>-рецепторів, інгібітори протонної помпи або антацидні, що не всмоктуються, спазмолітичні або холінолітичні препарати, а також анальгетики, антибіотики, плазмозамінні розчини.

Зручною тактикою підбору дози ферментних препаратів є принцип ступінчастої терапії. Ступінчаста ферментна терапія включає проведення ЗФТ з поступовим підвищенням (step-up) або зниженням (step-down) дози ферментного препарату. Частіше використовується тактика step-down з поступовим зниженням дози препарату і знаходженням оптимальної для пацієнта дози ЗФТ. Встановлено, що ступінчаста терапія дозволяє підвищити прихильність пацієнтів до лікування до 97%.

Ґрунтуючись на даних про зв'язок ХП з ОС, зниженням антиоксидантного захисту, проводиться визначення ефективності АО в комплексній терапії ХП. Так, Г. Д. Фадєєнко та співавт. (2012)

підкреслюють, що оскільки патогенез ХП пов'язаний з ОС, і у пацієнтів з ХП часто зустрічається селенодефіцит, доцільним є застосування селеніту натрію – «Цефаселя», що дозволяє значно підвищити рівень селену і нормалізувати показники ПОЛ. «Цефасель» є ефективним і безпечним препаратом в комплексному лікуванні ХП як на початковому етапі купірування загострення захворювання, так і для контролю за клінічними проявами (в першу чергу, болем) після досягнення ремісії. Аналогічні дані було отримано Р. Vhardwaj та співавт. (2009), які призначали комбіновану антиоксидантну терапію, що включала селен,  $\beta$ -каротин, вітамін С, вітамін Е і метіонін 86 хворим на ХП (35 – з алкогольним та 92 – з ідіопатичним). При цьому вивчення прооксидантного статусу на тлі застосування комбінованої антиоксидантної терапії продемонструвало регрес маркерів ПОЛ і збільшення концентрації показників неферментативної АОС. За висновками авторів, антиоксидантна терапія є ефективною для полегшення болю та зниження рівнів ОС у пацієнтів з ХП. Водночас, на думку G. H. Cai та співавт. (2013), незважаючи на те, що застосування антиоксидантів є досить перспективним при веденні хворих на ХП, особливо з больовою формою, у зв'язку з недостатньо дослідженим станом АОС пацієнтів з ХП обґрунтованість застосування антиоксидантів не є доведеною і потребує подальших досліджень.

Редукована за калорійністю дієта повинна доповнюватися усіма вітамінами, а низькожирову дієту доцільно поєднувати з прийомом жиророзчинних вітамінів. Прийом вітамінів, магнію, кальцію, калію має також принципове значення при ССЗ. Використання вітамінно-мінеральних комплексів з різним набором і вмістом вітамінів і мінералів при лікуванні забезпечує персоналізований, тобто індивідуальний підхід.

Медикаментозна корекція порушень ліпідного обміну для зниження ризику ССЗ та їх ускладнень зводиться до призначення статинів з метою зменшення вмісту в крові холестеролу ліпопротеїнів низької щільності. Водночас, триває пошук засобів корекції ліпідного обміну при поєднаному перебігу ССЗ та ХП. Так, полікозанол

(фітостатин) у комплексному лікуванні хворих з ХП у поєднанні з гіперліпідемією та ІХС сприяв поліпшенню показників холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, тригліцеролу і атерогенного індексу, що дозволяє авторам говорити про достатню гіполіпідемічну ефективність препарату.

Таким чином, лікування ХП в умовах супутньої ГХ є складним завданням і включає дієтичні рекомендації, усунення етіологічного чинника, купірування загострення, корекцію зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. При загостренні використовують знеболюючу, протизапальну, антибактеріальну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну терапію. Значне місце в лікуванні ХП займають ферментні препарати. Мають місце дискусії з приводу того, наскільки ферментні препарати здатні вплинути на зниження секреції власних ферментів ПЗ. Проте важливість, доцільність і необхідність замісної ЗФТ не підлягає сумніву. Також досліджується ефективність призначення комбінованих антиоксидантів, засобів корекції ліпідного профілю в комплексній терапії ХП.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **2.1. Загальна характеристика об'єкту дослідження, принцип формування груп спостереження**

Для реалізації поставленої мети ми провели комплексне обстеження 102 хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні Хустської центральної районної лікарні з діагнозом хронічний панкреатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії. Для порівняння результатів була сформована контрольна група (практично здорові особи), репрезентативна за статтю, віком і місцем проживання (n=23).

Встановлення діагнозу і тактика лікування ХП здійснювалися відповідно до вимог “Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації Хронічний панкреатит”, затвердженого наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014, враховуючи скарги пацієнтів, результати анамнезу захворювання, життя, об'єктивного обстеження та показники лабораторних та інструментальних досліджень.

Встановлення діагнозу ГХ та схема лікування базувалися на основних вимогах “Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги Артеріальна гіпертензія”, затвердженого наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року, клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension (ESH) і Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology (ESC) (2013 р. та 2018 р.).

Критерії включення пацієнтів у дослідження: ознаки загострення ХП та наявність супутньої ГХ II стадії, 1-2 ступенів із кардіоваскулярним ризиком різного рівня, що підтверджено результатами суб'єктивного, об'єктивного обстежень, лабораторно-інструментальних методів; наявність інформованої згоди пацієнтів на проведення усіх діагностично-лікувальних заходів.

Критерії виключення/невключення: онкологічні, інфекційні, автоімунні, нейропсихічні захворювання, вагітність, ниркова та/або печінкова недостатності, симптоматична артеріальна гіпертензія, ГХ I та III стадій, важкі порушення ритму та провідності, вади серця, серцева недостатність III стадії, непереносимість препаратів, які застосовувалися для лікування, оперативне втручання протягом останнього місяця, вживання наркотичних та психотропних засобів, відмова приймати участь у дослідженні.

Вибірку пацієнтів ми поділили на дві досліджувані групи в залежності від схеми лікування. Тривалість терапії обох груп становила вісім тижнів. I група (n=53) отримувала базову терапію (БТ) відповідно до вимог “Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації Хронічний панкреатит” (наказ МОЗ України № 638 від 10.09.2014), “Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги Артеріальна гіпертензія” (наказ МОЗ України № 384 від 24 травня 2012 року), клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension (ESH) і Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology (ESC) (2013 р. та 2018 р.). Схема базової терапії ХП (I група, БТ) включала: корекцію режиму харчування (дієта №5), спазмолітики, поліферментні препарати та інгібітори протонної помпи (для створення функціонального спокою ПЗ). Лікування ГХ було спрямоване на досягнення нормалізації рівня АТ, модифікацію факторів ризику та в кінцевому результаті зменшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. При виявленні ознак супутньої патології (хронічного холециститу, гастриту, гастроєзофагальної рефлюксної хвороби, гастродуоденіту, цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності I-IIA стадій, порушень ритму та провідності) пацієнтів було проконсультовано гастроентерологом, кардіологом, ендокринологом з призначенням відповідної адекватної терапії, корекцією харчування та модифікацією способу життя.

Лікування II групи (n=49) передбачало призначення БТ з оптимізацією шляхом додаткового включення наступних препаратів: “Селен з цинком актив” (виробник – ООО “Еліт-фарм” сертифікований МОЗ України ТУ У 15.8-32547646-001-2003), “Фолієва кислота” (виробник – ПрАТ “Технолог”, Україна. Реєстраційне посвідчення: UA/4380/01/01 з 07.07.2016, Наказ МОЗ України №1495 від 29.11.2017) та “Епадол-нео” (виробник – АТ «Київський вітамінний завод». Реєстраційне посвідчення: UA/12187/01/01 з 12.04.2017, Наказ МОЗ України № 799 від 26.04.2017). Препарат “Епадол нео” призначався по 1000 мг \* 2 рази на добу впродовж 8 тижнів. Фолієва кислота у дозі 5 мг \* 1 раз на добу впродовж перших чотирьох тижнів, а “Селен з цинком актив” по 1 табл. (50, 0 мкг селену, 10, 0 мг цинку) \*1 раз на добу вранці – з п’ятого по восьмий тиждень включно, коли прийом фолієвої кислоти припинявся. Розробка саме такої послідовності призначення додаткових засобів зумовлена тим, що цинк пригнічує всмоктування фолієвої кислоти за рахунок утворення нерозчинних комплексів.

Дизайн дослідження – відкрите проспективне одноцентрове дослідження у паралельних групах. Етапність проведення дослідження відтворена на рис. 2.1.



Рис. 2.1. Дизайн дослідження

## 2.2. Клініко-лабораторні методи дослідження

Не виявлено статистично значимої відмінності між досліджуваними групами за віком: середній вік пацієнтів I групи –  $49,7 \pm 9,6$  років, II групи –  $52,1 \pm 9,5$  років, контрольної –  $48,3 \pm 5,1$  років. Розподіл обстежених за місцем проживання (місто/село) та за статтю зображено на рисунках 2.2, 2.3.

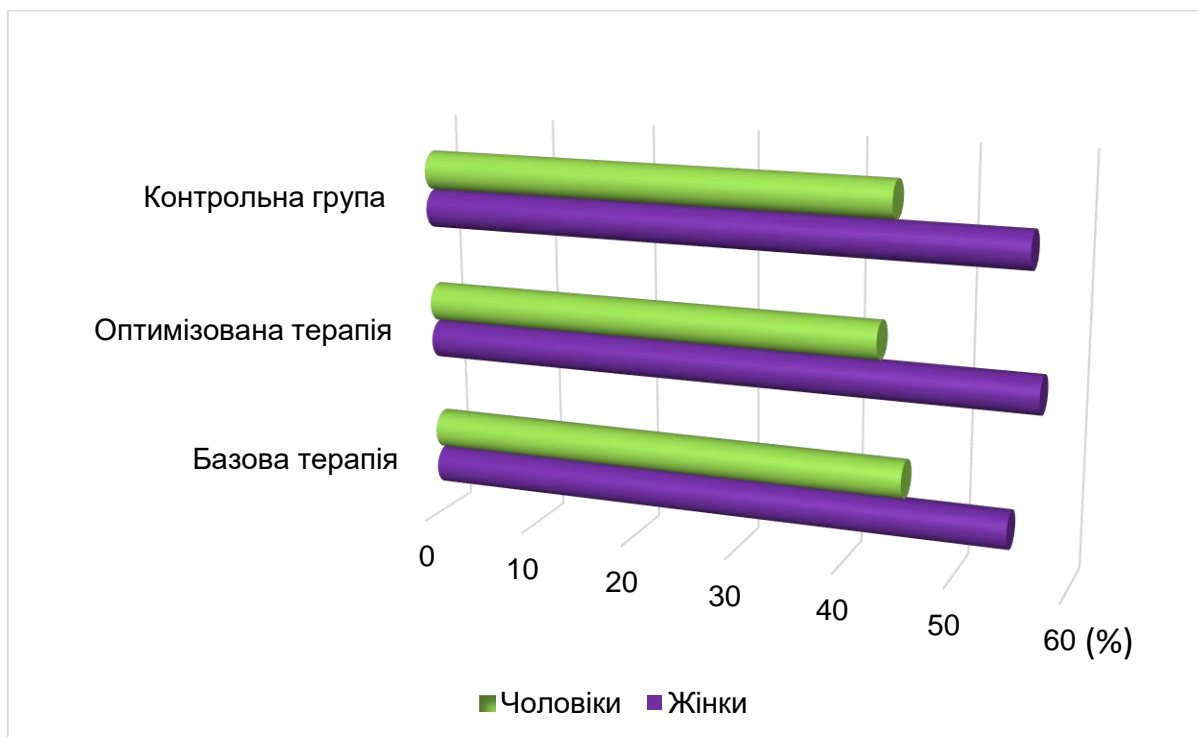


Рис. 2.2. Гендерний розподіл

Аналіз гендерного розподілу вказував на незначне переважання осіб жіночої статі у всіх групах (54,7%, 57,1%, 55,9% відповідно).

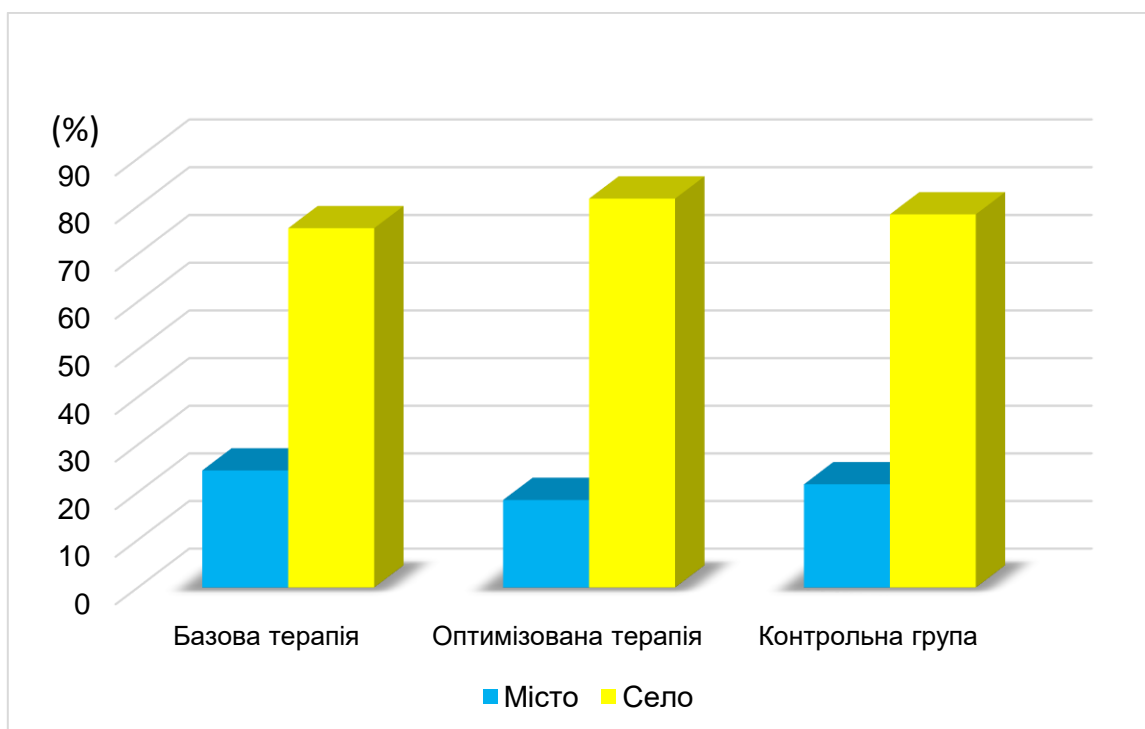


Рис. 2.3. Розподіл пацієнтів за місцем проживання

Серед обстежених у всіх групах превалювали мешканці сільської місцевості (75,4% (n=40) – у I групі, 81,6% (n=40) – у II групі та 78,3% (n=18) – у контрольній групі).

Усі пацієнти досліджуваних груп були обстежені за загальноприйнятою методикою у чіткій послідовності: збір скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивне обстеження (огляд, пальпація, перкусія та аускультация, вимірювання АТ та характеристика пульсу), лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, визначення екзокринної функції ПЗ, мінерального складу крові, маркерів запалення і антиоксидантного статусу, копроскопія) та інструментальні (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, електрокардіографія, ехокардіоскопічне дослідження, езофагофіброгастроуденоскопія, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (n=12) методи дослідження.

Окрім цього, проводилося антропометричне вимірювання, а саме: визначення зросту та маси тіла. Показник зросту оцінювали за допомогою медичного зростоміра з точністю до 1 сантиметра, а масу тіла – за допомогою медичних вагів з точністю до 0,5 кг за відсутності верхнього одягу. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)} \quad (2.1)$$

Оцінку отриманих результатів проводили за шкалою (ВООЗ, 1997 р.), яка подана у табл. 2.1.

*Таблиця 2.1*

**Нормативні значення індексу маси тіла**

ІМТ (кг/ м <sup>2</sup> )	Інтерпретація
< 18,4	Недостатня вгодваність
18,5 – 24,9	Нормальна маса тіла
25,0 – 29,9	Надлишкова маса тіла
30,0 – 34,9	Ожиріння I ступеню
35,0 – 39,9	Ожиріння II ступеню
> 40,0	Ожиріння III ступеню

Інтенсивність болю визначали за допомогою 10-бальної візуально-аналогової шкали (J. J. Bonica, 1990 р.) – методу суб'єктивної оцінки больових відчуттів. Методика полягає у тому, що

пацієнт відмічає на лінії довжиною 10 см точку, яка найточніше відтворює вираженість болю. Ліва межа лінії – це відсутність болю (0 балів), а права межа – максимальний біль (10 балів).

Для виявлення впливу фактору вживання алкоголю на формування ХП визначали прихований потяг до алкоголю, застосовуючи анкету CAGE, яка включала такі запитання:

а) Чи відчували Ви коли-небудь необхідність скоротити вживання спиртних напоїв?

б) Чи дратує Вас, коли інші критикують Ваше зловживання спиртними напоями?

в) Чи маєте Ви почуття провини після прийому алкоголю?

г) Чи важко Вам прокинутися наступного дня після прийому алкоголю?

При наявності позитивної відповіді ставився 1 бал. Всі набрані бали сумувалися і при сумі 2 та більше балів встановлювався прихований потяг до алкоголю.

Показник “пачко-років” у пацієнтів, які підтверджували наявність шкідливої звички тютюнопаління, обчислювали за формулою:

$$\text{кількість викурених за день цигарок} \times \text{кількість років паління} / 20 \quad (2.2)$$

Ретельне розпитування пацієнтів дозволило встановити ознаки супутніх захворювань у обстежених нами пацієнтів. Окрім ураження ПЗ виявлено симптоми ураження жовчовивідних шляхів, езофаго-гастро-дуоденального фрагменту травного тракту та розлади на рівні ендокринної системи. Лідуючу позицію серед супутніх захворювань ШКТ займав хронічний холецистит у фазі ремісії, який діагностовано у 35 (34,3%) пацієнтів, що, безумовно, обумовлено анатомо-морфологічними особливостями вивідних шляхів. Також у 10 (9,8%) обстежених в анамнезі виконана холецистектомія у зв'язку із наявністю калькульозного холецистититу.

На рівні езофаго-гастро-дуоденального відрізка травної системи теж встановлено патологічні зміни, які кінцево було підтверджено завдяки ендоскопічній езофагогастродуоденоскопії. Найчастіше реєструвалися гастрит (n=25; 24,5%), гастродуоденіт у 14 (13,7%)

пацієнтів, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба – у 7 (6,9%) обстежених. Ізольованих змін на рівні дванадцятипалої кишки не спостерігалося.

У 9 (8,8%) пацієнтів встановлено діагноз ішемічної хвороби серця, серцеву недостатність I-II А стадій. Ознакою дисфункції на рівні ендокринної системи був виявлений цукровий діабет у 17 (16,7%) хворих з коморбідною патологією, що обумовлено розладами ендокринної функції ПЗ в умовах хронічного запалення органу.

Вимірювання АТ здійснювали відповідно до загальноприйнятої методики аускультативної тонів за Н. С. Коротковим стандартним сфігмоманометром. Дослідження виконували у сидячому положенні пацієнта. Показники САТ і ДАТ встановлювали після трьохкратного вимірювання на плечовій артерії з двоххвилинним інтервалом за умови не менше ніж 30-хвилин відпочинку після фізичного навантаження, прийому кави чи випалювання цигарки. Базуючись на отриманих показниках, визначали показник пульсового артеріального тиску (ПАТ) за наступною формулою:

$$\text{ПАТ} = \text{САТ} - \text{ДАТ} \text{ (мм.рт.ст.)} \quad (2.3)$$

Підтвердженням діагнозу ГХ слугували такі показники АТ: САТ > 139 мм. рт. ст., ДАТ > 89 мм. рт. ст.

Пульс досліджували на променевої артерії пальпаторним методом, підраховували його частоту за одну хвилину та проводили оцінку його провідних характеристик (ритм, наповнення, напруження, величина, форма).

Загальний аналіз крові (ЗАК). Визначення вмісту гемоглобіну проводили за допомогою гемометра, кількість еритроцитів підраховували автоматичним лічильником. Щодо кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули, то концентрацію білих кров'яних тілець визначали пробірковим методом М. П. П'ятницького, а лейкоцитарну формулу підраховували у пофарбованих за Романовським - Гімзою мазках периферичної крові. Вимірювання ШОЕ виконували за методикою Панченкова.



Для лабораторного дослідження здійснювався забір крові з ліктьової вени у ранковий час натще після 12 годинного голодування у 4 вакуумні пластикові пробірки.

Частина досліджень виконувалась на плазмі, частина – на сироватці. Пробірка № 1 – пробірка для біохімічного дослідження крові (загального білка, альбуміну, глобуліну, загального білірубіну, лужної фосфатази, аспартатамінотрансфрази та аланінамінотрансфрази, креатиніну, сечовини, загального холестеролу, амілази, К, Na, Ca, Cl) автоматичним аналізатором “Assej Stat Lab” (Швейцарія) на базі клінічної лабораторії Хустської центральної районної лікарні. Пробірка № 2 (з цитратом натрію 3,2%) – для визначення рівня фібриногену в плазмі автоматичним аналізатором “Assej Stat Lab” (Швейцарія) на базі клінічної лабораторії Хустської центральної районної лікарні. Пробірка № 3 (з літій гепарином) – визначення вмісту селену та цинку плазми крові. Після попереднього заморожування транспортувалася у кріоконтейнері при дотриманні термоланцюжка (-30° С) у лабораторію факультету гуманітарних і природничих наук Пряшівського університету для подальшого дослідження. Пробірка № 4 транспортувалася у лабораторію “Сінево” для визначення трансферину, фолієвої кислоти,  $\alpha$ 1-антитрипсину, ліпази, кортизолу, глутатіонпероксидази, інтерлейкіну-4 та -6, тригліцеролу, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, аполіпопротеїнів В та А1 у сироватці крові.

Концентрації загального білка та його фракцій, загального білірубіну, креатиніну, сечовини, лужної фосфатази, аспартатамінотрансфрази та аланінамінотрансфрази проводили за загальноприйнятими методиками на автоматичному аналізаторі “Assej Stat Lab” (Швейцарія).

Для визначення феномену “відхилення ферментів у крові” застосовували вимірювання концентрацій амілази, ліпази у крові. Вміст амілази у крові визначали за допомогою методу Каравея, рівень ліпази у крові – ферментативно-колориметричним методом (тест-система «Roshe Diagnostics» (Швейцарія). Метод Каравея застосовували і для вимірювання концентрації діастази у сечі.

Інформативність визначення активності діастази у сечі є високою за умови проведення лабораторного дослідження протягом 2 годин від моменту забору сечі.

На противагу панкреатичним ферментам та як один із індикаторів запалення, досліджувався рівень  $\alpha$ 1-АТ у крові, використовуючи імунотурбідиметричний метод із застосуванням набору реактивів фірми «Roshe Diagnostics» (Швейцарія).

Наступним дослідженням, яке є прямим вказівником екболічної спроможності ПЗ, було визначення еластази-1 у калі. Для цього застосовували імуноферментний аналіз ELISA (Pancreatic Elastase 1 Stool Test) із діагностичним тестовим набором (виробник – ScheVo Biotech AG, Німеччина). Це дослідження давало нам змогу встановити ступінь ЗНПЗ. Оцінку екзокринної функції проводили відповідно до нижченаведеної градації (табл. 2.2).

*Таблиця 2.2*

#### **Оцінка екзокринної функції підшлункової залози**

Рівень ФЕ-1, мкг/г калу	>200	150-200	100-150	<100
Екзокринна функція ПЗ	збережена	легка ЗНПЗ	помірна ЗНПЗ	важка ЗНПЗ

Для дослідження стану ліпідного гомеостазу визначалася концентрація проатерогенних та антиатерогенних фракцій ліпідів у крові та їх співвідношення. Рівень ЗХС визначали ферментативним методом з використанням реагентів фірми «PZ Cormay S. A.» (Польща), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – ферментативним методом із синтетичним полімером та детергентом, використовуючи набори фірми «HORIBA ABX» (Франція) та ТГ – ферментативним методом: ліпаза/пероксидаза, застосовуючи реактиви виробника «HORIBA ABX» (Франція). Для вимірювання вмісту холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) у крові пацієнтів використовували розрахунковий метод (формулами Фрідевальда (Friedewald), дотримуючись умови, щоб вміст тригліцеролу у крові не перевищував 4,5 ммоль/л.

Формули Фрідевальда:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2) \text{ (ммоль/л)} \quad (2.4)$$

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ЛПНЩ} + \text{ЛПВЩ}) \text{ (ммоль/л)} \quad (2.5)$$

Базуючись на отриманих результатах, ми проводили розрахунок індексу атерогенності (ІА) за формулою Клімова А. Н. (1977):

$$\text{ІА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ} \quad (2.6)$$

Окрім фракційного аналізу ліпідограми, нами проводилося визначення концентрації аполіпопротеїнів у крові обстежених пацієнтів. Ми досліджували вміст антиатерогенного Апо А1 та проатерогенного Апо В. Для цього використовувався імунотурбідиметричний метод із застосуванням реактивів тест-системи «Roche Diagnostics» (Швейцарія). Наступною була оцінка співвідношення Апо В / Апо А1, як предиктора серцево-судинного ризику (у нормі менше 1).

Щодо референтних величин показників ліпідного обміну, то вони базувалися на вітчизняних, Європейських (ESC, ESH, 2013) та Американських (АНА/АСС/ТOS, 2013) рекомендаціях, і залежали від рівня серцево-судинного ризику (ССР). Так, для пацієнтів з високим ССР показники норми відрізнялися від таких, як для хворих із дуже високим ССР лише для рівнів ЗХС (у першому випадку <4,5 ммоль/л, у другому <4,0 ммоль/л) та ХС ЛПНЩ (у першому – <2,5 ммоль/л, а у другому – <1,8 ммоль/л). І для всіх пацієнтів цільові рівні тригліцеролу (ТГ) (<1,7 ммоль/л), ХС ЛПВЩ (для жінок >1,29 ммоль/л та для чоловіків >1,04 ммоль/л) та ІА (<3) співпадали. Референтні величини Апо А1 займають наступний діапазон: для чоловіків – 1,04-2,02 г/л, для жінок – 1,08-2,2 г/л; Апо В – для чоловіків – 0,66-1,33 г/л, для жінок – 0,6-1,172 г/л; Апо В/Апо А1 – <1.

При визначенні вмісту макро- та мікроелементів у плазмі крові хворих на ХП у поєднанні з ГХ було вжито методики кількох видів:

- а) для вимірювання концентрації калію – турбідиметричний метод без депротейнування;
- б) натрію – колориметричний метод з фосфоназою III;
- в) кальцію – фотометричний метод з арсеназою III;
- г) хлору – фотометричний метод;

д) селену – спектрофлуориметрія після “мокрої” мінералізації проби;

е) цинку – електротермічна атомно-абсорбційна спектроскопія.

Для визначення К, Са, Na, Cl у плазмі крові використовувалися загальновідомі методики. Принципи методик визначення Se та Zn вимагають детального опису.

Визначення селену проведено методом спектрофлуориметрії (з реагентом 2,4-діамінонафталіном) після «мокрої» мінералізації проби, за допомогою спектрофлуориметра «Hitachi F-7000». Дослідження здійснювалося у лабораторії факультету гуманітарних і природничих наук Пряшівського університету (Словаччина). Принцип методу полягає у «мокрій» мінералізації досліджуваного взірця плазми крові з використанням суміші нітратної ( $\text{HNO}_3$ ) та хлорної (перхлоратної) кислот ( $\text{HClO}_4$ ). Мінералізат, який отримують при цьому, аналізують на вміст селену. Сутність визначення селену: сполуки селену (VI), які знаходяться в мінералізаті, відновляються до сполук селену (IV) за участю розчину хлоридної кислоти. Утворені сполуки Se (IV) – селеніт-іони взаємодіють з 2,4-діамінонафталіном в кислому середовищі з наступним формуванням сполуки 4,5-бензопіазоселенулу, яка екстрагується гексаном. В гексановому екстракті 4,5-бензопіазоселенулу вимірюють інтенсивність флуорисценсії (при  $\lambda=519$  нм), яка є пропорційною вмісту селену у вихідній пробі.

Визначення вмісту цинку проводили методом електротермічної атомно-абсорбційної спектроскопії. Як хімічний модифікатор використано нітрат паладію. При виборі параметрів роботи комплексу враховували загальноприйняті рекомендації. Вимірювання проводили з використанням звичайних графітових кювет. Об'єм аналізованої проби – 20 мкл. Визначення цинку здійснювали в таких умовах (довжина хвилі, нм/ширина щілини, нм): Zn – (213,9/0,7).

Для оцінки відповіді організму на активацію хронічного запального процесу у пацієнтів досліджуваних груп ми визначали концентрацію інтерлейкінів у сироватці крові: прозапального IL-6 та антизапального IL-4. Для цього застосовано метод твердофазного імуноферментного аналізу з використанням реагентів тест-системи «Вектор БЕСТ» (Росія).

Одним із гострофазових показників запального процесу є С-реактивний білок. Ми використовували напівкількісну оцінку цього показника, застосовуючи метод латексної преципітації (реактиви виробника «Філісіт Діагностика», Україна). Принцип методу: С-реактивний протеїн, який циркулював у крові пацієнта, взаємодіє з анти СРБ-антитілами, що зв'язані із елементами латексу, з появою видимої преципітації комплексу "антиген-антитіло". Результат оцінювали за ступенем макроскопічно видимої реакції осадження (від "+" до "++++").

Концентрацію фібриногену у крові пацієнтів визначали гравіметричним методом Р. А. Рутберга (1961р). Кількісний вміст кортизолу, як маркера наявності стресової реакції, досліджували у крові пацієнтів імуноферментним методом з використанням реагентів виробника «DRG Instruments GmbH» (Німеччина).

Для дослідження потужності антиоксидантного захисту ми вимірювали концентрацію глутатіонпероксидази у сироватці пацієнтів. Визначення цього показника проводили за допомогою імуноферментного методу, застосовуючи реактиви фірми «Cloud-Clone Corp.» (США).

Рівень трансферину у сироватці досліджуваного контингенту вимірювали з використанням імунотурбідиметричного методу. Концентрацію фолієвої кислоти у сироватці досліджували, використовуючи імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією. Для обох досліджень застосовували тест-системи реактивів виробника «Roche Diagnostics» (Швейцарія).

Копроскопія передбачала макро- та мікроскопічне дослідження біоматеріалу. Мікроскопічне дослідження здійснювали шляхом приготування нативних та забарвлених препаратів (з розчином Люголя для виявлення зерен крохмалю та йодофільної флори; з розчином Судану III для диференціації крапель нейтрального жиру; з розчином Гехта для диференціації кристалів жирних кислот та виявлення мила; з гліцерином для виявлення яєць гельмінтів та найпростіших).

### 2.3. Інструментальні методи дослідження

УЗД ОЧП здійснювалося за допомогою апарату LOGIQ 7 (США, 2008 р.) з використанням датчика С (convex) 3-5 МГц. При проведенні обстеження аналізували структуру ПЗ, її розміри, чіткість та рівність контурів, однорідність паренхіми, наявність гіпо- чи гіперехогенних включень, стан протокової системи (діаметр вірсунгової протоки, наявність чи відсутність її деформації). Отримані результати морфологічної характеристики аналізували, спираючись на Марсельсько-Кембриджську класифікацію. Для отримання максимально повної інформації про стан ПЗ усім пацієнтам УЗД ОЧП виконували на 3 день перебування у стаціонарі натще з попереднім проведенням підготовки, яка включала виключення з раціону продуктів, що викликають метеоризм.

ЕФГДС проводилася за допомогою фіброгастродуоденоскопа PENTAX FG29W (Японія, 2008 р.). Це дослідження дало нам змогу оцінити прохідність, стан слизової оболонки (наявність набряку, гіперемії, ерозій, тріщин чи виразкових дефектів, вип'ячувань, вираженість складок) стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки, роботу сфінктерного апарату, виявити наявність гатро-езофагального та дуодено-гастрального рефлюксу.

ЕРХПГ виконувалася на базі ЗОКЛ імені А. Новака, за допомогою дуоденоскопа "Olimpus" TJF-20 з бічною оптикою. На рівні фатерового сосочка 12-палої кишки вводили катетер, через який заповнювали протокову систему ПЗ контрастною речовиною (тріомбрасом). Контрастування проводилось поетапно під обов'язковим візуальним "онлайн" контролем на рентгенівській установці з ЕОП фірми "Philips" до отримання достатнього для верифікації зображення. Інтерпретацію результатів здійснювали за критеріями Марсельсько-Кембриджської класифікації.

Реєстрація ЕКГ здійснювалася на дванадцятиканальному електрокардіографі SCHILLER AT-2. Графічна реєстрація біопотенціалів серця на паперовій стрічці та послідовність подальшого аналізу відповідали стандартам електрокардіографічної діагностики.

Ехокардіоскопію виконували на апараті LOGIQ 7 (США, 2008 р.) з використанням датчика С (convex) 2-5 МГц. Методика, техніка реєстрації, а також алгоритм аналізу відповідали загальноновизнаним правилам.

Весь об'єм клінічного, лабораторного та інструментального досліджень виконувався до початку терапії усім пацієнтам. Тривалість лікування в умовах стаціонару становила  $9,31 \pm 3,74$  днів. Для пацієнтів, які отримували БТ, рекомендації лікування на амбулаторному етапі здійснювалися відповідно до вимог уніфікованих клінічних протоколів. Група хворих, які отримували ОТ, на фоні базової терапії, необхідної для лікування поєднаної патології в амбулаторних умовах, продовжували прийом фолієвої кислоти, омега-3 поліненасичених жирних кислот, цинку та селену відповідно до розробленої нами схеми. Кінцеве комплексне обстеження пацієнтів, за винятком копроскопії, ЕРХПГ, ЕФГДС, ЕКГ та Ехо-КС здійснювалося через 8 тижнів терапевтичного лікування (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Перелік виконаних обстежень**

Дослідження	Контрольна група	До лікування		Після лікування	
		Базова терапія	Оптимізована терапія	Базова терапія	Оптимізована терапія
1	2	3	4	5	6
Клініко-анамнестичне дослідження	-	53	49	53	49
Загальний аналіз крові	23	53	49	53	49
Біохімічне дослідження крові	23	53	49	53	49
Визначення рівня ферментів підшлункової залози у крові, сечі, калі	23	53	49	53	49
Вимірювання показників мінерального складу крові	23	53	49	53	49
Визначення концентрації запальних маркерів (ІЛ-4, ІЛ-6, кортизолу, фібриногену, С-реактивного протеїну)	23	53	49	53	49

Продовження табл. 2.3

1	2	3	4	5	6
Визначення показників антиоксидантного захисту (Se, Zn, глутатіонпероксидази, трансферину)	23	53	49	53	49
Копроскопія	-	53	49	-	-
Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія	-	5 (на 7-10 день стаціон. л-ня)	7 (на 7-10 день стаціон. л-ня)	-	-
Езофагогастродуоденоскопія	-	53	49	-	-
Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини	-	53	49	53	49
Ехокардіоскопія	-	53	49	-	-
Електрокардіографія	-	53	49	-	-

#### 2.4. Статистичний аналіз отриманих результатів

Статистичний аналіз отриманих нами результатів здійснювали на персональному комп'ютері HP ProBook 450 G3, використовуючи пакети програм Microsoft Office Excel та Statistica for Windows версії 10.0. Відмінність вважали достовірною при  $p < 0,05$ . Результати представлені як  $M \pm m$ , де  $M$  – середня арифметична величина, а  $m$  – стандартна похибка. Статистичну значимість ( $p$ ) середніх значень досліджуваних вибірок із нормальним розподілом оцінювали, застосовуючи критерій Стьюдента, а за відсутності ознак нормального розподілу – критерій Уїлкоксона. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ). Сила кореляційного зв'язку вважалася прямою (позитивною) сильною при  $0,7 \leq r \leq 1,0$ , середньої сили при  $0,3 \leq r \leq 0,69$  та слабкою при значенні коефіцієнта кореляції  $\leq 0,29$ . Сила негативного (зворотнього) зв'язку поділялася по тому ж принципу, за виключенням від'ємного знаку перед коефіцієнтом кореляції. Виконано і множинний регресійний лінійний аналіз. На відміну від



кореляційного аналізу, регресійний аналіз не тільки свідчить про наявність залежності між незалежною змінною і однією або декількома залежними змінними, але і дозволяє кількісно визначити цю залежність.

На основі викладених матеріалів 2 розділу можна зробити такі висновки:

1. Для реалізації поставленої мети було сформовано дві групи пацієнтів. I група (n=53) отримувала базову терапію відповідно до вимог уніфікованих клінічних протоколів, лікування II групи (n=49) було оптимізованим шляхом додаткового включення до базової терапії наступних препаратів: “Селен з цинком актив”, “Фолієва кислота” та “Епадол-нео”. Тривалість терапії становила 8 тижнів. Для порівняння результатів була сформована контрольна група (практично здорові особи), репрезентативна за статтю, віком і місцем проживання (n=23).

2. Середній вік обстежених I групи –  $49,7 \pm 9,6$  років, II групи –  $52,1 \pm 9,5$  років, контрольної –  $48,3 \pm 5,1$  років. Аналіз гендерного розподілу вказував на незначне переважання осіб жіночої статі у всіх групах (54,7%, 57,1%, 55,9% відповідно). Серед обстежених превалювали мешканці сільської місцевості (75,4% (n=40) – у I групі, 81,6% (n=40) – у II групі та 78,3% (n=18) – у контрольній групі).

3. Анамнестично встановлено супутні патології: хронічний холецистит (n=35), гастрит (n=25), гастродуоденіт (n=14), гастроєзофагальну рефлюксну хворобу (n=7), ішемічну хворобу серця (n=9), цукровий діабет (n=17).

4. Описано методики використаних клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів дослідження.

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

#### 3.1. Клінічний перебіг хронічного панкреатиту, поєднаного з гіпертонічною хворобою

З метою оцінки особливостей клінічного перебігу поєднаної патології (ХП та ГХ) ми виконали комплексний аналіз результатів об'єктивного та суб'єктивного обстежень досліджуваної вибірки пацієнтів. Оскільки початкове обстеження хворих здійснювалося у стадії загострення ХП, то у всіх визначався больовий синдром (n=102; 100%). У більшості пацієнтів (n=71; 69,6%) епігастральна ділянка була центром локалізації больових відчуттів, у 31 (30,4%) обстеженого – ліве підребір'я. Іррадіація болю була різноспрямованою (рис. 3.1).

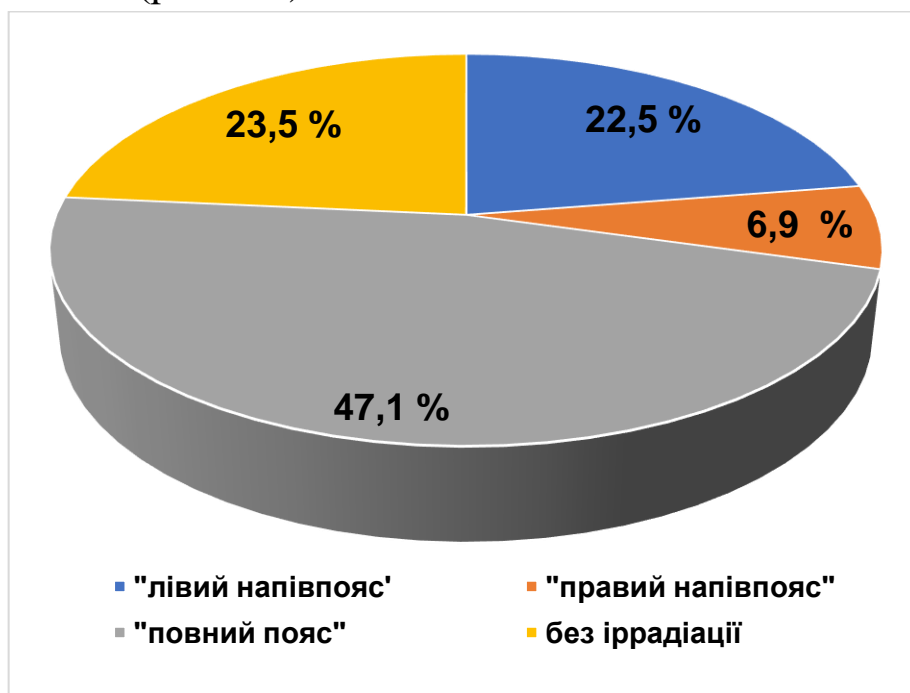


Рис. 3.1. Іррадіація болю у коморбідних пацієнтів з хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою

Переважаюча частка пацієнтів (n=48; 47,1%) вказували на іррадіацію абдомінального болю по типу “повного поясу”. Іррадіація больових відчуттів по типу “лівого напівпоясу” спостерігалася у 23 (22,5%) обстежених, у 7 (6,9%) пацієнтів – по типу “правого напівпоясу”. На обмежену абдоменалгію вказували 24 (23,5%) пацієнти з поєднанням ХП та ГХ.

Поліморфізм параметрів больового синдрому висвітлено у наступних рисунках (рис. 3.2, 3.3).

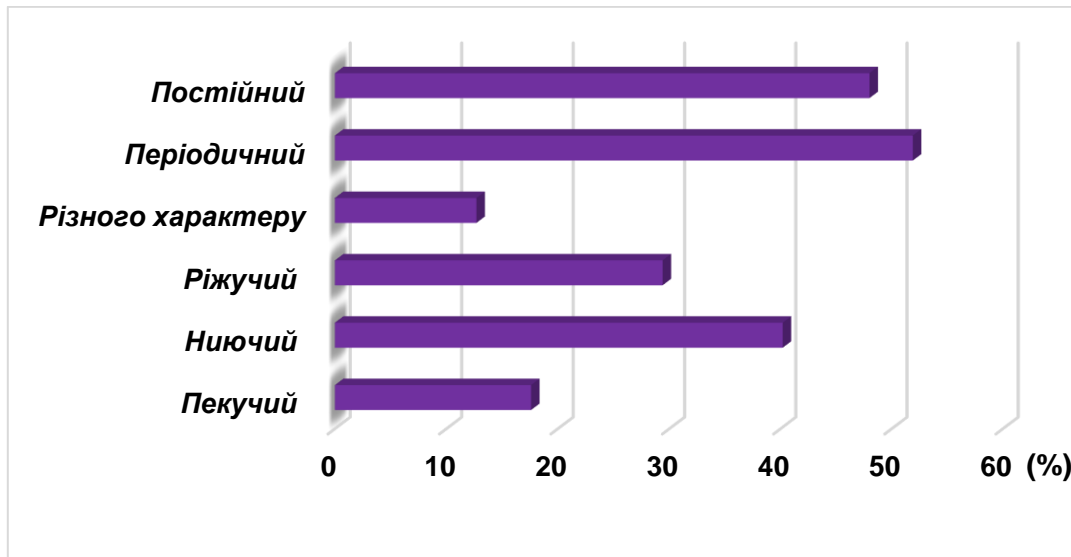


Рис. 3.2. Характер абдоменалгії

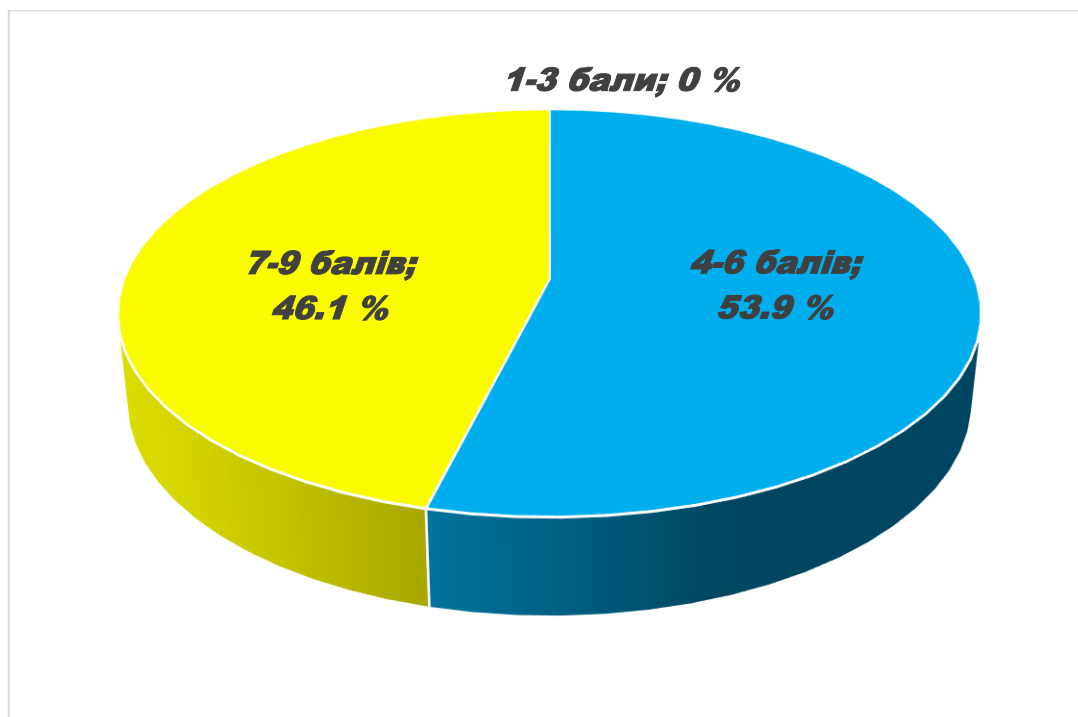


Рис. 3.3. Інтенсивність абдомінального болю

Відповідно до наведених рисунків, бачимо, що домінуючими ознаками абдоменалгії у обстеженій групі пацієнтів були: інтенсивність 4-6 балів ( $n=55$ ; 53,9%) – за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою болю (J. J. Vonica, 1990 р.), ниючий характер ( $n=41$ ; 40,2%) та періодичне посилення болю ( $n=53$ ; 51,9%). Також 18 (17,6%) хворих вказували на больові відчуття пекучого характеру, 30 (29,4%) – ріжучого, та у 13 (12,7%) обстежених спостерігалася абдоменалгія поліморфного характеру. Щодо інтенсивності, то важливим є факт відсутності зареєстрованих випадків болю слабкої інтенсивності (1-3 бали) та максимально вираженого (10 балів).

Кореляційний аналіз залежності інтенсивності болю (за результатами візуально-аналогової шкали) від тривалості ХП вказує на зменшення вираженості абдоменалгії в міру прогресування фіброзно-склеротичних змін на рівні паренхіми ПЗ ( $r=-0,27$ ;  $p=0,03$ ).

Більшість пацієнтів ( $n=57$ ; 55,9%) вказували на посилення болю в животі після прийому їжі (копченої, смаженої, жирної їжі (10,7%), газованих напоїв, випічки, напівфабрикатів. Окрім того, у 27 (26,5%) обстежених встановлено ситофобію. Сприяючим фактором активації больових відчуттів було перебування у лежачому положенні на спині ( $n=81$ ; 79,4%) та зміна положення тіла ( $n=37$ ; 36,3%). Для нівеляції болю частина пацієнтів ( $n=27$ ; 26,4%) використовували анальгетики, спазмолітики та в поодиноких випадках ферментні препарати, проте ефект від самостійного лікування був нетривалим, що пришвидшувало звернення за спеціалізованою медичною допомогою. Більшість обстежених вказували на незначне зменшення інтенсивності абдоменалгії у лежачому положенні з підведеними до живота ногами та у сидячому положенні з нахилом допереду.

Больовий синдром був домінуючим серед інших виявлених синдромів, проте важливу роль у зміні самопочуття пацієнтів відігравали як диспепсичний синдром, так і синдром екзокринної недостатності ПЗ. Провідними симптомами диспепсичного синдрому були: нудота, відчуття важкості в епігастрії, блювання, відрижка (повітрям та кислим вмістом) та зниження апетиту (рис. 3.4).



Рис. 3.4. Симптоми диспепсичного синдрому

Превалюючим симптомом досліджуваного синдрому у хворих з поєднанням ХП та ГХ була нудота ( $n=96$ ; 94,1%). Варто відмітити достовірне переважання пароксизмальної періодики наведеного симптому над постійною нудотою ( $n=74$  (72,5%) проти  $n=28$  (27,5%),  $p<0,01$ ). 48 (47,1%) обстежених скаржилися на появу блювання, яке практично не змінювало загальний стан. Також у 91 пацієнта (89,2%) спостерігалось відчуття важкості у черевній порожнині. Сприяючим фактором появи нудоти та важкості в епігастральній ділянці було вживання їжі та алкоголю. Більшість обстежених ( $n=70$ ; 68,6%) вказували на зниження апетиту, що підтверджує включення компенсаторно-захисного компонента реактивності організму з метою захисту паренхіми ПЗ від активного функціонування в умовах персистенції запалення. Проте 9 (8,8%) пацієнтів відмічали підвищення апетиту. Саме у цих хворих спостерігалася зміна стільця зі схильністю до проносів, тому ми розглядаємо підвищення апетиту як компенсаторний фактор, обумовлений порушенням резорбції поживних речовин у тонкому кишківнику.

В обстежених нами пацієнтів також визначалися симптоми, які підтверджували залучення у патологічний процес суміжних органів шлунково-кишкового тракту, що підтверджувалося комплексом інструментальних методів дослідження. Так у 20 (19,6%) хворих ідентифіковано відрижку кислим, у 11 (10,7%) – відрижку повітрям. Відчуття гіркоти в ротовій порожнині визначалося у 17 (16,7%) обстежених, сухості – у 45 (44,1%) хворих.

Хронічний запальний процес на рівні паренхіми ПЗ сприяє прогресуванню екзокринної недостатності ПЗ, що в клінічному ракурсі проявляється синдромом ЗНПЗ, який безумовно реєструвався у пацієнтів нашої вибірки. Ознаками синдрому ЗНПЗ є поява “великого панкреатичного стільця”, зміна характеру випорожнень, метеоризм та в кінцевому результаті зменшення маси тіла. При суб’єктивному обстеженні у всіх обстежених пацієнтів з поєднанням ХП та ГХ виявлене надмірне газоутворення, флатуленція. Також 62 (60,8%) хворих скаржилися на схильність до проносів, 23 (22,5%) відмічали чергування закрепів та проносів, 17 (16,7%) вказували на переважання закрепів. У 15 (14,7%) обстежених зміна стільця проявлялася об’ємними кашкоподібними випорожненнями неприємного запаху, сіруватого кольору, з блискучою поверхнею (“великий панкреатичний стілець”).

Астеновегетативний синдром як обов’язкова складова хронічного патологічного процесу у повній мірі та із характерним поліморфізмом реєструвався у обстежених нами пацієнтів. Превалюючими симптомами, які спостерігалися у всіх хворих, були швидка та підвищена втомлюваність, загальна слабкість. Надмірна сонливість реєструвалася у 95 (93,1%) обстежених, диссомнія – у 43 (42,2%) хворих та підвищена дратівливість – у 56 (54,9%) пацієнтів.

Оскільки ХП поєднувався із ГХ, то, окрім суб’єктивних проявів, які вказували на ураження ПЗ, у наших пацієнтів визначалися симптоми, що є ознаками змін на рівні серцево-судинної системи. Так, 73 (71,6%) хворих скаржилися на головний біль переважно пульсуючого характеру, пароксизмальній періодики з локалізацією у лобно-потиличній ділянці голови, що супроводжувався

запамороченням, шумом у вухах та “мерехтінням мушок” перед очима. 8,8% (n=9) пацієнтів вказували на появу задишки при помірному фізичному навантаженні та набряки на нижніх кінцівках, які з’являлися у другій половині дня та зникали до ранку. Також 15 (14,7%) пацієнтів відмічали періодичну появу нападів серцебиття.

При опитуванні хворих з поєднаною патологією виявлено, що середня тривалість ХП складала  $7,00 \pm 3,00$  роки, а ГХ становила  $5,00 \pm 2,00$  роки. Періодичність загострень ХП коливалася від 1 до 4 разів протягом року. Частка обстежених, у яких загострення ХП фіксувалося 1-2 рази на рік, становила 67,6% (n=69), 2-3 рази протягом року – 28,4% (n=29) та 3-4 рази на рік – 5,9% (n=6). Отримані результати вказують на те, що переважну частину досліджуваної групи становили хворі з клінічним розвитком ХП легкого та середнього ступенів важкості.

Особливостями клінічного перебігу коморбідної патології було поєднання гострого початку появи абдомінального болю (n=41; 40,2%) з вищими показниками АТ (170-179/ 101-110 мм.рт.ст.) та поступового розвитку клінічних симптомів (n=61; 59,8%) із підвищенням АТ до нижчих цифр (150-165/ 93-108 мм. рт. ст.).

Зважаючи на дещо відмінний розвиток клінічної симптоматики, час звернення за спеціалізованою медичною допомогою від моменту появи перших симптомів теж відрізнявся. Протягом першої доби до стаціонару потрапляли пацієнти із гострим початком, через 7-14 днів – хворі із поступовим розвитком ознак захворювання, і лише у 3,9% (n=4) обстежених госпіталізація до стаціонару здійснювалася через 2-3 місяці від появи перших симптомів. Таке пізнє звернення за допомогою фахівців пацієнти пов’язували із відсутністю гостро вираженої клінічної картини загострення захворювання та очікуванням спонтанного видужання. Важливим є те, що четвертина обстежених до етапу госпіталізації застосовували різноманітні засоби самолікування, проте очікуваний результат від такої терапії був нетривалим та недостатнім.

Одним із важливих елементів розуміння етіопатогенетичних механізмів формування та прогресування коморбідної патології був

пошук етіологічних факторів. При опитуванні пацієнтів досліджуваної вибірки було виявлені такі тригерні фактори (рис. 3.5).

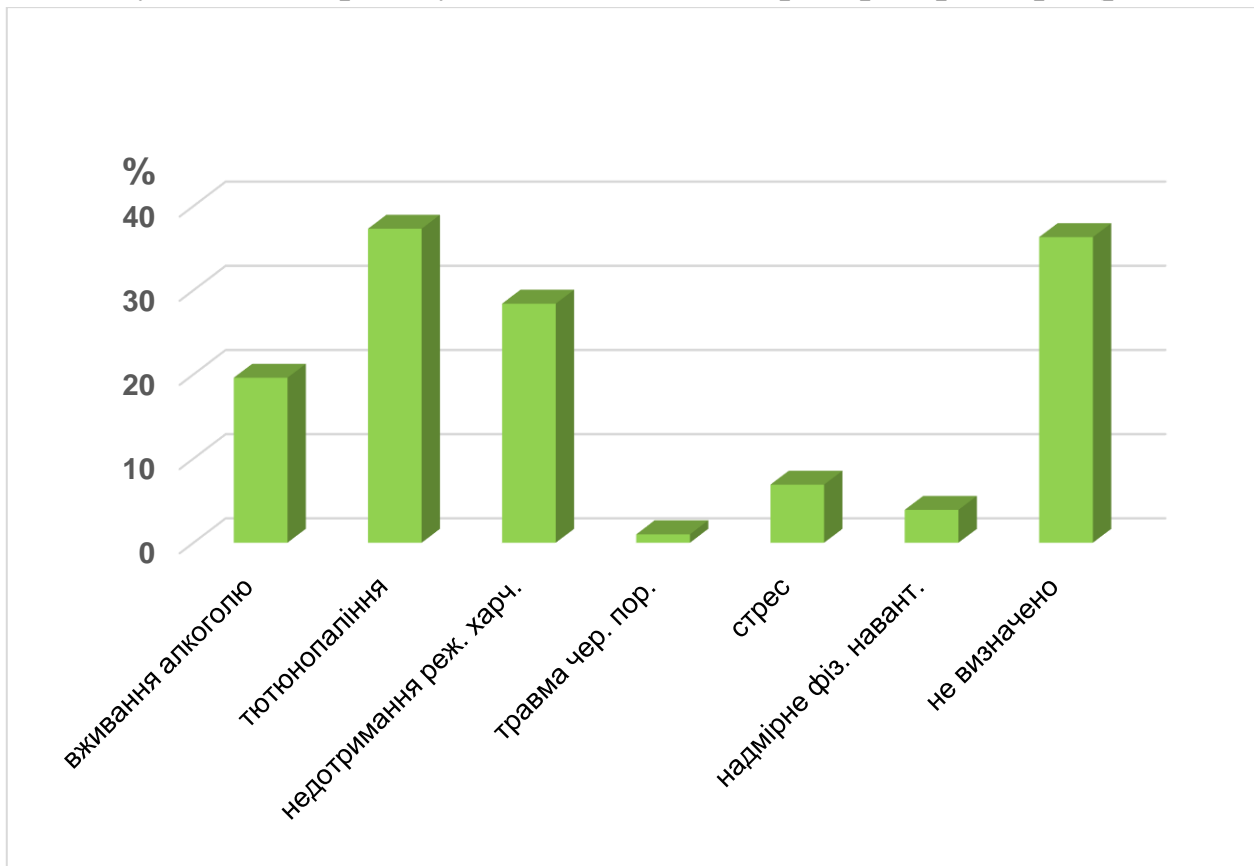


Рис. 3.5. Етіологічні фактори коморбідної патології

Ключовим етіологічним чинником у пацієнтів нашої вибірки встановлено тютюнопаління, наступні сходинки займає зміна режиму та структури харчування, вживання алкоголю та психоемоційне напруження. Результати нашого дослідження співзвучні з даними науковців, які вивчали ідентичні етіопатогенетичні особливості даних захворювань.

Оскільки 37,3% хворих підтвердили факт тютюнопаління, ми виканали дослідження шкідливості впливу цієї звички на розвиток коморбідної патології за допомогою показника “пачко-роки”, середнє значення якого становило  $13,94 \pm 5,54$ . Показовим було встановлення сильного зворотнього кореляційного зв’язку між параметром “пачко-роки” і рівнем ФЕ-1 ( $r=-0,72$ ;  $p<0,01$ ) та сильного прямого зв’язку між показником “пачко-роки” та АТ ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ), що



вказує на патологічний вплив тютюнопаління на розвиток та прогресування як ХП, так і ГХ.

У нашому дослідженні ми оцінювали вплив вживання алкоголю на формування та прогресування поєднаної патології за шкалою CAGE. 20 пацієнтів (14 пацієнтів чоловічої статі та 6 – жіночої статі) підтверджували факт періодичного вживання алкоголю. Отриманий нами середній бал становив  $1,95 \pm 0,89$ . Інформативним було встановлення статистично значимої відмінності у вираженості впливу алкоголю залежно від гендерної приналежності: у чоловіків –  $2,29 \pm 0,89$ , у жінок –  $1,17 \pm 0,41$ ,  $p=0,006$ .

При об'єктивному обстеженні встановлені такі зміни: блідість шкіри спостерігалася у 34 (33,3%) хворих, субіктеричність виявлено у 7 (6,9%) обстежених. У 9 (8,8%) пацієнтів визначалися ксантелазми на верхніх повіках, що дозволило констатувало ознаки дисліпідемії. Також спостерігалися симптоми гіповітамінозу ( $n=15$ ; 14,7%), які проявлялися сухістю шкіри, ламкістю нігтів, зниженням гостроти зору, кровоточивістю ясен, випадінням волосся.

При виконанні поверхневої пальпації живота у 72 (70,6%) обстежених визначалася болючість та незначне напруження м'язів передньої черевної стінки, проте при глибокій методичній пальпації за Образцовим-Стражеско болючість встановлено у всіх хворих ( $n=102$ , 100%). Локалізація болю співпадала із вищенаведеними даними суб'єктивного обстеження. Важливими пальпаторними симптомами, які підтверджували наявність запальних змін на рівні ПЗ, були болючість у зоні Губерґріца-Скульського ( $n=68$ ; 66,7%), у ділянці Шофара ( $n=32$ ; 31,4%), у точці Дежардена ( $n=31$ ; 30,4%), у точці Мейо-Робсона ( $n=26$ ; 25,5%). При виконанні глибокої методичної пальпації живота у 7 (6,9%) пацієнтів ПЗ пальпувалася як щільний болючий тяж з локалізацією на 4-5 см вище пупка. У іншій частини обстежених ПЗ не пальпувалася.

При об'єктивному обстеженні серцево-судинної системи пальпаторно виявлено зміщення верхівкового поштовху та перкуторно – лівої межі відносної серцевої тупості вліво, що підтверджувало гіпертрофію лівого шлуночка ( $n=65$ ; 63,7%).

Аускультативно визначено акцент II тону над аортою у всіх пацієнтів з коморбідною патологією.

Вимірювання артеріального тиску вказувало на його підвищення у межах 1-2 ступеня артеріальної гіпертензії. Отримані результати значень АТ та частоти серцевих скорочень подані у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Значення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у сформованих групах пацієнтів з коморбідною патологією**

Параметри	САТ (мм.рт.ст.)	ДАТ (мм.рт.ст.)	ПАТ (мм.рт.ст.)	ЧСС (уд/хв)
I група (n=53)	154,15 ± 9,24	94,53 ± 9,05	59,62 ± 11,52	80,26 ± 10,73
II група (n=49)	153,27 ± 9,71	93,98 ± 8,84	59,29 ± 11,77	83,53 ± 8,46
Контрольна група (n=23)	127,38 ± 7,46	78,36 ± 6,92	49,02 ± 9,83	71,49 ± 8,27
Статистична значимість відмінності	p=0,64; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	p=0,76; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	p=0,88; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	p=0,09; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01

Примітки:

1. p – статистична значимість відмінності між показниками I та II груп;
2. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінності між показниками I та контрольною груп;
3. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінності між показниками II та контрольною груп.

Середні значення рівня АТ у сформованих групах пацієнтів відповідали параметрам артеріальної гіпертензії 1-2 ступеню. Статистично значимих відмінностей між групами пацієнтів по рівнях САТ (p=0,64), ДАТ (p=0,76) та значенню ПАТ (p=0,88) не встановлено, проте наявна достовірна відмінність із усіма показниками у осіб контрольною групи (p<0,01). Показники ЧСС у обстежених хворих теж достовірно не відрізнялися: у I групі пацієнтів – 80,26 ± 10,73 уд/хв, у II групі обстежених – 83,53 ± 8,46 уд/хв (p=0,09), але вірогідно відрізнялися із ЧСС у практично здорових осіб (p<0,01).

Оцінка нутритивного статусу пацієнтів з поєднанням ХП та ГХ здійснювалася за допомогою визначення величини ІМТ. Одержані результати наведені у таблиці 3.2.

**Трофологічний статус коморбідних пацієнтів**

ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	< 18,5	20,0-24,9	25,0-29,9	30,0-34,9	35,0-39,9	> 40
Абсолютна кількість (n=102)	2	29	48	19	3	1
%	2	28,4	47,1	18,6	2,9	1

Отримані нами результати підтверджують наявність ознак розладів трофологічного статусу у пацієнтів із коморбідною патологією. Превалюючу частку (47,1%; n=48) становили хворі, які мали надлишкову вагу (ІМТ коливався від 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>).

Проаналізувавши особливості клінічного перебігу ХП, поєднаного з ГХ, нами встановлені такі особливості:

а) Провідним синдромом був больовий, для якого домінуючими ознаками були: епігастральна локалізація (n=71; 69,6%), інтенсивність болю у 4-6 балів (n=55; 53,9%), з пароксизмальною періодичністю посилення абдоменалгії (n=53; 51,9%) та іррадіацією по типу “повного поясу” (n=48; 47,1%). Кореляційний аналіз підтвердив наявність зворотнього зв'язку між тривалістю ХП та інтенсивністю абдоменалгії ( $r=-0,27$ ;  $p=0,03$ ), що обумовлено прогресуванням фіброзно-склеротичних змін на рівні паренхіми ПЗ при ХП.

б) Домінуючим симптомом диспепсичного синдрому була нудота (n=96; 94,1%), синдрому екзокринної недостатності ПЗ – розлади випорожнень зі переважанням проносів (n=62; 60,8%). У всіх пацієнтів (n=102; 100%) визначався астеновегетативний синдром.

в) Поступовий початок захворювання ідентифіковано у 61 (59,8%) пацієнта. Особливістю гострого виникнення больового синдрому (n=41; 40,2%) було підвищення значень АТ до вищих цифр (170-179/101-110 мм.рт.ст.) у порівнянні з хворими, у яких визначався поступовий розвиток абдоменалгії та середні значення параметрів АТ коливалися в межах 150-165/93-108 мм. рт. ст.

г) Спільними етіологічними факторами у хворих із поєднанням ХП і ГХ були: тютюнопаління (37,3%), алкоголь (19,6%) та

психо-емоційні перенавантаження (6,9%). Встановлено сильний зворотній кореляційний зв'язок між параметром “пачко-роки” і рівнем ФЕ-1 ( $r=-0,72$ ;  $p<0,01$ ) та сильний прямий зв'язок між показником “пачко-роки” та АТ ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ), що вказує на патологічний вплив тютюнопаління на розвиток та прогресування як ХП, так і ГХ.

д) Рівень АТ відповідав параметрам 1-2 ступеню артеріальної гіпертензії: у групі пацієнтів, які отримували БТ, його середнє значення становило  $154,15 \pm 9,24 / 94,53 \pm 9,05$  мм. рт. ст., а у групі хворих, лікування яких було оптимізованим –  $153,27 \pm 9,71 / 93,98 \pm 8,84$  мм. рт. ст. Середнє значення ЧСС у обстежених I та II груп складало  $80,26 \pm 10,73$  уд/хв і  $83,53 \pm 8,46$  уд/хв відповідно.

е) Оцінка трофологічного статусу вказувала на переважання частки пацієнтів ( $n=48$ ; 47,1%) із надлишковою масою тіла (ІМТ: 25 - 29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

### 3.2. Інтерпретація результатів лабораторних методів дослідження

Першим етапом було дослідження параметрів загального аналізу крові з розгорнутою лейкоцитарною формулою. Отримані показники відтворені у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

#### Результати загального аналізу крові

Показник гемограми	Група контролю (n=23)	I група (n=53)	II група (n=49)	Статистична значимість відмінності
1	2	3	4	5
Еритроцити, Т/л	$4,37 \pm 0,72$	$4,64 \pm 0,40$	$4,77 \pm 0,36$	$p=0,10$ ; $p_1=0,04$ ; $p_2=0,002$
Гемоглобін, г/л	$133,27 \pm 12,69$	$135,50 \pm 13,80$	$140,04 \pm 14,16$	$p=0,10$ ; $p_1=0,51$ ; $p_2=0,06$
Кольоровий показник	$0,84 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,05$	$0,82 \pm 0,04$	$p=0,26$ ; $p_1=0,48$ ; $p_2=0,13$

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5
Лейкоцити, Г/л	6,05 ± 1,83	8,58 ± 2,70	9,07 ± 2,99	p=0,38; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
Паличкоядерні нейтрофіли, %	3,48 ± 1,52	5,92 ± 3,06	6,12 ± 2,60	p=0,73; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
Сегментоядерні нейтрофіли, %	51,33 ± 8,25	58,38 ± 10,68	58,12 ± 11,95	p=0,91; p <sub>1</sub> =0,006; p <sub>2</sub> =0,02
Еозинофіли, %	3,46 ± 2,57	2,42 ± 1,95	2,84 ± 1,65	p=0,24; p <sub>1</sub> =0,06; p <sub>2</sub> =0,22
Лімфоцити, %	33,72 ± 6,96	29,75 ± 11,7	29,22 ± 12,40	p=0,82; p <sub>1</sub> =0,14; p <sub>2</sub> =0,11
Моноцити, %	3,54 ± 3,28	3,43 ± 2,94	3,89 ± 3,29	p=0,45; p <sub>1</sub> =0,89; p <sub>2</sub> =0,68
Базофіли, %	0,37 ± 0,51	0,25 ± 0,43	0,34 ± 0,66	p=0,41; p <sub>1</sub> =0,29; p <sub>2</sub> =0,85
ШОЕ, мм/год	6,01 ± 3,25	10,40 ± 3,98	11,24 ± 6,39	p=0,42; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01

Примітки:

1. p – статистична значимість відмінності між показниками I та II груп;
2. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінності між показниками I та контрольної груп;
3. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінності між показниками II та контрольної груп.

Оцінюючи результати загального аналізу крові, відмітимо, що анемічного синдрому у пацієнтів не виявлено (рівень еритроцитів у крові пацієнтів I групи становив  $4,64 \pm 0,40$  Т/л, II групи –  $4,77 \pm 0,36$  Т/л, концентрація гемоглобіну у хворих I групи –  $135,50 \pm 13,80$  г/л, II групи –  $140,04 \pm 14,16$  г/л). Загальна кількість лейкоцитів ( $8,58 \pm 2,70$  Г/л – у обстежених I групи та  $9,07 \pm 2,99$  Г/л – у хворих II групи), як і частка паличкоядерних нейтрофілів (у пацієнтів I групи –  $5,92 \pm 3,06\%$ , у обстежених II групи –  $6,12 \pm 2,60\%$ ) перебували на верхній межі норми, що вказувало на невиражений рівень запальної реакції або ж на зниження імунологічної

реактивності організму хворих. ШОЕ як маркер гострозапальної відповіді наближався до верхньої межі референції (у хворих I групи –  $10,40 \pm 3,98$  мм/год, а у хворих II групи –  $11,24 \pm 6,39$  мм/год). Рівень лейкоцитів та ШОЕ варіювали у межах референції, проте достовірно відрізнялися від значень у обстежених контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Інші показники гемограми знаходилися у межах референтних величин без достовірної відмінності між ними та параметрами практично здорових осіб.

Отримані показники біохімічного дослідження крові наведені у табл. 3.4.

*Таблиця 3.4*

**Оцінка біохімічних показників крові в умовах загострення хронічного панкреатиту у пацієнтів із супутньою гіпертонічною хворобою**

Показник	Група контролю (n=23)	Базова терапія (n=53)	Оптимізована терапія (n=49)	Статистична значимість відмінності
1	2	3	4	5
Загальний білок, г/л	$73,62 \pm 3,89$	$68,21 \pm 3,2$	$68,61 \pm 3,7$	$p=0,56$ ; $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
Альбумін, г/л	$44,41 \pm 2,75$	$39,23 \pm 2,58$	$39,63 \pm 3,11$	$p=0,48$ ; $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
Глобуліни, г/л	$29,13 \pm 1,05$	$28,95 \pm 1,59$	$28,98 \pm 1,50$	$p=0,92$ ; $p_1=0,62$ ; $p_2=0,67$
Глюкоза, ммоль/л	$4,67 \pm 0,95$	$4,82 \pm 0,83$	$5,36 \pm 2,11$	$p=0,09$ ; $p_1=0,49$ ; $p_2=0,14$
Білірубін загальний, мкмоль/л	$10,82 \pm 3,85$	$12,48 \pm 9,8$	$15,02 \pm 12,49$	$p=0,25$ ; $p_1=0,44$ ; $p_2=0,12$
АсАТ, мкмоль/л	$0,44 \pm 0,11$	$0,55 \pm 0,30$	$0,48 \pm 0,2$	$p=0,17$ ; $p_1=0,09$ ; $p_2=0,37$
АлАТ, мкмоль/л	$0,66 \pm 0,15$	$0,97 \pm 0,49$	$0,97 \pm 0,50$	$p=1,0$ ; $p_1=0,004$ ; $p_2=0,005$

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4	5
Коефіцієнт де Рітіса	0,62 ± 0,45	0,64 ± 0,45	0,57 ± 0,33	p=0,38; p <sub>1</sub> =0,85; p <sub>2</sub> =0,59
Лужна фосфатаза, Од/л	84,25 ± 20,16	88,52 ± 24,14	87,02 ± 25,17	p=0,76; p <sub>1</sub> =0,46; p <sub>2</sub> =0,65
Креатинін, мкмоль/л	93,59 ± 12,53	102,4 ± 35,7	104,9 ± 26,6	p=0,69; p <sub>1</sub> =0,25; p <sub>2</sub> =0,06

Примітки:

1. p – статистична значимість відмінності між показниками I та II груп;
2. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінності між показниками I та контрольної груп;
3. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінності між показниками II та контрольної груп.

Відмічено такі зміни у результатах біохімічного дослідження: рівень креатиніну знаходився на верхній межі норми (у пацієнтів I групи, які отримували БТ – 102,4 ± 35,7 мкмоль/л, у хворих II групи, які отримували ОТ – 104,9 ± 26,6 мкмоль/л), що вказує на початкову зміну фільтраційної спроможності нирок і підтверджує II стадію ГХ. Загальний білок наближався до нижньої межі референтних величин (у обстежених I групи – 68,21 ± 3,2 г/л, у хворих II групи – 68,61 ± 3,7 г/л) за рахунок зниженої концентрації альбуміну (у пацієнтів I групи – 39,23 ± 2,58 г/л, а у хворих II групи – 39,63 ± 3,11 г/л), що є властивим для активації запального процесу. Також спостерігалось незначне зростання рівнів трансаміназ (у пацієнтів, які отримували базову терапію, концентрація АлАТ і АсАТ становили відповідно 0,97 ± 0,49 мкмоль/л та 0,55 ± 0,30 мкмоль/л; а у хворих, які отримували оптимізовану терапію, рівні АлАТ і АсАТ дорівнювали відповідно 0,97 ± 0,50 мкмоль/л та 0,48 ± 0,2 мкмоль/л). Зростання рівнів останніх двох показників вказують на вплив патологічних змін на рівні підшлункової залози на функціонування печінки. Із біохімічних параметрів встановлено достовірну відмінність між рівнем загального білка (p<0,01), альбуміну (p<0,01) та АлАТ (p<0,01) у пацієнтів із поєднаною патологією та контрольною групою.

Таким чином, при оцінці показників загального аналізу крові показовим був рівень лейкоцитів, значення яких знаходилися на верхній межі норми, переважно за рахунок рівня нейтрофілів та наближення показника ШОЕ до максимального значення референтних величин. Результати біохімічного аналізу крові вказують на зниження концентрації загального білка, переважно за рахунок рівня альбуміну, що є безпосередньою ознакою зниження білково-синтетичної функції печінки в умовах активації запальної відповіді. Рівень креатиніну на верхній межі референтних величин засвідчує розлади фільтраційних механізмів на рівні клубочків нирок, що підтверджує II стадію гіпертонічної хвороби.

### **3.3. Лабораторна характеристика системи “протеаз-антипротеаз” у біологічних субстратах у пацієнтів при поєднаній патології**

Для підтвердження діагнозу ХП, ідентифікації феномену “відхилення ферментів у крові” визначали рівні амілази, ліпази, діастази у сечі, а з метою діагностики ступеню ЗНПЗ нами було проведено дослідження рівня еластази-1 в калі. Також ми визначали концентрацію  $\alpha$ 1-АТ у крові – як провідного інактиватора ферментів. Першочергово визначався вміст панкреатичних ферментів у крові та сечі. Отримані нами величини подані у таблиці 3.5.

За всіма досліджуваними параметрами виявлено вірогідність відмінностей із показниками практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Відповідно до наших даних, середні величини активності амілази у крові пацієнтів, які формували групу з БТ, становили  $26,25 \pm 3,08$  г/л, а у пацієнтів, які входили до групи з ОТ –  $26,53 \pm 2,77$  г/л ( $p = 0,63$ ). Активність діастази у сечі пацієнтів I групи становила  $133,64 \pm 31,85$  г/год\*л та у пацієнтів II групи –  $134,29 \pm 31,49$  г/год\*л ( $p = 0,92$ ). Відсутність вираженої гіперамілаземії та гіперамілазурії, на нашу думку, може вказувати на початково незначну активність  $\alpha$ -амілази, що обумовлено наявністю фіброзно-склеротичних процесів у тканині ПЗ. Або ж спричинено відтермінованою лабораторною діагностикою,



оскільки не у всіх обстежених пацієнтів лабораторні дослідження здійснювалися впродовж 1-3 доби від початку загострення захворювання і появи клінічних ознак, а у пізніші терміни, що у частини обстежених супроводжувалося зниженням концентрації  $\alpha$ -амілази у крові та сечі.

Таблиця 3.5

**Активність панкреатичних протеаз та антипротеаз у крові, сечі та калі**

Показник	Контрольна група (n=23)	I група (n=53)	II група (n=49)	Рівень статистичної значимості
Амілаза крові (14-32, г/л)	22,34 ± 2,96	26,25 ± 3,08	26,53 ± 2,77	p=0,63; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
Діастаза сечі (20,0-160,0, г/год* л)	78,27 ± 16,93	133,64 ± 31,85	134,29 ± 31,49	p=0,92; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
Ліпаза крові (13,0-60,0, Од/л)	36,17 ± 14,21	53,93 ± 41,68	53,96 ± 33,98	p=0,99; p <sub>1</sub> =0,05; p <sub>2</sub> =0,04
$\alpha$ 1-антитрипсин (0,9-2,0, г/л)	1,35 ± 0,18	1,48 ± 0,23	1,56 ± 0,24	p=0,09; p <sub>1</sub> =0,02; p <sub>2</sub> =0,0004
Фекальна еластаза-1 (>200, мкг/г калу)	236,51 ± 25,34	158,36 ± 17,39	157,24 ± 17,32	p=0,75; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01

Примітки:

1. p – статистична значимість відмінності між показниками I та II груп;
2. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінності між показниками I та контрольної груп;
3. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінності між показниками II та контрольної груп.

Ще один фермент ПЗ, який заслуговує на оцінку при діагностиці ХП, – це панкреатична ліпаза. Отримані нами результати достовірно не відрізняються у обох групах (у пацієнтів I групи – 53,93 ± 41,68 Од/л, у пацієнтів II групи – 53,96 ± 33,98 Од/л, p=0,99) і вказують на наближення до верхньої межі референтних величин, що підтверджує дані провідних панкреатологів про відсутність абсолютної панкреатоспецифічності ліпази при загостренні ХП.

Важливим показником рівноваги системи протеаз-антипротеаз є рівень  $\alpha$ 1-антитрипсину у крові, оскільки він виконує провідну гальмівну роль для панкреатичних ферментів у вогнищі запалення. У обстежених нами пацієнтів концентрація  $\alpha$ 1-АТ у крові не перевищувала межі референції (у хворих I групи його рівень становив  $1,48 \pm 0,23$  г/л та у пацієнтів II групи –  $1,56 \pm 0,24$  г/л ( $p=0,09$ )), що може вказувати на недостатнє включення досліджуваного антипротеолітичного ферменту у інактивацію патологічного процесу.

Для визначення екзокринної спроможності паренхіматозного органу нами було проведене вимірювання концентрації еластази-1 в калі. Саме останній показник на теперішній час визнаний світовою медичною спільнотою “золотим стандартом” для діагностики ЗНПЗ. Останнє твердження пов’язане з тим, що наявність цього ензиму не визначається у жодному іншому органі чи тканині, і його рівень та структура не змінюється після секреції ПЗ та при пасажі по шлунково-кишковому тракті. Тож отриману концентрацію у калі можна розцінювати, як специфічний індикатор екзокринної функції залози змішаної секреції. При дослідженні ФЕ-1 отримані такі результати: у пацієнтів, які знаходилися на базовому лікуванні –  $158,36 \pm 17,39$  мкг/г, у пацієнтів, які отримували оптимізовану терапію –  $157,24 \pm 17,32$  мкг/г ( $p=0,75$ ). Вищенаведені результати засвідчили, що у обстеженого контингенту пацієнтів екзокринна недостатність ПЗ коливалася на межі помірного та легкого ступеню важкості.

Зважаючи на труднощі у діагностиці зовнішньосекреторної функції ПЗ, у кожному випадку загострення ХП необхідним є використання максимально специфічних методів оцінки функціональної спроможності ПЗ. Оскільки вартість високочутливих та специфічних методів визначення екзокринної функції ПЗ є високою, то, на нашу думку, важливим є визначення кореляційних зв’язків між рівнем ФЕ-1 та концентрацією досліджуваних ензимів, щоб могли спрогнозувати зміну екзокринної функції ПЗ за активністю у крові та сечі загальнодоступних панкреатичних ферментів.

У нашому дослідженні встановлено статистично значимий прямий сильний кореляційний зв'язок між ліпаземією та амілаземією ( $r=0,54$ ;  $p<0,01$ ), діастазурією та ліпаземією ( $r=0,62$ ;  $p<0,01$ ), діастазурією та амілаземією ( $r=0,67$ ;  $p<0,01$ ), що є логічною закономірністю феномену “відхилення ферментів у крові”. Інформативним було встановлення вірогідного слабкого зворотнього зв'язку між концентрацією діастази у сечі та еластазою-1 у калі ( $r=-0,21$ ;  $p=0,05$ ) (рис. 3.6), що дозволяє нам зробити припущення про можливість прогнозування ознак ЗНПЗ, базуючись на активності діастази у сечі, до етапу виконання специфічної діагностики екзокринної функції ПЗ.

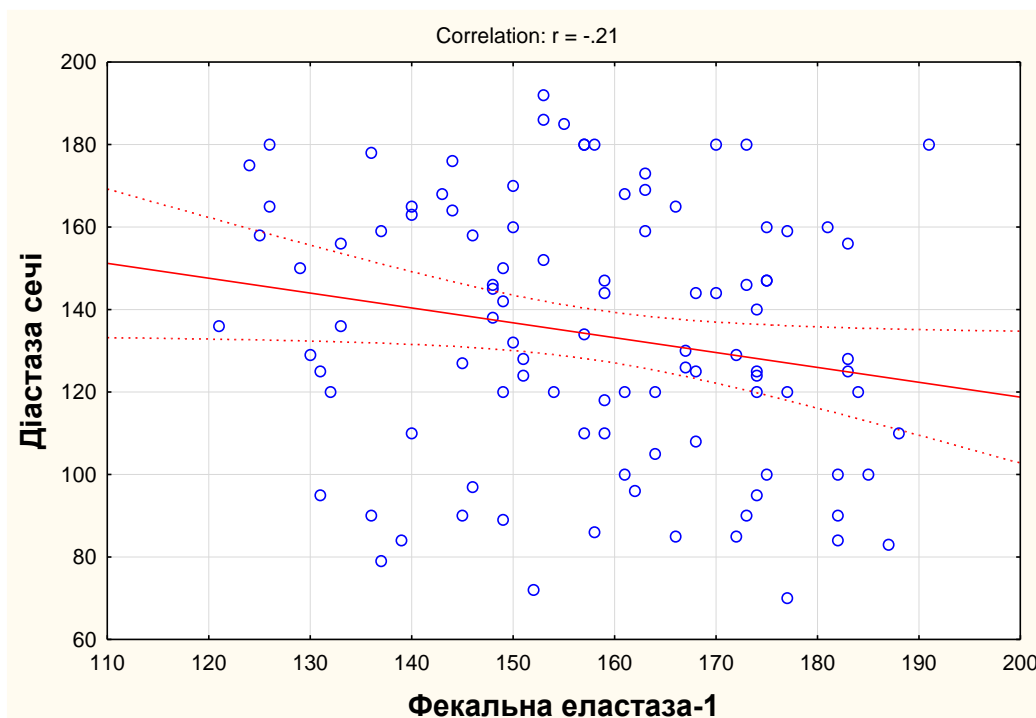


Рис. 3.6. Зв'язок між рівнем діастази у сечі та еластази-1 у калі

Для доповнення оцінки функціональної спроможності ПЗ, окрім ФЕ-1, нами було проведено аналіз результатів копрологічного обстеження у пацієнтів з ХП у комбінації з ГХ. Загалом нас цікавило виявлення креатореї, амілореї та стеатореї, які вказують на недостатню екзокринну функцію ПЗ (рис. 3.7).

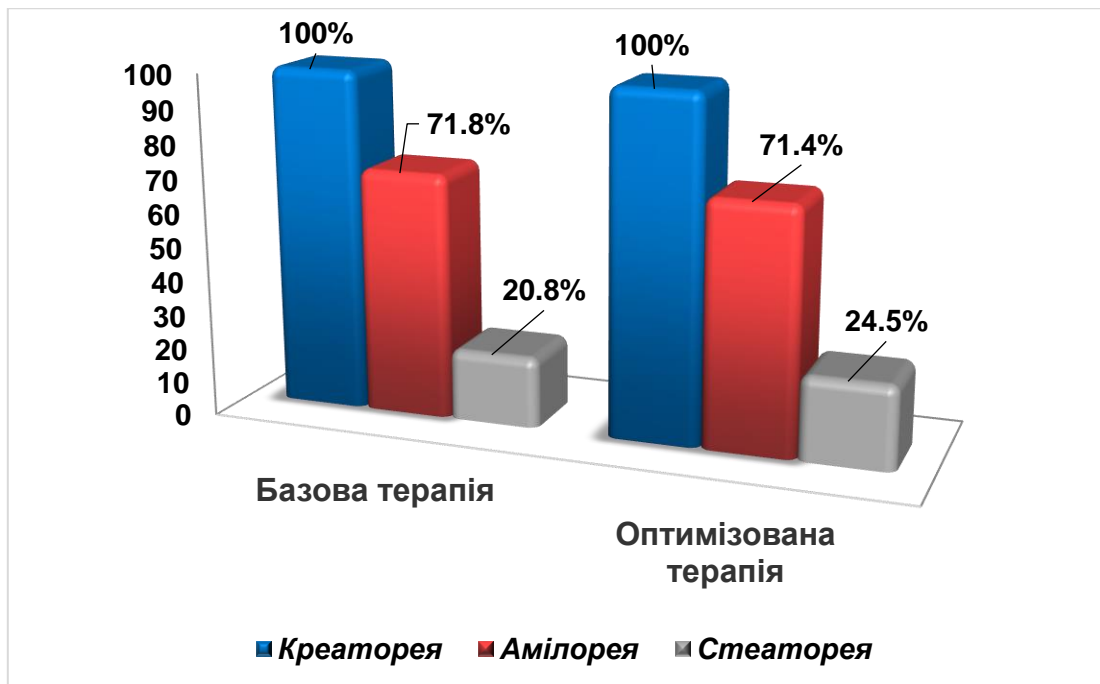


Рис. 3.7. Зміни копрограми у період загострення у пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпертонічною хворобою

Ознаками стеатореї є кал мазеподібної консистенції, сірого кольору та наявність нейтральних жирів у ньому. У обстежених нами пацієнтів було виявлено такі зміни: у I групі – нейтральні жири зареєстровано у 11 (20,8%) та у II групі нейтральні жири – у 12 (24,5%) хворих ( $p=0,63$ ).

Для встановлення факту креатореї у калі повинні бути присутніми м'язові волокна. Останні у різній кількості визначалися у калі всіх обстежених пацієнтів. У I групі: змінені “+” – у 31 (58,5%), змінені “++” – у 5 (9,4%), змінені “+++” та незмінені “+” – у 8 (15,1%), змінені “+” та незмінені поодинокі – у 9 (17%) пацієнтів. У II групі: змінені “+” – у 28 (57,1%), змінені “++” – у 3 (6,1%), змінені “+++” та незмінені “+” – у 8 (16,3%), змінені “+” та незмінені поодинокі – у 10 (20,5%) обстежених.

Амільорея проявляється наявністю залишків вуглеводної їжі (внутрішньоклітинного крохмалю та перетравленої рослинної клітковини). У наших пацієнтів амільорея була виявлена у наступних співвідношеннях: у I групі: крохмаль – у 8 (15,1%) та рослинна клітковина, яка перетравлюється – у 30 (56,7%), а у II групі: крохмаль теж – у 8 (16,3%) та рослинна клітковина, яка перетравлюється – у 27 (55,1%) хворих.

Отже, результати нашого дослідження підтверджують патерн зниження екзокринної функція ПЗ, що відтворено зміною ФЕ-1, у обох групах пацієнтів. Отриманий достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнем еластази-1 у калі та діастазою в сечі вказує на можливість виявлення та прогнозування ознак ЗНПЗ, базуючись на активності діастази у сечі. Щодо даних копроскопії, то отримані результати вказують, що у обох групах пацієнтів зміни копрограми характеризуються переважанням креатореї над амилореєю та стеатореєю (у I групі відповідно 100% над 71,8% та 20,8% та у II групі – 100% над 71,4% та 24,5%).

### 3.4. Особливості ліпідного метаболізму

Отримані нами результати підтверджують наявність “ліпідної тріади” у пацієнтів з ХП у поєднанні з ГХ (табл. 3.4.1), яка є важливою складовою генералізованої персистенції запальних змін на рівні ендотелію судин. Всі отримані показники ліпідограми відворені у таблиці 3.6.

Аналізуючи досліджувані показники, можна зробити висновок, що у пацієнтів з ХП та ГХ наявний дисбаланс у ліпідному гомеостазі, оскільки за всіма параметрами встановлено статистично значиму відмінність із відповідними показниками у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Виявлені дисліпідемічні зміни характеризувалися гіперхолестеролемією (у пацієнтів I групи –  $5,11 \pm 1,05$  ммоль/л та у хворих II групи –  $5,17 \pm 1,14$  ммоль/л,  $p = 0,78$ ), гіпертригліцеролемією (середні величини I групи становили  $1,77 \pm 0,49$  ммоль/л, II групи –  $1,82 \pm 0,43$  ммоль/л,  $p = 0,59$ ), недостатньою концентрацією ХС ЛПВЩ у крові досліджуваних пацієнтів (у I групі –  $0,84 \pm 0,16$  ммоль/л, у II групі –  $0,87 \pm 0,18$  ммоль/л,  $p = 0,38$ ), зростанням рівнів як ХС ЛПНЩ, так і ХС ЛПДНЩ (у крові обстежуваних I групи до  $3,46 \pm 1,02$  ммоль/л та  $0,8 \pm 0,22$  ммоль/л, II групи до  $3,48 \pm 1,12$  ммоль/л та  $0,83 \pm 0,2$  ммоль/л відповідно).

**Маркери ліпідного гомеостазу у пацієнтів з хронічним  
панкреатитом та гіпертонічною хворобою**

Показник	Контрольна група (n=23)	I група (n=53)	II група (n=49)	Статистична значимість відмінності між групами
ЗХС, ммоль/л	4,25 ± 0,48	5,11 ± 1,05	5,17 ± 1,14	p=0,78; p <sub>1</sub> =0,0003; p <sub>2</sub> =0,0004
ТГ, ммоль/л	1,31 ± 0,23	1,77 ± 0,49	1,82 ± 0,43	p=0,59; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> =0,0001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,47 ± 0,32	0,84 ± 0,16	0,87 ± 0,18	p=0,38; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,39 ± 0,57	3,46 ± 1,02	3,48 ± 1,12	p=0,93; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,64 ± 0,11	0,80 ± 0,22	0,83 ± 0,2	p=0,47; p <sub>1</sub> =0,002; p <sub>2</sub> =0,0001
ІА	2,4 ± 1,02	5,45 ± 2,22	5,4 ± 2,32	p=0,91; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
Апо А1, г/л	1,1 ± 0,15	0,85 ± 0,12	0,84 ± 0,11	p=0,66; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
Апо В, г/л	1,07 ± 0,19	1,45 ± 0,22	1,47 ± 0,24	p=0,66; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
Апо В/Апо А1	0,97 ± 0,69	1,72 ± 0,45	1,75 ± 0,47	p=0,74; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01

Примітки:

1. p – статистична значимість відмінності між показниками I та II груп;
2. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінності між показниками I та контрольної груп;
3. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінності між показниками II та контрольної груп.

Щодо отриманих нами результатів по рівню аполіпопротеїнів, то у обох групах спостерігалось зниження концентрації Апо А1 (у I групі до 0,85 ± 0,12 г/л, у II до 0,84 ± 0,11 г/л, p=0,66) та надмірний

рівень проатерогенного Апо В (І група –  $1,45 \pm 0,22$  г/л, ІІ група –  $1,47 \pm 0,24$  г/л,  $p=0,66$ ). Окрім абсолютних значень показників ліпідограми, для оцінки наявності або ж потенційного ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин, важливими є співвідношення Апо В/Апо А1 та ІА, які були вищими норми: Апо В/Апо А1 у І групі –  $1,72 \pm 0,45$  та у ІІ групі –  $1,75 \pm 0,47$  ( $p=0,74$ ), ІА у І групі –  $5,45 \pm 2,77$ , у ІІ групі –  $5,4 \pm 2,32$  ( $p=0,91$ ). Останні показники є необхідними для визначення подальшої тактики лікування пацієнтів.

Отже, отримані результати у обох групах достовірно відрізнялися від усіх показників контрольної групи та вказували на підвищення концентрацій проатерогенних фракцій ліпідів, ліпопротеїнів (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, Апо В) і зниження антиатерогенних (ХС ЛПВЩ, Апо А1). ІА та співвідношення Апо В/Апо А1 теж були вищими норми. Тому можемо стверджувати, що ризик серцево-судинних ускладнень у досліджуваної групи пацієнтів був високим. Вплив виявлених дисліпідемічних розладів на стан та функціональну спроможність ПЗ можна розглядати як сприяючий фактор для персистенції та прогресування змін на рівні ПЗ. Тому значення показників ліпідного обміну є необхідними для визначення тактики лікування та контролю ефективності призначеної терапії.

### **3.5. Розлади мінерального обміну**

Оскільки при ХП із наявною екзокринною недостатністю поступово розвивається синдром мальабсорбції, мальдигестії, то змінюється, а саме зменшується всмоктування макро- та мікроелементів. Ми оцінювали рівновагу макро- та мікроелементів шляхом визначення концентрації Na, K, Ca, Cl, Se та Zn у крові обстежуваних пацієнтів. Результати подано у таблиці 3.7.

**Стан мінерального обміну у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою**

Мікро- та макроелементи	Контрольна група (n=23)	I група (n=53)	II група (n=49)	Рівень статистичної значимості
Na (135-155, ммоль/л)	143,38 ± 3,27	143,15 ± 3,18	143,0 ± 3,14	p=0,81; p <sub>1</sub> =0,77; p <sub>2</sub> =0,65
Ca (2,1-2,6, ммоль/л)	2,33 ± 0,11	2,18 ± 0,24	2,15 ± 0,28	p=0,56; p <sub>1</sub> =0,006; p <sub>2</sub> =0,004
K (3,6-5,5, ммоль/л)	4,49 ± 0,37	4,33 ± 0,42	4,43 ± 0,31	p=0,17; p <sub>1</sub> =0,12; p <sub>2</sub> =0,47
Cl (95-108, ммоль/л)	103,2 ± 2,64	101,92 ± 3,19	101,94 ± 3,06	p=0,97; p <sub>1</sub> =0,1; p <sub>2</sub> =0,09
Zn (543-1130, мкг/л)	895,27 ± 189,44	765,92 ± 200,08	714,14 ± 203,6	p=0,20; p <sub>1</sub> =0,01; p <sub>2</sub> =0,0006
Se (23-190, мкг/л)	85,93 ± 12,5	64,56 ± 16,8	62,7 ± 20,24	p=0,61; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01

Примітки:

1. p – статистична значимість відмінності між показниками I та II груп;
2. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінності між показниками I та контрольної груп;
3. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінності між показниками II та контрольної груп.

Згідно з отриманими результатами, концентрація Na, K, Cl у крові пацієнтів обох досліджуваних груп не відрізняється достовірно від результатів контрольної групи, що вказує на відсутність змін у метаболізмі цих елементів при поєднаній патології ХП та ГХ. Проте наші результати демонструють тенденцію до зниження вмісту Ca до нижньої межі референції у обох групах, а саме: у I групі – до 2,18 ± 0,24 ммоль/л, у II – до 2,15 ± 0,28 ммоль/л (p=0,56) та вірогідну відмінність із вмістом Ca у крові практично здорових осіб (p=0,006 та p=0,004 відповідно). Оскільки у групах пацієнтів із ХП та ГХ відповідно до рівня ФЕ-1 встановлено ЗНПЗ легкого та помірного



ступеню, можемо припустити, що при прогресуванні захворювання рівень Са буде продовжувати знижуватися. Рівновага цього макроелементу є надзвичайно важливою для злагодженої роботи ПЗ. Адже саме Са приймає участь у синтезі та екскреції ферментів ПЗ. Крім того, він може змінювати функцію панкреатичних клітин, стимулюючи виділення ацетилхоліну з нервових закінчень. Концентрація кальцію відіграє важливе значення і в регуляції судинного тону. Так, доведено, що рівень ендотеліальної NO-синтетази корелює з рівнем Са. А саме ендотеліальна NO-синтетаза забезпечує сталий необхідний рівень одного з основних судинорозширювальних чинників – оксиду азоту.

Вміст Zn і Se за нашими даними визначається в межах референції із спрямуванням до нижньої межі, але статистично значимо відрізняється від результатів обстеження людей контрольної групи (Se: у I групі –  $64,56 \pm 16,8$  мкг/л ( $p < 0,01$ ), у II –  $62,7 \pm 20,24$  мкг/л ( $p < 0,01$ ); Zn: у I групі –  $765,92 \pm 200,08$  мкг/л ( $p = 0,01$ ), у II групі –  $714,14 \pm 203,6$  мкг/л ( $p = 0,0006$ )). На нашу думку, нижчий вміст Se та Zn у коморбідних пацієнтів спричинений порушенням процесів асиміляції мікроелементів внаслідок ферментативної дисфункції ПЗ. Також варто відмітити, що базуючись на класифікації селенозабезпеченості населення за вмістом мікроелементів у сироватці хворих за Е. М. Білецькою та співавт., отримані нами результати вказують, що в організмі мешканців нашого регіону наявна недостатня кількість досліджуваного мікроелементу.

При вивченні зв'язку між досліджуваними макро- та мікроелементами нами встановлено певні закономірності (рис. 3.8, 3.9, 3.10).

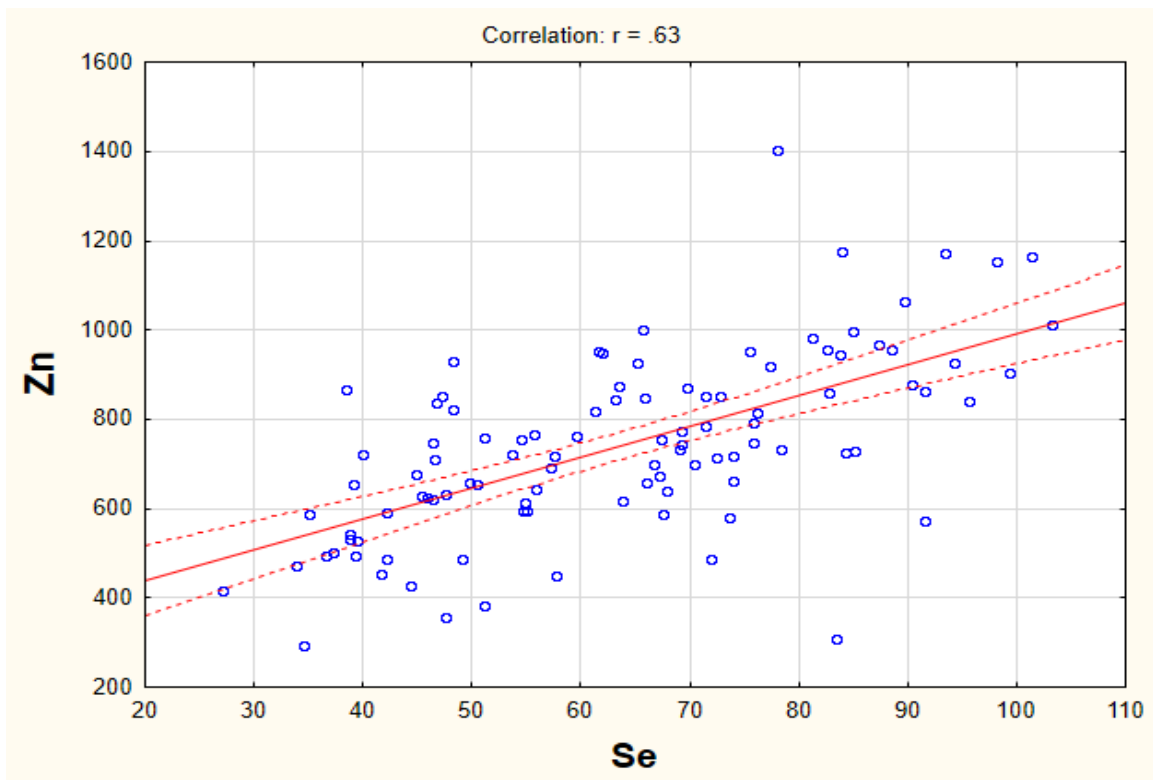


Рис. 3.8. Кореляційний зв'язок між рівнями Zn та Se

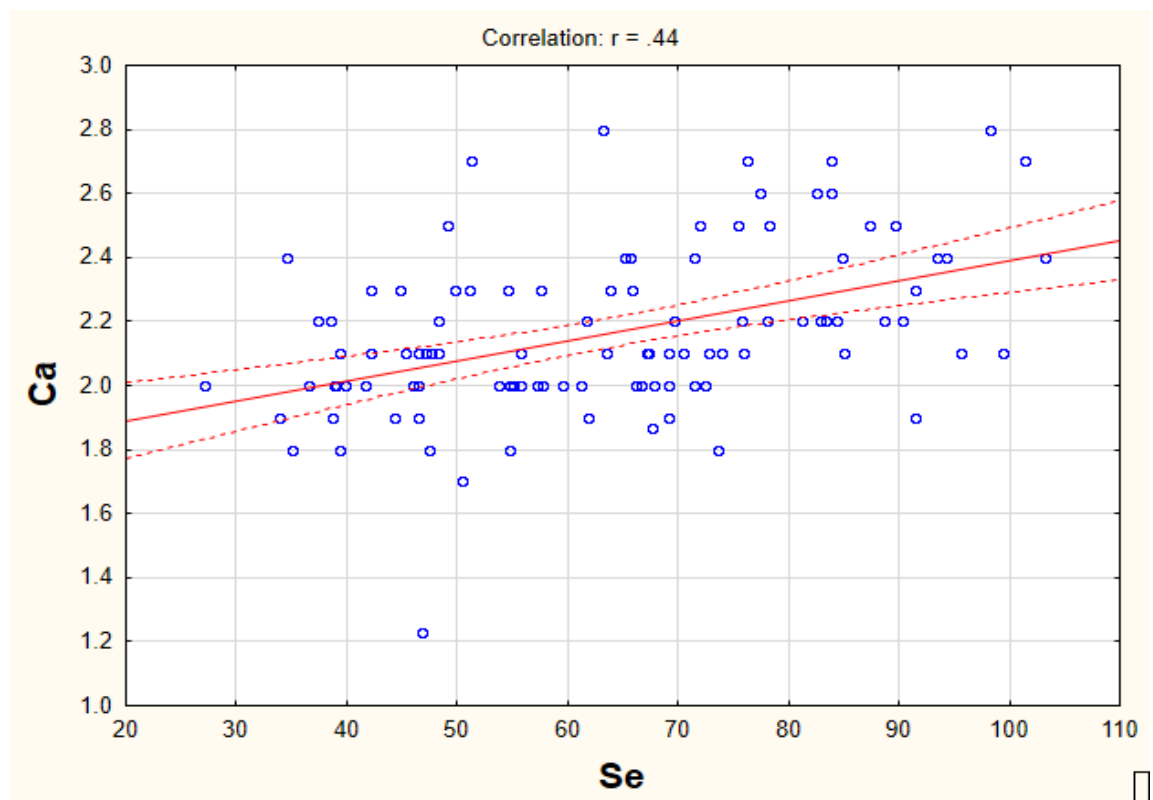


Рис. 3.9. Кореляційний зв'язок між рівнями Ca та Se

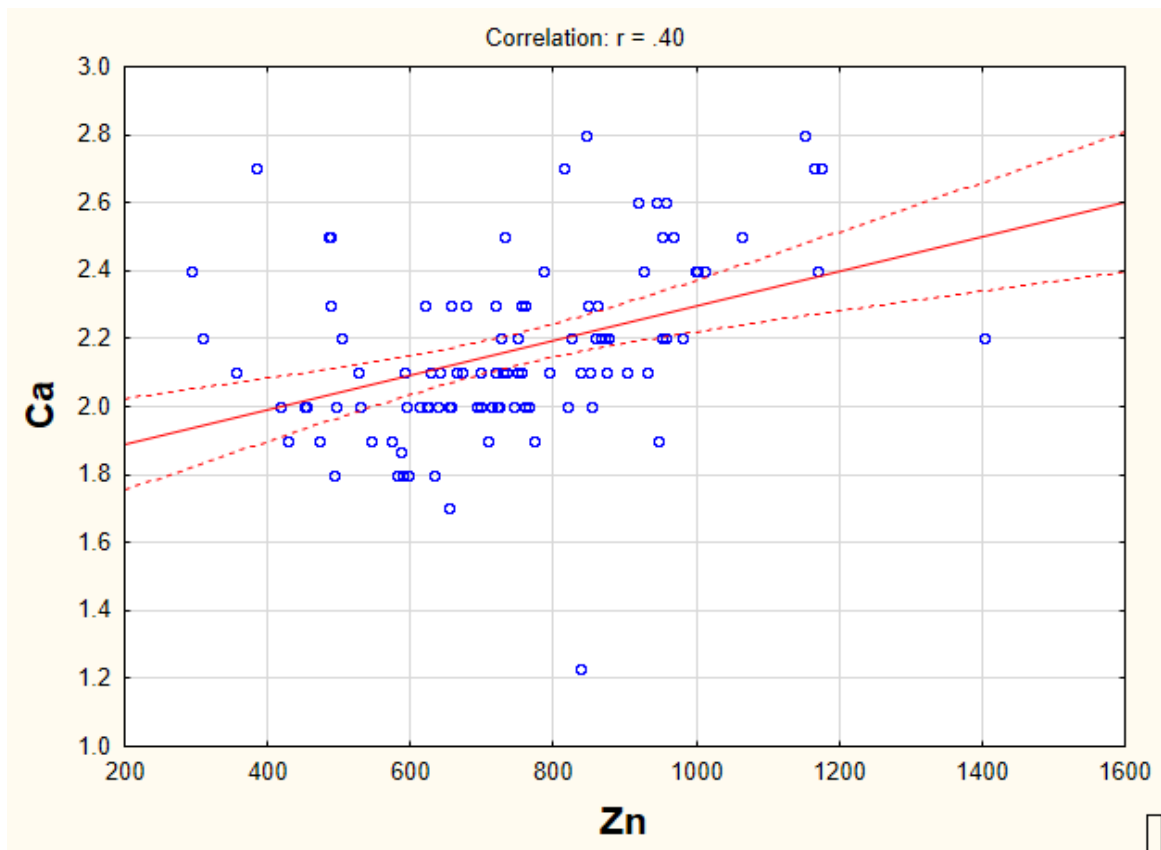


Рис. 3.10. Кореляційний зв'язок між рівнями Ca та Zn

Так, позитивний середньої сили кореляційний зв'язок встановлено між концентраціями Zn та Se в крові ( $r=0,63$ ;  $p<0,01$ ), помірну позитивну кореляцію між рівнями Se і Ca ( $r=0,44$ ;  $p<0,01$ ) та вмістом Zn і Ca ( $r=0,40$ ;  $p<0,01$ ), що відповідає результатам інших науковців.

Таким чином, аналіз мінерального обміну у пацієнтів репрезентує рівновагу по рівнях K, Na, Cl, проте засвідчує дисбаланс за рівнем Ca, а саме вказує на зменшення його концентрації. Достовірна відмінність із параметрами контрольної групи та широкий діапазон меж референтних величин Zn та Se дозволяє нам вказувати на потенційний вплив останніх на патогенетичні механізми розвитку ХП та ГХ. Обґрунтуванням взаємного впливу макро- та мікроелементів у розвитку поєднаної патології є встановлені кореляційні зв'язки між рівнями Se та Zn ( $r=0,63$ ;  $p<0,01$ ), Se і Ca ( $r=0,44$ ;  $p<0,01$ ), Zn і Ca ( $r=0,40$ ;  $p<0,01$ ).

### 3.6. Маркери запальної реакції у досліджуваного контингенту пацієнтів

Результати багаточисельних наукових досліджень доводять, що у розвитку багатьох захворювань важливу роль відіграє персистенція запалення та активація імунної системи. Ключовими елементами цих процесів є цитокіни, які в умовах хронізації запалення сприяють фіброзуванню тканини ПЗ та посилюють ендотеліальну дисфункцію при ГХ. Для дослідження запальної відповіді організму у пацієнтів за наявності загострення ХП у поєднанні з ГХ нами проводилося визначення концентрації маркерів запалення, зокрема: лейкоцитів, ШОЕ, альбуміну, інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-4, фібриногену,  $\alpha$ 1-АТ, кортизолу та визначення активності СРБ у сироватці крові обстежених (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

#### Показники запальної відповіді у хворих із загостренням хронічного панкреатиту у поєднанні з гіпертонічною хворобою

Показник	Контрольна група (n=23)	I група (n=53)	II група (n=49)	Рівень статистичної значимості
1	2	3	4	5
ІЛ-4 (0-4, пг/мл)	2,41 ± 0,57	1,96 ± 0,23	1,88 ± 0,20	p=0,07; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
ІЛ-6 (0-10, пг/мл)	7,97 ± 1,84	11,90 ± 1,61	11,98 ± 1,60	p=0,80; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
Лейкоцити (4,0-9,0, Г/л)	6,05 ± 1,83	8,58 ± 2,70	9,07 ± 2,99	p=0,38; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
ШОЕ (2-15, мм/год)	6,01 ± 3,25	10,40 ± 3,98	11,24 ± 6,39	p=0,42; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
Альбумін (38-51, г/л)	44,41 ± 2,75	39,23 ± 2,58	39,63 ± 3,11	p=0,48; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01

Продовження табл. 3.8

1	2	3	4	5
$\alpha 1$ -антитрипсин (0,9-2,0, г/л)	1,35 ± 0,18	1,48 ± 0,23	1,56 ± 0,24	p=0,09; p <sub>1</sub> =0,02; p <sub>2</sub> =0,0004
Фібриноген (1,8-3,5, г/л)	2,47 ± 0,39	2,98 ± 0,56	2,88 ± 0,51	p=0,34; p <sub>1</sub> =0,0002; p <sub>2</sub> =0,001
Кортизол (вранці 190-690, нмоль/л)	472,7 ± 164,3	952,7 ± 227,9	973,6 ± 229,9	p=0,65; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01

Примітки:

1. p – статистична значимість відмінності між показниками I та II груп;
2. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінності між показниками I та контрольної груп;
3. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінності між показниками II та контрольної груп.

Оцінюючи отримані результати, хочемо відмітити, що за всіма досліджуваними показниками наявна достовірна відмінність із ідентичними параметрами практично здорових осіб (p<0,05). Детально характеризуючи окремі показники, відмічаємо зростання рівня прозапального ІЛ-6 (у I групі до 11,90 ± 1,61 пг/мл, у II групі до 11,98 ± 1,60 пг/мл, p=0,80) та зменшення вмісту антизапального ІЛ-4 у обох групах (у I групі до 1,96 ± 0,23 пг/мл, у II групі – 1,88 ± 0,20 пг/мл, p=0,07) без статистично значимої відмінності. Це підтверджує наявність запальної реакції та недостатню активацію системи захисту в умовах персистенції запального процесу.

Рівень лейкоцитів (8,58 ± 2,70 Г/л – у обстежених I групи та 9,07 ± 2,99 Г/л – у хворих II групи, p=0,38) знаходився на верхній межі норми. ШОЕ, як маркер гострозапальної відповіді, теж наближався до верхньої межі референтних величин (у хворих, які отримували базову терапію – 10,40 ± 3,98 мм/год, а у обстежених II групи, які отримували оптимізоване лікування – 11,24 ± 6,39 мм/год). Незначне зростання рівнів цих показників може бути ознакою недостатньої імунологічної реактивності обстежуваного контингенту пацієнтів.

Наступні біохімічні показники: фібриноген (у I групі – 2,98 ± 0,56 г/л та у II групі – 2,88 ± 0,51 г/л, p=0,34) та  $\alpha 1$ -АТ (у хворих I групи – 1,48 ± 0,23 г/л та у пацієнтів II групи – 1,56 ± 0,24 г/л (p=0,09) не виходили за межі норми, проте достовірно відрізнялися

від показників контрольної групи. Альбумін відреагував на персистенцію запального процесу зниженням рівня у крові. За межі референтних величин не виходив, проте середні величини у обох групах знаходилися на нижній межі референтних величин (у I групі –  $39,23 \pm 2,58$  г/л і у II групі –  $39,63 \pm 3,11$  г/л,  $p=0,48$ ).

Для оцінки стану гострофазової відповіді у обстежуваних пацієнтів визначали концентрацію СРБ. Ми виявили таку закономірність: у 18 (34%) пацієнтів першої групи та у 17 (34,7%) другої групи СРБ не визначався, рівень СРБ “+” діагностовано у 14 (26,4%) хворих I групи, та у 11 (22,4%) – II групи, рівень “++” – у 15 (28,3%) пацієнтів I групи і у 13 (26,5%) – II групи, максимальний рівень “+++” виявлено у 6 (11,3%) обстежених I групи та у 8 (16,3%) – II групи. Крім того, що зростання СРБ є маркером запальної реакції, він є і одним із факторів розвитку ендотеліальної дисфункції, оскільки цей протеїн бере участь у патогенезі внутрішньосудинного запалення з наступним ураженням всіх органів та систем.

Щодо рівня кортизолу крові пацієнтів, то спостерігалось перевищення нормативних величин у обох групах (у I групі –  $952,7 \pm 227,9$  нмоль/л, у II групі –  $973,6 \pm 229,9$  нмоль/л,  $p=0,65$ ) без достовірної міжгрупової відмінності. Це є підтвердженням вмикання додаткових регуляторних механізмів в стресових умовах з метою інгібування експресії прозапальних медіаторів запалення та активації антизапальних.

Отже, результати вказують на те, що у більшості пацієнтів при первинному обстеженні виявлено ознаки персистенції запальної реакції за рахунок зростання рівнів СРБ, ІЛ-6, кортизолу та зменшення концентрації альбуміну, ІЛ-4. Рівні лейкоцитів, ШОЕ, фібриногену та  $\alpha 1$ -АТ мали тенденцію до підвищення в межах референтних значень, проте зі статистичною відмінністю із показниками контрольної групи.

### **3.7. Антиоксидантна активність крові у досліджуваних групах пацієнтів**

Вивчаючи результати досліджень медичної наукової спільноти, ми звернули увагу на те, що у патогенезі як ХП, так і ГХ, надзвичайно важливу роль відіграє дисбаланс АОС, яка у нормі повинна нівелювати вільнорадикальні процеси в організмі. Але при порушеннях системного гомеостазу, навпаки, відбувається пригнічення або ж недостатність природніх АО, що сприяє персистенції та хронізації патологічних змін.

На теперішній час не існує єдиної класифікації системи АОЗ, тож ми намагалися оцінити різноспрямовані складові. Першою групою АО є ферментативна ланка АОЗ, до якої відносять супероксиддисмутазу, ГПО, глутатіонтрансферазу, глутатіонредуктазу та каталазу. Друга група – це комплекс неферментативних АО із елементів білкової та низькомолекулярної природи. До неї відносяться жиророзчинні вітаміни (вітаміни А, Е, стероїдні гормони, убіхінон), низькомолекулярні АО (глутатіон, вітамін С, білірубін, сечова кислота, сечовина, адреналін), АО білкової природи (трансферин, феритин, церулоплазмін, альбумін, мелатонін, гаптоглобін, нейропептиди) та мікроелементи (Zn, Se).

У нашому дослідженні ми визначали рівень таких АО у крові обстежених пацієнтів:

1. із представників ферментативної ланки – це ГПО;
2. із неферментативної ланки:
  - низькомолекулярні АО – білірубін, сечовина;
  - АО білкової природи – альбумін, трансферин;
  - мікроелементи – Zn та Se.

Також було проведено визначення концентрації ФК у хворих з ХП у комбінації з ГХ. Цей показник ми віднесли до групи АОС. Існують різні версії щодо антиоксидантних властивостей фолієвої кислоти. Так, частина науковців вважає, що ФК не є АО, але вона ініціює підвищення активності існуючих антиоксидантів. На думку інших дослідників ФК бере безпосередню участь у нівелюванні

оксидантного стресу. Антиоксидантні властивості ФК пов'язані із наявністю ароматичної аміної групи в птеридиновому кільці молекули та активним хелатуванням іонів перехідних металів.

Середні величини досліджуваних показників АОЗ наведені у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

**Антиоксидантний статус у пацієнтів із загостренням ХП  
у комбінації з ГХ**

Показник	Контрольна група (n=23)	I група (n=53)	II група (n=49)	Достовірність відмінностей між групами
Глутатіонпероксидаза (12,5-200, нг/мл)	63,37 ± 9,67	44,8 ± 10,69	45,6 ± 11,29	p=0,71; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
Se (23-190, мкг/л)	85,93 ± 12,5	64,56 ± 16,8	62,7 ± 20,24	p=0,61; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
Zn (543-1130, мкг/л)	895,27 ± 189,44	765,92 ± 200,08	714,14 ± 203,6	p=0,20; p <sub>1</sub> =0,01; p <sub>2</sub> =0,0006
Альбумін (38-51, г/л)	44,41 ± 2,75	39,23 ± 2,58	39,63 ± 3,11	p=0,48; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
Білірубін (3,4-20,05, мкмоль/л)	10,82 ± 3,85	12,48 ± 9,8	15,02 ± 12,49	p=0,25; p <sub>1</sub> =0,44; p <sub>2</sub> =0,12
Сечовина (1,7-8,3, ммоль/л)	4,98 ± 1,09	6,18 ± 2,49	6,05 ± 2,29	p=0,78; p <sub>1</sub> =0,03; p <sub>2</sub> =0,04
Трансферин (2,0-3,6, г/л)	2,55 ± 0,27	2,29 ± 0,21	2,37 ± 0,28	p=0,10; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> =0,01
Фолієва кислота (3,89-26,8, нг/мл)	12,07 ± 3,78	6,98 ± 3,05	7,37 ± 2,93	p=0,51; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01

Примітки:

1. p – статистична значимість відмінності між показниками I та II груп;
2. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінності між показниками I та контрольної груп;
3. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінності між показниками II та контрольної груп.



Згідно з даними таблиці, діапазон референтних величин ГПО суттєвий, але отримані нами результати (у I групі –  $44,8 \pm 10,69$  нг/мл, у II групі –  $45,6 \pm 11,29$  нг/мл,  $p=0,71$ ) демонструють тенденцію наближення до нижньої межі норми та достовірну відмінність із рівнем ГПО у контрольній групі ( $p<0,01$ ), що вказує на недостатню активність ГПО в умовах запуску ОС у пацієнтів із коморбідною патологією. Рівень ГПО вірогідно корелює із рівнем Se, що обумовлено його металомісткістю ( $r=0,73$ ;  $p<0,01$ ).

Одразу відмітимо і середні значення концентрації мікроелементів, які володіють антиоксидантними властивостями у сироватці крові обстежуваних пацієнтів. Відмічалася тенденція до зниження їх рівнів у крові хворих на ХП у поєднанні з ГХ (Se: у I групі –  $64,56 \pm 16,8$  мкг/л, у II –  $62,7 \pm 20,24$  мкг/л ( $p=0,61$ ); Zn: у I групі –  $765,92 \pm 200,08$  мкг/л, у II –  $714,14 \pm 203,6$  мкг/л ( $p=0,20$ ) та вірогідну відмінність із рівнями Se та Zn у крові практично здорових осіб ( $p<0,05$ ). Вищевказані рівні мікроелементів знижують спроможність АОЗ при активації запального процесу і ОС.

Наступними АО, які ми досліджували, були білірубін та сечовина як представників неферментативної ланки АОЗ – низькомолекулярних АО. Рівень білірубіну у крові пацієнтів із ХП у поєднанні з ГХ наближався до верхньої межі референтних величин (у I групі –  $12,48 \pm 9,8$  мкмоль/л, у II групі –  $15,02 \pm 12,49$  мкмоль/л,  $p=0,25$ ), що свідчило про активацію АОЗ. Хоча статистично значимої відмінності із рівнем білірубіну у практично здорових осіб не було досягнуто, що свідчить про відсутність порушень пігментного обміну у досліджуваного контингенту.

Сечовина, крім того, що є індикатором детоксикації організму від уремичних токсинів, виконує антиоксидантну функцію шляхом хелатування вільного заліза та обмеження переходу  $H_2O_2$  у  $OH^-$ . У нашому дослідженні рівень сечовини теж наближався до верхньої межі норми (у I групі –  $6,18 \pm 2,49$  ммоль/л та у II групі –  $6,05 \pm 2,29$  ммоль/л,  $p=0,78$ ) та достовірно відрізнявся від аналогічного параметра у обстежених контрольної групи ( $p=0,03$  та  $p=0,04$

відповідно), що підтверджує активне включення сечовини для протекції клітин від утворених вільних радикалів.

Представниками неферментативної ланки антиоксидантного захисту є трансферин та альбумін (білкові АО). По обох показниках наявна вірогідна відмінність із параметрами групи практично здорових осіб ( $p < 0,01$ ). Трансферин, як металопротеїн та АО, можна вважати регулятором концентрації відновлених іонів заліза у плазмі крові. Наші результати вказують, що рівень трансферину знаходиться у межах референтних величин (у I групі –  $2,29 \pm 0,21$  г/л, у II групі –  $2,37 \pm 0,28$  г/л,  $p = 0,10$ ), що свідчить про здатність досліджуваного компоненту АОС забезпечувати протекцію клітин при гіперпродукції вільних радикалів у обстеженого контингенту пацієнтів.

Наступним кроком було дослідження рівня альбуміну, як складової АОС. В умовах оксидантного стресу та запалення прозапальні медіатори пригнічують синтез альбуміну, на що вказують і наші результати досліджень (у I групі –  $39,23 \pm 2,58$  г/л і у II групі –  $39,63 \pm 3,11$  г/л,  $p = 0,48$ ).

Важливим у нашому дослідженні було визначення рівня ФК, яка сприяє урівноваженню системи ПОЛ-АОЗ та покращує стан судинного ендотелію, у крові хворих з ХП у поєднанні з ГХ. Результати вказували на те, що вміст ФК у крові обстежених пацієнтів мав спрямування до нижньої межі референтних величин та достовірно відрізнявся від рівня ФК у крові обстежених контрольної групи ( $p < 0,01$ ), що є не зовсім благоприємним в умовах персистенції запалення та ОС (у I групі –  $6,98 \pm 3,05$  нг/мл та у II групі –  $7,37 \pm 2,93$  нг/мл,  $p = 0,51$ ).

Отже, оцінка антиоксидантного захисту у пацієнтів з коморбідною патологією ХП та ГХ, вказує на недостатню активність різних ланок антиоксидантів. Серед досліджуваних нами антиоксидантів найвищу активність протидії продуктам ПОЛ продемонстрували низькомолекулярні неферментні антиоксиданти (білірубін та сечовина). У антиоксидантів білкової природи (альбуміну та трансферину) властивість протекції клітин виявилася нижчою у порівнянні з попередньою групою. Як мікроелементи (Se,

Zn), так і ферментативна ланка антиоксидантного захисту (ГПО) теж виявилися недостатніми для інактивації оксидантного стресу, оскільки середні значення представників останніх груп антиоксидантів наближалися до нижніх меж референтних величин. Відповідно до рівня фолієвої кислоти, як одного із факторів врівноваження процесів ПОЛ-АОЗ, не визначалася очікувана активність. Усі вищенаведені ознаки підтверджують доцільність наступної корекції антиоксидантної системи у досліджуваного контингенту пацієнтів.

### **3.8. Результати інструментальних методів дослідження**

#### *Ультразвукове обстеження підшлункової залози*

При оцінці сонографічної картини ПЗ нами було виявлено такі зміни:

- а) збільшення розмірів ПЗ: у I групі – у 15 (28,3%), у II групі – у 14 (28,6%) хворих;
- б) нерівність контуру: у I групі – у 11 (20,8%), у II – у 13 (26,5%) хворих;
- в) неоднорідність паренхіми: у I групі – у 10 (18,9%) та ущільнення – у 5 (9,4%), у II групі – у 6 (12,2%), ущільнення – у 2 (4,1%) та крупнозернистість – у 2 (4,1%) пацієнтів;
- г) гіперехогенність паренхіми: у I групі – у 39 (73,6%), у II групі – у 37 (75,5%) обстежених;
- д) кальцинати у паренхімі: у I групі – у 6 (11,3%), у II – у 4 (8,2%) хворих;
- е) анехогенні порожнини у паренхімі (кісти) виявлено лише у II групі у 3 пацієнтів (6,1%);
- є) розширення вірсунгової протоки (діаметр > 2 мм): у I групі – у 13 (24,5%) та у II групі – у 14 (28,6%) обстежених;

Наші результати вказують на домінування порушень структури ПЗ у вигляді гіперехогенних змін у обох групах (73,6% та 75,5%) над іншими сонографічними ознаками.

## *ЕФГДС*

За допомогою ЕФГДС було зафіксовано такі зміни: ознаки гастриту – у 25 (24,5%) хворих, гастродуоденіту – у 14 (13,7%), рефлюкс-езофагіту – у 7 (6,9%), обстежених. Існує багато теорій, які пояснюють механізми взаємного впливу на патогенетичні механізми розвитку ХП та езофаго-гастро-дуоденопатій, про які необхідно пам'ятати при виборі оптимальної тактики лікування.

## *ЕРХПГ*

Одним із діагностичних методів, який дозволяє оцінити зміни як структурного компоненту, так і протокової системи ПЗ, є ЕРХПГ. Зважаючи на наявність чітко визначених показань та протипоказань до виконання цієї діагностичної маніпуляції та її інвазивність, для проведення ЕРХПГ нами було відібрано 12 пацієнтів, у яких при поступленні на стаціонарне лікування визначався тривалий больовий синдром вираженої інтенсивності. Оскільки спостерігалась незадовільна відповідь організму на призначену терапію протягом 7-10 днів стаціонарного лікування та зберігалися структурні зміни відповідно до повторних результатів сонографічного методу дослідження, було вирішено провести додаткове діагностичне обстеження (ЕРХПГ) для отримання верифікованої інформації про структурні зміни на рівні протокової системи та паренхіми ПЗ з подальшою корекцією лікувальної тактики. У 7 (58,3%) із обстежених за допомогою ЕРХПГ хворих біль локалізувався у лівому підребер'ї, а у 5 (41,7%) пацієнтів центром больових відчуттів була епігастральна ділянка. Чітко локалізований біль фіксувався лише у одного пацієнта (8,4%), у інших спостерігалася іррадіація по типу “лівого напівпоясу” (n=7; 58,3%) та “повного поясу” (n=4; 33,3%). Характер болю був різним: 6 (50,0%) пацієнтів вказували на біль пекучого характеру, 2 (16,7%) – ріжучого та 4 (33,3%) не могли чітко вказати на особливості больового відчуття та ідентифікували його як біль різного характеру. Зважаючи на вираженість болю, у 5 хворих (41,7%) спостерігалася ситофобія. Окрім цього, больові відчуття посилювалися при зміні положення пацієнтів та у положенні лежачи на спині. Незначно зменшувався біль у положенні сидючи з нахилом

уперед та лежачи з підведеними до тулуба ногами. Застосування медикаментозної терапії для зняття або полегшення больових відчуттів (спазмолітиків, анальгетиків, ферментних препаратів) впливали на даний симптом незначно, що, звичайно, погіршувало якість життя пацієнтів і ставило під сумнів доцільність та ефективність призначених схем терапії.

При визначенні структурних змін ПЗ з використанням УЗД ОЧП у цих пацієнтів були виявлені такі ознаки: у 4 хворих (33,3%) спостерігалася неоднорідність паренхіми, у 8 (66,7%) – гіперехогенність паренхіми; у 7 (58,3%) – нерівність контурів, у 3 (25,0%) – кальцинати паренхіми та у 2 (16,7%) – анехогенні порожнини. Розширення головної панкреатичної протоки зафіксовано у 5 (41,7%) обстежених.

Відповідно до отриманих результатів ЕРХПГ, у всіх хворих діагностовано розширення вірсунгової протоки. Середнє значення діаметру головної панкреатичної протоки становило  $5,8 \pm 1,7$  мм. Для порівняння наводимо панкреатограми здорового пацієнта із нормальним діаметром вірсунгової протоки (1,4 мм) (рис. 3.11) та хворого на ХП із встановленим розширенням головної панкреатичної протоки до 5,2 мм (рис. 3.12). На рис. 3.8.4 спостерігаємо аналогічну картину та приєднання розширення дрібних гілок.

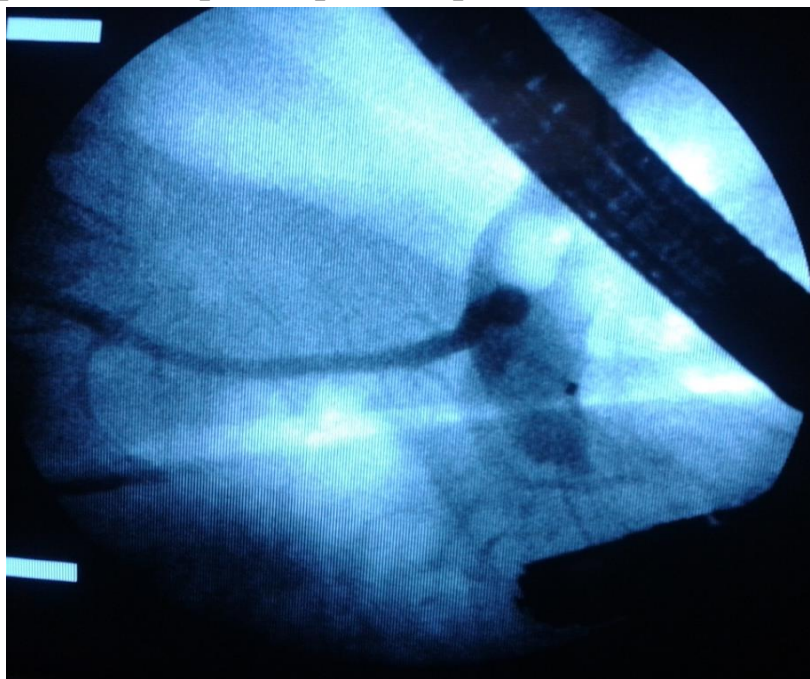


Рис. 3.11. Панкреатограма пацієнта В. 52 р. (норма)



Рис. 3.12. Панкреатограма пацієнта П., 49 р. (розширення головної панкреатичної протоки)

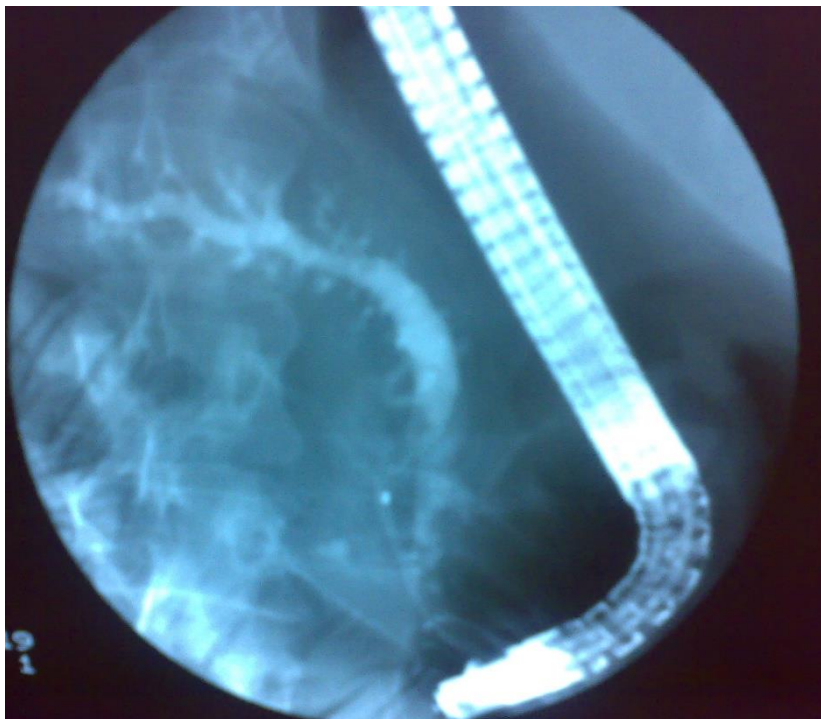


Рис. 3.13. Розширення головної панкреатичної протоки та дрібних гілок (Пацієнт К., 50 р.)

За результатами панкреатограм спостерігається відмінність з даними сонографічного обстеження. Так, збільшення розмірів

вірсунгової протоки при УЗД ПЗ не було виявлено у всіх пацієнтів (n=5), натомість результати ЕРХПГ чітко підтверджують факт розширення головної панкреатичної протоки у всіх обстежених (n=12).

Окрім зміни діаметру вірсунгової протоки, зафіксоване розширення дрібних панкреатичних проток у 2 (16,7%) хворих (рис. 3.13). Тобто саме у цих пацієнтів встановлено варіант дуктального ХП.

Наводимо панкреатограму хворого з кальцинозом вірсунгової протоки (рис.3.14).

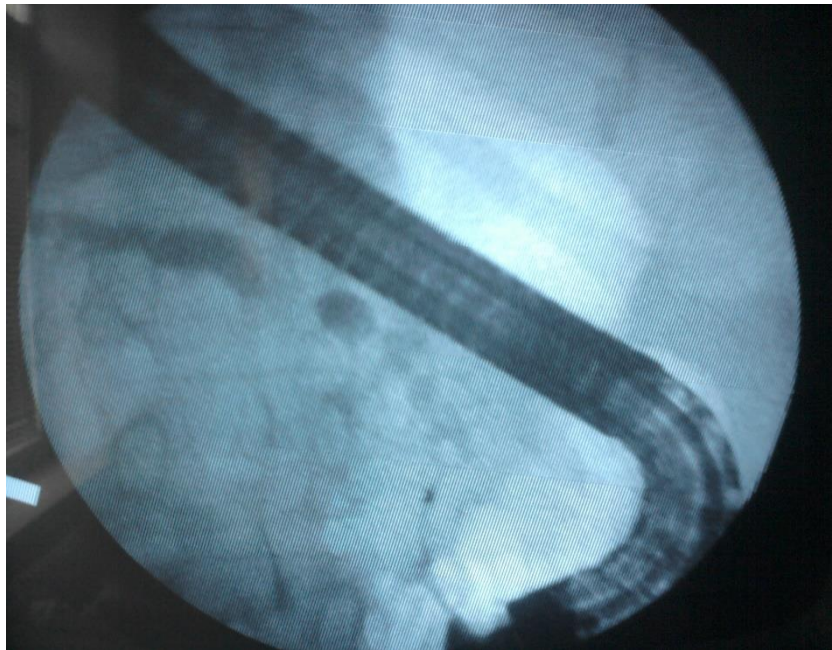


Рис. 3.14. Кальциноз вірсунгової протоки (Пацієнт О., 51 р.)

Вірсунголітіаз було встановлено у 3 (25,0%) пацієнтів із ХП. Цей результат став підґрунтям для ідентифікації кальцифікуючого ХП. У всіх випадках кальцинозу головної панкреатичної протоки визначалося збільшення її розмірів. Інформативною є панкреатограма хворого з наявністю поєднання кальцинозу головної панкреатичної протоки та кісти ПЗ (рис.3.15).

У пацієнта Л, 55р. (8,4%) зафіксовано поєднання кістозної трансформації та кальцинозу головної панкреатичної протоки. Важливим було з'ясування факту зв'язку виявленої порожнини із протокою ПЗ.



Рис. 3.15. Кіста та кальциноз (Пацієнт Л., 55 р.)

Нами також було виявлено кісту головки підшлункової залози у поєднанні з розширенням головної панкреатичної протоки (рис.3.16).

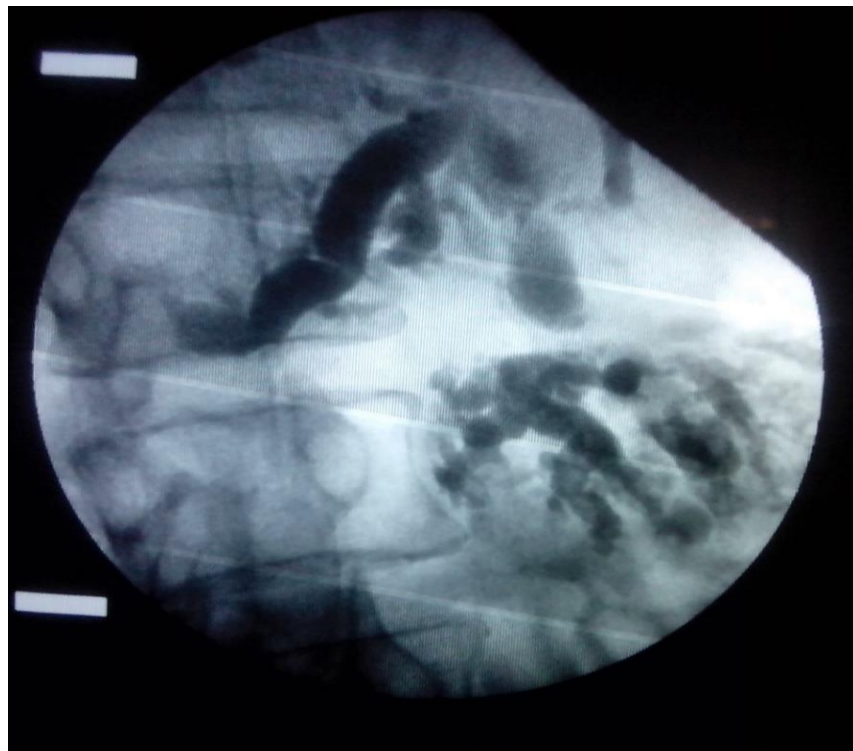


Рис. 3.16. Кіста головки підшлункової залози у поєднанні з розширенням головної панкреатичної протоки (Пацієнт Б., 52 р.)

Кістозна трансформація у поєднанні з розширенням вірсунгової протоки були діагностовані у 2 (16,7%) пацієнтів. Клінічна картина у



цих пацієнтів характеризувалася вираженою екзокринною недостатністю ПЗ, важким перебігом ХП, частими загостреннями (3-4 рази за рік). Рентгенологічне підтвердження відповідало факту депонування контрасту, тобто виявлення кісти у паренхімі ПЗ.

Отже, отримані нами результати підтверджують доцільність застосування додаткових діагностичних методів дослідження. Адже не у всіх пацієнтів, яким проводилася ЕРХПГ, при УЗД було виявлено розширення головної панкреатичної протоки (у 5 (41,7%) обстежених). Натомість саме ЕРХПГ дозволила встановити наявність розширення головної панкреатичної протоки у всіх пацієнтів з ХП, яким виконувалося дане інвазивне втручання. Також вдалося встановити факт розширення головної панкреатичної протоки та її дрібних гілок у 2 (16,7%) хворих. Тож, не дивлячись на інвазивність ЕРХПГ, існують випадки, коли без використання даного інструментального заходу ефективність діагностично-лікувальної тактики знижується.

#### *Електрокардіографічне обстеження*

Одним із перших та обов'язкових обстежень для оцінки роботи серця є ЕКГ. Останнє проводилося усім пацієнтам. Отримані результати подані у таблиці 3.10.

Оцінюючи отримані результати, хочемо відмітити, що у переважної більшості пацієнтів фіксується гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) (у 31 пацієнта I групи (58,5%) та у 34 хворих II групи (69,4%), що є однією з ознак, яка підтверджує II стадію ГХ.

При проведенні ехокардіоскопічного дослідження було підтверджено гіпертрофію ЛШ у 31 пацієнта I групи (58,5%) та у 34 хворих II групи (69,4%), виявлено дегенеративні зміни клапанів у 9 (16,9%) пацієнтів I групи та 5 (10,2%) – II групи, зниження скоротливої здатності міокарду у 10 (18,9 %) обстежених I групи та 12 (24,5%) – II групи.

ЕКГ, Ехо-КС є методами, які підтверджують ураження серця, як органа-мішені при ГХ та вказують на стадію захворювання. Окрім гіпертрофії ЛШ ознаками II стадії ГХ були зміни очного дна (ангіопатія сітківки у 27 (50,9%) хворих I групи та 24 (48,9%) пацієнтів II групи) та зростання рівня креатиніну у досліджуваній вибірці пацієнтів.

**Результати електрокардіографічного обстеження пацієнтів  
з ХП та ГХ**

ЕКГ-ознака	I група (n (%))	II група (n (%))	Статистична значимість відмінностей між групами (p)
Гіпертрофія ЛШ	31 (58,5%)	34 (69,4%)	0,25
Миготлива аритмія	2 (3,8%)	1 (1,9%)	0,56
Екстрасистолія	7 (13,2,%)	8 (16,3%)	0,66
БНПГ	-	2 (4,1%)	0,2
Тахісистолія	6 (11,3%)	9 (7,8%)	0,31
Брадисистолія	3 (5,7%)	3 (6,1%)	0,93
Нормосистолія	44 (83%)	37 (75,5%)	0,35

Вивлені зміни при ЕКГ, Ехо-КС, офтальмоскопії є безпосередніми ознаками ураження серця та очей, як органів-мішеней, та підтверджують діагноз ГХ II стадії.

На основі викладених матеріалів у 3 розділі можна зробити такі висновки:

1. Клінічний перебіг поєднаної патології характеризувався абсолютною наявністю больового, диспепсичного, астеновегетативного синдромів, синдрому екзокринної недостатності ПЗ та синдрому артеріальної гіпертензії.

2. Встановлені такі спільні тригерні чинники у хворих із поєднанням ХП і ГХ: тютюнопаління (37,3%), алкоголь (19,6%) та психо-емоційні перенавантаження (6,9%).

3. Рівень АТ відповідав критеріям 1-2 ступеню артеріальної гіпертензії (I група –  $154,15 \pm 9,24/94,53 \pm 9,05$  мм. рт. ст.; II група –  $153,27 \pm 9,71/93,98 \pm 8,84$  мм. рт. ст.).

4. Найбільш інформативними змінами рутинних лабораторних обстежень, які достовірно ( $p < 0,01$ ) відрізнялися від ідентичних у

групі практично здорових осіб, були: підвищення рівня лейкоцитів до верхньої межі норми (І група –  $8,58 \pm 2,70$  Г/л, ІІ група –  $9,07 \pm 2,99$  Г/л), переважно за рахунок концентрації нейтрофілів, наближення показника ШОЕ до максимального значення референтних величин (І група –  $10,40 \pm 3,98$  мм/год, ІІ група –  $10,40 \pm 3,98$  мм/год) та зниження рівня загального білка (І група –  $68,21 \pm 3,2$  г/л, ІІ група –  $68,61 \pm 3,7$  г/л), переважно за рахунок альбуміну (І група –  $39,23 \pm 2,58$  г/л, ІІ група –  $39,63 \pm 3,11$  г/л).

5. Виявлена екзокринна недостатність ПЗ ідентифікувалася на межі помірного та легкого ступеню важкості згідно з отриманими значеннями ФЕ-1 (І група –  $158,36 \pm 17,39$  мкг/г, ІІ група –  $157,24 \pm 17,32$  мкг/г).

6. Оцінка ліпідного обміну демонструвала дисбаланс у ліпідному гомеостазі, оскільки по всіх параметрах встановлено статистично значиму відмінність із ідентичними показниками у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Визначалося підвищення концентрації проатерогенних фракцій ліпідів, ліпопротеїнів (ЗХС (І група –  $5,11 \pm 1,05$  ммоль/л, ІІ група –  $5,17 \pm 1,14$  ммоль/л), ТГ (І група –  $1,77 \pm 0,49$  ммоль/л, ІІ група –  $1,82 \pm 0,43$  ммоль/л), ХС ЛПНЩ (І група –  $3,46 \pm 1,02$  ммоль/л, ІІ група –  $3,48 \pm 1,12$  ммоль/л), ХС ЛПДНЩ (І група –  $0,8 \pm 0,22$  ммоль/л, ІІ група –  $0,83 \pm 0,2$  ммоль/л) Апо В (І група –  $1,45 \pm 0,22$  г/л, ІІ група –  $1,47 \pm 0,24$  г/л) і зниження антиатерогенних фракцій (ХС ЛПВЩ (І група –  $0,84 \pm 0,16$  ммоль/л, ІІ група –  $0,87 \pm 0,18$  ммоль/л), Апо А1 (І група –  $0,85 \pm 0,12$  г/л, ІІ група –  $0,84 \pm 0,11$  г/л), високі значення ІА (І група –  $5,45 \pm 2,77$ , ІІ група –  $5,4 \pm 2,32$ ) та співвідношення Апо В/Апо А1 (І група –  $1,72 \pm 0,45$ , ІІ група –  $1,75 \pm 0,47$ ).

7. Аналіз мінерального гомеостазу у пацієнтів репрезентує рівновагу за рівнями К, Na, Cl, проте засвідчує дисбаланс за рівнем Са (І група –  $2,18 \pm 0,24$  ммоль/л, ІІ група –  $2,15 \pm 0,28$  ммоль/л), Se (І група –  $64,56 \pm 16,8$  мкг/л, ІІ група –  $62,7 \pm 20,24$  мкг/л) та Zn (І група –  $765,92 \pm 200,08$  мкг/л, ІІ група –  $714,14 \pm 203,6$  мкг/л), а саме вказує на зниження їх концентрації, що відображено

достовірною відмінністю із ідентичними параметрами контрольної групи ( $p < 0,01$ ).

8. Презентативними результатами запальної відповіді було статистично значиме ( $p < 0,01$ ) у порівнянні із параметрами контрольної групи зростання рівнів ІЛ-6 (І група –  $11,90 \pm 1,61$  пг/мл, ІІ група –  $11,98 \pm 1,60$  пг/мл), кортизолу (І група –  $952,7 \pm 227,9$  нмоль/л, ІІ група –  $973,6 \pm 229,9$  нмоль/л), фібриногену (І група –  $2,98 \pm 0,56$  г/л, ІІ група –  $2,88 \pm 0,51$  г/л),  $\alpha 1$ -АТ (І група –  $1,48 \pm 0,23$  г/л, ІІ група –  $1,56 \pm 0,24$  г/л) та зменшення концентрації альбуміну, ІЛ-4 (І група –  $1,96 \pm 0,23$  пг/мл, ІІ група –  $1,88 \pm 0,20$  пг/мл).

9. Спостерігалось пригнічення активності антиоксидантної системи, про що свідчило достовірне ( $p < 0,01$ ) у порівнянні із параметрами контрольної групи зниження концентрації ГПО (І група –  $44,8 \pm 10,69$  нг/мл, ІІ група –  $45,6 \pm 11,29$  нг/мл), Se (І група –  $64,56 \pm 16,8$  мкг/л, ІІ група –  $62,7 \pm 20,24$  мкг/л), Zn (І група –  $765,92 \pm 200,08$  мкг/л, ІІ група –  $714,14 \pm 203,6$  мкг/л), трансферину (І група –  $2,29 \pm 0,21$  г/л, ІІ група –  $2,37 \pm 0,28$  г/л), альбуміну (І група –  $39,23 \pm 2,58$  г/л, ІІ група –  $39,63 \pm 3,11$  г/л), ФК (І група –  $6,98 \pm 3,05$  нг/мл, ІІ група –  $7,37 \pm 2,93$  нг/мл). Білірубін (І група –  $12,48 \pm 9,8$  мкмоль/л, ІІ група –  $15,02 \pm 12,49$  мкмоль/л) та сечовина (І група –  $6,18 \pm 2,49$  ммоль/л, ІІ група –  $6,05 \pm 2,29$  ммоль/л) демонстрували адекватний рівень для протекції клітин від продуктів вільнорадикального окиснення.

10. УЗД ПЗ демонструвало переважання порушень структури ПЗ у вигляді гіперехогенних змін у обох групах (73,6% та 75,5%) над іншими сонографічними ознаками.

11. Діагностична цінність ЕРХПГ полягала у встановленні органічних змін протокової системи ПЗ, зокрема, вірсунгової протоки у всіх обстежених ( $n=12$ ), розширення дрібних панкреатичних проток у 2 (16,7%) хворих, вірсунголітіаз – у 3 (25%) пацієнтів, кістозну трансформацію у поєднанні з розширенням вірсунгової протоки – у 2 (16,7%) пацієнтів, кістозну трансформацію та кальциноз головної панкреатичної протоки – у 1 (8,4%).

## РОЗДІЛ 4

# ДИНАМІЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СХЕМИ ЛІКУВАННЯ

### 4.1. Динаміка клінічних проявів в залежності від схеми терапії

Під впливом призначеного лікування відбулися зміни клінічного перебігу, які відрізнялися залежно від проведеної терапії. В першу чергу оцінювався загальний стан пацієнтів та динаміка стартових скарг. Загалом, застосовуючи обидві схеми терапії, серед усіх обстежених було досягнуто зникнення больового синдрому у значної частини хворих (n=91; 89,2%). Проте у 11 (10,8%) пацієнтів больовий синдром зберігався: серед них 9 пацієнтів належали до першої групи (які отримували базову терапію) (16,9% від групи), а 2 – до другої (які отримували оптимізовану терапію) (4,1% від групи) (p=0,04). Щодо локалізації болю, то у 5 (9,4%) пацієнтів I групи біль локалізувався у епігастральній ділянці та у 4 (7,5%) – у ділянці лівого підребер'я; у II групі – у обох пацієнтів (4,1%) – у епігастрії. Варто відмітити, що у всіх хворих больові відчуття у черевній порожнині були слабкої інтенсивності, пароксизмальної періодики та посилювалися після вживання їжі. На нашу думку, збереження абдоменалгії пов'язано із наявною супутньою патологією травного тракту. Диспепсичний синдром та синдром ЗНПЗ теж зменшилися у своїх клінічних проявах. Оцінка змін показників цих синдромів наведена у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Динаміка диспепсичного синдрому та синдрому екзокринної недостатності підшлункової залози у хворих із хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою**

Скарги		Базова терапія (n=53)		Оптимізована терапія (n=49)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нудота	n	50	5	46	0
	%	94,3	9,4	93,9	0*
Блювання	n	32	0	16	0
	%	60,4	0	32,7	0
Зниження апетиту	n	37	4	33	0
	%	69,8	7,5	67,3	0*
Відрижка кислим	n	11	7	9	2
	%	20,8	13,2	18,4	4,1
Відчуття гіркоти в ротовій порожнині	n	10	4	7	1
	%	18,9	7,5	14,3	2
Важкість у епігастрії	n	46	11	45	2
	%	86,8	20,8	91,8	4,1*
Метеоризм	n	53	17	49	6
	%	100	32,1	100	12,2*
Проноси	n	30	0	32	0
	%	56,6	0	65,3	0
"Великий панкреатичний стілець"	n	8	0	7	0
	%	15,1	0	14,3	0
Чергування проносів та закріпів	n	15	5	8	1
	%	28,3	9,4	16,3	2*
Закрепи	n	8	0	9	0
	%	15,1	0	18,4	0
Ознаки гіповітамінозу	n	7	4	8	0
	%	13,2	7,5	16,3	0*

Примітка. \* – статистична значимість відмінності результатів лікування між досліджуваними групами.

Розглянемо зміни диспепсичного синдрому після лікування. Тільки 4 (7,5%) пацієнтів (у I групі) вказували на зниження апетиту, пацієнти II групи даної скарги не пред'являли ( $p=0,05$ ). Ситофобія не реєструвалася у жодного з обстежених у обох групах. Відрижка продовжувала спостерігалася у 7 (13,2%) пацієнтів I групи та у 2 (4,1%) – II групи ( $p=0,11$ ), причому зазвичай кислим вмістом, що більше вказує на наявність невирішених проблем з боку езофагогастральної ділянки. Але всі хворі відмічали зменшення кратності появи цієї скарги. У 4 (7,5%) пацієнтів I групи та у 1 (2%) II групи продовжувало турбувати відчуття гіркоти в ротовій порожнині. Зникнення нудоти відмічали 92 (90,1%) пацієнти, тільки у 5 (9,4%) обстежених I групи періодично реєструвалася ця скарга, а у II групі не було виявлено у жодного з пацієнтів ( $p=0,03$ ). Нудоту хворі пов'язували зі зміною у харчуванні. Варто відмітити, що відчуття нудоти почало зникати у пацієнтів I групи на 5-6 день, а у пацієнтів II групи на 3-4 день від початку лікування. У пацієнтів, у яких при поступленні спостерігалася блювання, на 2-3 день ця скарга зникала однаково у обох групах. Щодо відчуття важкості у епігастральній ділянці, то у пацієнтів I групи воно залишилося у 11 (20,8%), а у II групі – у 2 (4,1%) хворих ( $p=0,01$ ) і виникало після споживання харчових продуктів.

Синдром ЗНПЗ частково продовжував реєструватися у частини хворих. Так, метеоризм відмічався у 17 (32,1%) хворих I групи та у 6 (12,2%) II групи ( $p=0,02$ ). Зміна стільця у вигляді чергування проносів та закріпів реєструвалася у 5 (9,4%) пацієнтів I групи та у 1 (2%) – II групи ( $p=0,03$ ), у інших обстежених спостерігалася нормалізація випорожнень. “Великий панкреатичний стілець” не визначався у жодній із груп. Це засвідчує покращення екзокринної спроможності ПЗ з переважанням у пацієнтів, лікування яких було оптимізованим.

Ознаки гіповітамінозу, що проявлялися ламкістю нігтів, сухістю шкіри, зниженням гостроти зору, посиленням випадінням волосся, кровоточивістю ясен, зменшилися у 3,3 разу (від 14,7% до 3,9%), і реєструвалися у 4 пацієнтів I групи ( $p=0,05$ ).

Щодо астеновегетативного синдрому, який визначався у всіх пацієнтів при поступленні, то після завершення лікування загальна слабкість не визначалася, швидка втомлюваність залишилася у 7 (13,2%) пацієнтів I групи та у 1 (2%) – II групи ( $p=0,04$ ), розлади сну – у 9 (17%) обстежених I групи та у 3 (6,1%) – II групи ( $p=0,09$ ), дратівливість – у 14 (26,4%) пацієнтів I групи та у 6 (12,2%) – II групи ( $p=0,07$ ).

Скарги на головний біль, які турбували пацієнтів при поступленні на стаціонарне лікування і спостерігалися при підйомі АТ, зменшилися за частотою, оскільки не у всіх пацієнтів вдалося досягнути цільового рівня АТ. Таким чином періодичний пульсуючий біль у потилично-лобній ділянці, що супроводжувався запамороченням або шумом у вухах, або “мерехтінням мушок” перед очима продовжував визначатися у 16 (30,2%) пацієнтів I групи та у 10 (20,4%) – II групи ( $p=0,26$ ). Щодо рівня АТ, то отримані результати проведеної терапії наведені у таблиці 4.2.

Отже, як бачимо, рівень АТ (як систолічний, так і діастолічний) знизився до межі високого нормального АТ зі статистичною значимістю, що є підтвердженням ефективності проведеної терапії. При порівнянні результатів АТ після лікування між групами не виявлено достовірної відмінності, проте залишається статистично значима відмінність із рівнями АТ у контрольній групі обстежених. Спостерігалось спрямування до зменшення ЧСС у обох групах, але без вірогідної різниці між ними та зі збереженням достовірної відмінності із ЧСС у практично здорових осіб.

При огляді пацієнтів спостерігалось зникнення ознак субіктеричності у всіх пацієнтів, блідість шкіри продовжувала визначатися лише у 5 (9,4%) хворих I групи, у II групі у всіх обстежених колір шкіри був звичайним ( $p=0,03$ ). Обкладеність язика білим нальотом зменшилася на 75 % (у I групі продовжувала визначатися у 8 (15,1%), а у II групі – у 2 (4,1%) хворих ( $p=0,06$ ).



Таблиця 4.2

## Динаміка гемодинамічних показників після проведеної терапії

Параметри	Контрольна група (n=23)	Базова терапія (n=53)		Оптимізована терапія (n=49)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
САТ (мм. рт. ст)	127,38 ± 7,46	154,15 ± 9,24	139,15 ± 8,37 (p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01)	153,27 ± 9,71	138,16 ± 8,94 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> <0,01; p <sub>5</sub> =0,57)
ДАТ (мм. рт. ст)	78,36 ± 6,92	94,53 ± 9,05	88,68 ± 8,15 (p <sub>1</sub> =0,0007; p <sub>2</sub> <0,01)	93,98 ± 8,84	87,96 ± 6,99 (p <sub>3</sub> =0,0003; p <sub>4</sub> <0,01; p <sub>5</sub> =0,63)
ПАТ (мм. рт. ст)	49,02 ± 9,83	59,62 ± 11,52	50,47 ± 8,56 (p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> =0,52)	59,29 ± 11,77	50,20 ± 8,09 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,59; p <sub>5</sub> =0,87)
ЧСС (уд/хв)	71,49 ± 8,27	80,26 ± 10,73	78,97 ± 9,62 (p <sub>1</sub> =0,51; p <sub>2</sub> =0,002)	83,53 ± 8,46	80,71 ± 7,83 (p <sub>3</sub> =0,31; p <sub>4</sub> <0,01; p <sub>5</sub> =0,09)

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінностей у I групі між значеннями показників до та після лікування;
2. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та I групи після лікування;
3. p<sub>3</sub> – статистична значимість відмінностей у II групі між значеннями показників до та після лікування;
4. p<sub>4</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та II групи після лікування;
5. p<sub>5</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників I та II груп після лікування.

При поверхневій пальпації черева у всіх пацієнтів зникла болючість черева, тоді як при глибокій – визначалась у 7 (13,2%) обстежених I групи та у 1 (2%) хворого II групи (p=0,04). Щодо фізикального обстеження серцево-судинної системи, то результати пальпації, перкусії та аускультатії не відрізнялися від вихідних.

Отже, при порівнянні кінцевих результатів суб'єктивного та об'єктивного обстежень відмічається позитивна динаміка у обох групах, але оптимізована терапія у порівнянні з базовою

представлена достовірними підтвердженнями ефективності, на що вказує статистично значима відмінність між початковими та кінцевими результатами за такими симптомами: абдомінальний біль ( $p=0,04$ ), нудота ( $p=0,03$ ), зниження апетиту ( $p=0,05$ ), важкість у епігастрії ( $p=0,01$ ), метеоризм ( $p=0,02$ ), зміни стільця ( $p=0,03$ ), прояви гіповітамінозу ( $p=0,05$ ) та болючість черева при глибокій методичній пальпації ( $p=0,04$ ).

#### 4.2. Зміна лабораторних показників під впливом проведеного лікування

Було проаналізовано динамічні зміни лабораторних показників під впливом різних методів лікування та у порівнянні із даними обстеження контрольної групи. Результати дослідження відтворені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

#### Вплив терапії на показники гемограми

Показник	Контрольна група (n=23)	I група (n = 53)		II група (n = 49)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6
Еритроцити, Т/л	$4,37 \pm 0,72$	$4,64 \pm 0,40$	$4,72 \pm 0,39$ ( $p_1=0,33$ ; $p_2=0,008$ )	$4,77 \pm 0,36$	$4,76 \pm 0,28$ ( $p_3=0,83$ ; $p_4=0,002$ ; $p_5=0,58$ )
Гемоглобін, г/л	$133,27 \pm 12,69$	$135,50 \pm 13,80$	$139,01 \pm 13,50$ ( $p_1=0,19$ ; $p_2=0,09$ )	$140,04 \pm 14,16$	$140,28 \pm 11,6$ ( $p_3=0,93$ ; $p_4=0,05$ ; $p_5=0,61$ )
Кольоровий показник	$0,84 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,05$	$0,83 \pm 0,04$ ( $p_1=1$ ; $p_2=0,43$ )	$0,82 \pm 0,04$	$0,82 \pm 0,04$ ( $p_3=1$ ; $p_4=0,13$ ; $p_5=0,22$ )
Лейкоцити, Г/л	$6,05 \pm 1,83$	$8,58 \pm 2,70$	$6,3 \pm 1,70$ ( $p_1<0,01$ ; $p_2=0,57$ )	$9,07 \pm 2,99$	$6,2 \pm 1,8$ ( $p_3<0,01$ ; $p_4=0,74$ ; $p_5=0,77$ )

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6
Паличко- ядерні нейтрофіли, %	3,48 ± 1,52	5,92 ± 3,06	3,79 ± 1,60 (p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> =0,43)	6,12 ± 2,60	3,86 ± 1,5 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,32; p <sub>5</sub> =0,83)
Сегменто- ядерні нейтрофіли, %	51,33 ± 8,25	58,38 ± 10,68	52,08 ± 7,57 (p <sub>1</sub> =0,0007; p <sub>2</sub> =0,7)	58,12 ± 11,95	53,04 ± 9,67 (p <sub>3</sub> =0,003; p <sub>4</sub> =0,47; p <sub>5</sub> =0,57)
Еозинофіли, %	3,46 ± 2,57	2,42 ± 1,95	3,79 ± 3,04 (p <sub>1</sub> =0,007; p <sub>2</sub> =0,65)	2,84 ± 1,65	3,29 ± 1,49 (p <sub>3</sub> =0,16; p <sub>4</sub> =0,72; p <sub>5</sub> =0,29)
Лімфоцити, %	33,72 ± 6,96	29,75 ± 11,7	35,81 ± 9,01 (p <sub>1</sub> =0,004; p <sub>2</sub> =0,33)	29,22 ± 12,40	35,67 ± 8,22 (p <sub>3</sub> =0,003; p <sub>4</sub> =0,33; p <sub>5</sub> =0,94)
Моноцити, %	3,54 ± 3,28	3,43 ± 2,94	3,74 ± 2,19 (p <sub>1</sub> =0,55; p <sub>2</sub> =0,76)	3,89 ± 3,29	3,88 ± 2,55 (p <sub>3</sub> =0,99; p <sub>4</sub> =0,63; p <sub>5</sub> =0,76)
Базофіли, %	0,37 ± 0,51	0,25 ± 0,43	0,51 ± 0,54 (p <sub>1</sub> =0,007; p <sub>2</sub> =0,29)	0,34 ± 0,66	0,41 ± 0,57 (p <sub>3</sub> =0,63; p <sub>4</sub> =0,78; p <sub>5</sub> =0,36)
ШОЕ, мм/год	6,01 ± 3,25	10,40 ± 3,98	5,42 ± 3,83 (p <sub>1</sub> =0,0001; p <sub>2</sub> =0,52)	11,24 ± 6,39	5,89 ± 3,01 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,88; p <sub>5</sub> =0,48)

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінностей у I групі між значеннями показників до та після лікування;
2. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та I групи після лікування;
3. p<sub>3</sub> – статистична значимість відмінностей у II групі між значеннями показників до та після лікування;
4. p<sub>4</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та II групи після лікування;
5. p<sub>5</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників I та II груп після лікування.

Відповідно до даних таблиці, рівень еритроцитів, гемоглобіну, кольорового показника залишалися стабільними протягом всього дослідження. Особливу увагу ми зосередили на зміні таких показників,

як загальна кількість лейкоцитів та ШОЕ, як маркерів запального процесу. По обох показниках в обох групах пацієнтів досягнуто значень, які втрачають достовірну відмінність із параметрами контрольної групи та підтверджують затухання запального процесу. Так, рівень лейкоцитів знизився у 1,36 разу у пацієнтів I групи (до  $6,3 \pm 1,7$  Г/л,  $p < 0,01$ ) та у 1,46 разу – у осіб II групи (до  $6,2 \pm 1,8$  Г/л,  $p < 0,01$ ). Паралельно до загального рівня лейкоцитів, знижувалася і частка паличкоядерних нейтрофілів: у обстежених I групи у 1,56 разу (від  $5,92 \pm 3,06$  % до  $3,79 \pm 1,60$  %,  $p < 0,01$ ) та у хворих II групи – у 1,59 разу (від  $6,12 \pm 2,60$  % до  $3,86 \pm 1,5$  %,  $p < 0,01$ ). Показник ШОЕ теж мав тенденцію до зниження у пацієнтів як I, так і II групи (у 1,55 та у 1,90 рази, до  $5,42 \pm 3,83$  мм/год ( $p = 0,0001$ ) та до  $5,89 \pm 3,01$  мм/год ( $p < 0,01$ ) відповідно). Статистично значима динамічна відмінність у цих показниках, як маркерах гострофазової запальної відповіді, спостерігалася у обох групах під впливом різних схем терапії без достовірної міжгрупової відмінності.

Динаміка рівня рутинних біохімічних показників крові, отриманих при завершенні консервативного лікування, відтворена у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

**Оцінка змін біохімічних показників під впливом різних схем терапії**

Показник	Контрольна група (n=23)	I група (n = 53)		II група (n = 49)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6
Загальний білок, г/л	$73,62 \pm 3,89$	$68,21 \pm 3,2$	$71,44 \pm 2,92$ ( $p_1 < 0,01$ ; $p_2 = 0,01$ )	$68,61 \pm 3,7$	$71,75 \pm 5,76$ ( $p_3 = 0,002$ ; $p_4 = 0,16$ ; $p_5 = 0,73$ )
Альбумін, г/л	$44,41 \pm 2,75$	$39,23 \pm 2,58$	$42,44 \pm 2,42$ ( $p_1 < 0,01$ ; $p_2 = 0,003$ )	$39,63 \pm 3,11$	$42,76 \pm 2,89$ ( $p_3 < 0,01$ ; $p_4 = 0,03$ ; $p_5 = 0,54$ )
Глобуліни, г/л	$29,13 \pm 1,05$	$28,95 \pm 1,59$	$28,99 \pm 1,28$ ( $p_1 = 0,89$ ; $p_2 = 0,65$ )	$28,98 \pm 1,50$	$28,60 \pm 1,18$ ( $p_3 = 0,16$ ; $p_4 = 0,07$ ; $p_5 = 0,11$ )

Продовження табл. 4.4

1	2	3	4	5	6
Глюкоза, ммоль/л	4,67 ± 0,95	4,82 ± 0,83	4,85 ± 0,72 (p <sub>1</sub> =0,86; p <sub>2</sub> =0,37)	5,36 ± 2,11	5,06 ± 0,96 (p <sub>3</sub> =0,38; p <sub>4</sub> =0,11; p <sub>5</sub> =0,21)
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,82 ± 3,85	12,48 ± 9,8	10,51 ± 2,31 (p <sub>1</sub> =0,16; p <sub>2</sub> =0,67)	15,02 ± 12,49	10,89 ± 3,51 (p <sub>3</sub> =0,03; p <sub>4</sub> =0,94; p <sub>5</sub> =0,52)
АсАТ, мкмоль/л	0,44 ± 0,11	0,55 ± 0,30	0,47 ± 0,27 (p <sub>1</sub> =0,16; p <sub>2</sub> =0,61)	0,48 ± 0,2	0,41 ± 0,15 (p <sub>3</sub> =0,06; p <sub>4</sub> =0,39; p <sub>5</sub> =0,17)
АлАТ, мкмоль/л	0,66 ± 0,15	0,97 ± 0,49	0,75 ± 0,38 (p <sub>1</sub> =0,01; p <sub>2</sub> =0,28)	0,97 ± 0,50	0,74 ± 0,36 (p <sub>3</sub> =0,01; p <sub>4</sub> =0,31; p <sub>5</sub> =0,89)
Коефіцієнт де Рітіса	0,62 ± 0,45	0,64 ± 0,45	0,68 ± 0,39 (p <sub>1</sub> =0,61; p <sub>2</sub> =0,56)	0,57 ± 0,33	0,63 ± 0,39 (p <sub>3</sub> =0,41; p <sub>4</sub> =0,92; p <sub>5</sub> =0,52)
Лужна фосфатаза, Од/л	84,25 ± 20,16	88,52 ± 24,14	86,33 ± 16,62 (p <sub>1</sub> =0,59; p <sub>2</sub> =0,64)	87,02 ± 25,17	81,16 ± 19,88 (p <sub>3</sub> =0,20; p <sub>4</sub> =0,54; p <sub>5</sub> =0,16)
Креатинін, мкмоль/л	93,59 ± 12,53	102,4 ± 35,7	94,33 ± 16,5 (p <sub>1</sub> =0,14; p <sub>2</sub> =0,85)	104,9 ± 26,6	96,39 ± 16,31 (p <sub>3</sub> =0,06; p <sub>4</sub> =0,47; p <sub>5</sub> =0,53)

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінностей у I групі між значеннями показників до та після лікування;
2. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та I групи після лікування;
3. p<sub>3</sub> – статистична значимість відмінностей у II групі між значеннями показників до та після лікування;
4. p<sub>4</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та II групи після лікування;
5. p<sub>5</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників I та II груп після лікування.

В обох групах спостерігалось незначне зростання концентрації загального білка у крові (у I групі до 71,44 ± 2,92 г/л та у II групі до 71,75 ± 5,76 г/л), зростання рівня альбуміну (у I групі до 42,44 ±

2,42 г/л та у II групі до  $42,76 \pm 2,89$  г/л) без вірогідної відмінності між групами. Важливо відмітити, що у групі пацієнтів, у яких застосовували ОТ, досягнуто нівелювання достовірної відмінності із групою практично здорових людей ( $p=0,16$ ), на відміну від I групи пацієнтів (БТ), у яких і після лікування зберігалася вірогідна різниця із контрольною групою ( $p=0,01$ ) по рівню загального білка. Концентрація АЛАТ достовірно знизилася у 1,29 разу у хворих I групи (до  $0,75 \pm 0,38$  мкмоль/л,  $p=0,01$ ) та у 1,31 разу у обстежених II групи (до  $0,74 \pm 0,38$  мкмоль/л,  $p=0,01$ ). Спостерігалось зменшення концентрації загального білірубіну, але достовірність показників відмічалася лише у пацієнтів, які отримували оптимізовану терапію (у 1,38 разу, від  $15,02 \pm 12,49$  до  $10,89 \pm 3,51$  мкмоль/л,  $p=0,03$ ). Рівні інших показників біохімічного дослідження крові змінювалися без статистично значимої відмінності у порівнянні із результатами при госпіталізації.

Підсумовуючи зміни показників загального та біохімічного аналізів крові, слід відмітити, що під впливом проведеного лікування визначалася достовірна зміна рівнів таких показників, як: лейкоцити (у обох групах  $p<0,01$ ), ШОЕ (у обох групах  $p<0,01$ ), загальний білок (у обох групах  $p<0,01$ ), альбумін (в обох групах  $p<0,01$ ), АЛАТ (у обох групах  $p=0,01$ ). Застосування оптимізованої терапії сприяло статистично значимому зниженню рівня білірубіну ( $p=0,03$ ), на відміну від базової терапії. На нашу думку, це обумовлено додатковим впливом введених мікроелементів, які сприяють інгібуванню ПОЛ, і цим самим виключають необхідність включення білірубіну, який володіє антиоксидантними властивостями.

#### **4.3. Динаміка активності панкреатичних ензимів в залежності від застосованої схеми терапії**

Середні значення еластази-1 у калі, як провідного показника екзокринної функції ПЗ, після терапії у обох групах мало відрізнялися від результатів до лікування. А саме: у пацієнтів I групи рівень ФЕ-1 збільшився від  $158,36 \pm 17,39$  мкг/г калу до  $160,39 \pm$

17,39 мкг/г калу ( $p=0,54$ ), а у хворих II групи – від  $157,24 \pm 17,32$  мкг/г калу до  $161,35 \pm 17,69$  мкг/г калу ( $p=0,25$ ). Статистично значимої відмінності між кінцевими показниками ФЕ-1 між двома групами не виявлено ( $p=0,78$ ) при збереженні достовірної відмінності із рівнем ФЕ-1 у обстежених контрольної групи ( $p<0,01$ ). Отримані результати засвідчують інертність цього показника до впливу обох схем терапії. Ґрунтуючись на отриманих даних, робимо висновок, що зниження рівня ФЕ-1 підтверджує фіброзування та атрофію тканини ПЗ, що є прямою ознакою ЗНПЗ.

Середні значення концентрацій досліджуваних ензимів у біологічних рідинах подано у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

**Зміна активності панкреатичних ферментів у біологічних рідинах під впливом різних схем терапії у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою**

Показник	Контрольна група (n=23)	I група (n = 53)		II група (n = 49)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Амілаза крові, г/л	$22,34 \pm 2,96$	$26,25 \pm 3,08$	$23,32 \pm 2,12$ ( $p_1<0,01$ ; $p_2=0,11$ )	$26,53 \pm 2,77$	$23,14 \pm 1,87$ ( $p_3<0,01$ ; $p_4=0,17$ ; $p_5=0,65$ )
Діастаза сечі, г/год*л	$78,27 \pm 16,93$	$133,64 \pm 1,85$	$87,09 \pm 31,85$ ( $p_1<0,01$ ; $p_2=0,22$ )	$134,29 \pm 31,49$	$86,30 \pm 19,33$ ( $p_3<0,01$ ; $p_4=0,09$ ; $p_5=0,88$ )
Ліпаза крові, Од/л	$36,17 \pm 14,21$	$53,93 \pm 41,68$	$45,15 \pm 30,60$ ( $p_1=0,22$ ; $p_2=0,18$ )	$53,96 \pm 33,98$	$41,18 \pm 20,15$ ( $p_3=0,03$ ; $p_4=0,29$ ; $p_5=0,44$ )

Примітки:

1.  $p_1$  – статистична значимість відмінностей у I групі між значеннями показників до та після лікування;
2.  $p_2$  – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та I групи після лікування;
3.  $p_3$  – статистична значимість відмінностей у II групі між значеннями показників до та після лікування;
4.  $p_4$  – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та II групи після лікування;
5.  $p_5$  – статистична значимість відмінностей між значеннями показників I та II груп після лікування.

Зміна концентрації панкреатичних ферментів у крові та сечі під впливом різних схем лікування характеризувалася зменшенням їх рівнів у обох обстежуваних групах без статистично значимої відмінності із відповідними показниками контрольної групи. Так, вміст амілази, ліпази у крові та діастази у сечі знизився у 1,13; 1,19; 1,53 разу відповідно у пацієнтів I групи. В обстежених II групи рівні цих ферментів зменшились відповідно у 1,15; 1,3; 1,56 разу. Достовірної міжгрупової відмінності між досліджуваними показниками не було зафіксовано. Проте особливістю було статистично значиме зниження концентрації ліпази у крові у пацієнтів, лікування яких було оптимізованим ( $p=0,03$ ), що підтверджує твердження про врівноваження екзокринної функції під впливом додаткового введення Se та Zn.

Аналізуючи отримані результати, спостерігаємо зменшення феномену “відхилення ферментів у кров” у обох групах хворих, оскільки лабораторно підтверджено зниження рівнів панкреатичних ензимів у крові та сечі пацієнтів після лікування. Отже, в результаті терапевтичної корекції було досягнуто зменшення проникності мембран панкреатоцитів, але без достовірної відмінності між групами. Шляхом оптимізації терапії вдалося досягнути вірогідного зниження концентрації ліпази у пацієнтів II групи ( $p=0,03$ ) на відміну від хворих I групи ( $p=0,22$ ). Щодо фекальної еластази-1, то, не зважаючи на проведену терапію, у жодній з груп не вдалося статистично значимо змінити рівень досліджуваного показника. Безумовно, що застосування консервативної терапії не може достовірно покращити екзокринну функцію залозистого органу за наявності незворотніх фіброзно-склеротичних змін.

#### **4.4. Корекція ліпідного дисбалансу**

Зважаючи на те, що при первинному обстеженні було виявлено розлади у метаболізмі ліпідів, особливу увагу привернули результати після завершення курсів лікування. Динаміку досліджуваних показників ліпідограми наведено у таблиці 4.6.



Таблиця 4.6

**Динаміка показників ліпідного обміну під впливом різних схем  
терапії у пацієнтів із хронічним панкреатитом  
та гіпертонічною хворобою**

Показник	Контрольна група (n=23)	І група (n = 53)		ІІ група (n = 49)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6
ЗХС (ммоль/л)	4,25 ± 0,8	5,11 ± 1,05	4,89 ± 1,01 (p <sub>1</sub> =0,27; p <sub>2</sub> =0,005)	5,17 ± 1,14	4,81 ± 0,85 (p <sub>3</sub> =0,08; p <sub>4</sub> =0,004; p <sub>5</sub> =0,67)
ТГ (ммоль/л)	1,31 ± 0,23	1,77 ± 0,49	1,68 ± 0,42 (p <sub>1</sub> =0,31; p <sub>2</sub> =0,0002)	1,82 ± 0,43	1,62 ± 0,45 (p <sub>3</sub> =0,03; p <sub>4</sub> =0,003; p <sub>5</sub> =0,49)
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,47 ± 0,32	0,84 ± 0,16	0,92 ± 0,16 (p <sub>1</sub> =0,01; p <sub>2</sub> <0,01)	0,87 ± 0,18	0,97 ± 0,15 (p <sub>3</sub> =0,004; p <sub>4</sub> <0,01; p <sub>5</sub> =0,11)
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	2,39 ± 0,57	3,46 ± 1,02	3,21 ± 0,95 (p <sub>1</sub> =0,19; p <sub>2</sub> =0,0003)	3,48 ± 1,12	3,1 ± 0,75 (p <sub>3</sub> =0,05; p <sub>4</sub> =0,0001; p <sub>5</sub> =0,52)
ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,64 ± 0,11	0,80 ± 0,22	0,76 ± 0,19 (p <sub>1</sub> =0,32; p <sub>2</sub> =0,006)	0,83 ± 0,2	0,74 ± 0,2 (p <sub>3</sub> =0,03; p <sub>4</sub> =0,03; p <sub>5</sub> =0,61)
ІА	2,4 ± 1,02	5,45 ± 2,22	4,32 ± 1,97 (p <sub>1</sub> =0,01; p <sub>2</sub> <0,01)	5,4 ± 2,32	3,96 ± 1,28 (p <sub>3</sub> =0,0003; p <sub>4</sub> <0,01; p <sub>5</sub> =0,28)
Апо А1 (г/л)	1,1 ± 0,15	0,85 ± 0,12	0,91 ± 0,14 (p <sub>1</sub> =0,02; p <sub>2</sub> <0,01)	0,84 ± 0,11	0,96 ± 0,14 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,0002; p <sub>5</sub> =0,07)

Продовження табл. 4.6

1	2	3	4	5	6
Апо В (г/л)	1,07 ± 0,19	1,45 ± 0,22	1,42 ± 0,23 (p <sub>1</sub> =0,49; p <sub>2</sub> <0,01)	1,47 ± 0,24	1,39 ± 0,24 (p <sub>3</sub> =0,1; p <sub>4</sub> <0,01; p <sub>5</sub> =0,52)
Апо В/Апо А1	0,97 ± 0,69	1,72 ± 0,45	1,56 ± 0,46 (p <sub>1</sub> =0,07; p <sub>2</sub> <0,01)	1,75 ± 0,47	1,45 ± 0,39 (p <sub>3</sub> <0,001; p <sub>4</sub> =0,0003; p <sub>5</sub> =0,19)

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінностей у I групі між значеннями показників до та після лікування;
2. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та I групи після лікування;
3. p<sub>3</sub> – статистична значимість відмінностей у II групі між значеннями показників до та після лікування;
4. p<sub>4</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та II групи після лікування;
5. p<sub>5</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників I та II груп після лікування.

Референтних величин було досягнуто тільки за рівнем ТГ. Важливо відмітити, що саме у групі пацієнтів, які отримували оптимізовану терапію, вдалося досягнути зниження його рівня зі статистично значимою різницею (p=0,03). Так, у I групі його рівень зменшився від 1,77 ± 0,49 ммоль/л до 1,68 ± 0,42 ммоль/л (p=0,31), а у II групі від 1,82 ± 0,43 ммоль/л до 1,62 ± 0,45 ммоль/л (p=0,03).

Хоча концентрація ТГ у крові пацієнтів у обох групах зменшилася до верхньої межі референтних величин, проте не вдалося досягнути втрати достовірної відмінності із рівнем ТГ у контрольній групі. Така ж сама тенденція і по інших показниках ліпідограми у порівнянні із ідентичними параметрами практично здорових осіб.

Щодо інших показників ліпідограми, то спостерігалось наближення до межі норми залежно від рівня ССР. В першу чергу розглянемо динаміку проатерогенних компонентів ліпідного обміну. Так, рівень ЗХС зменшився у пацієнтів I групи від 5,11 ± 1,05 ммоль/л до 4,89 ± 1,01 ммоль/л (p=0,27), у пацієнтів II групи від 5,17 ± 1,14 ммоль/л до 4,81 ± 0,85 ммоль/л (p=0,08). Концентрація

ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ змінювалася наступним чином: у досліджуваній групі пацієнтів, які отримували БТ, рівень ХС ЛПНЩ зменшився від  $3,46 \pm 1,02$  ммоль/л до  $3,21 \pm 0,95$  ммоль/л ( $p=0,19$ ) та ХС ЛПДНЩ від  $0,80 \pm 0,22$  ммоль/л до  $0,76 \pm 0,19$  ммоль/л ( $p=0,32$ ). Натомість у групі хворих, які отримували ОТ, вдалося досягнути достовірного зменшення рівнів, як ХС ЛПНЩ ( $p=0,05$ ), так і ХС ЛПДНЩ ( $p=0,03$ ). Щодо рівня проатерогенного аполіпопротеїну Апо В, то спостерігалось зниження цього показника у обох групах, проте без статистично значимої відмінності у порівнянні зі стартовими показниками. Так, у I групі пацієнтів – до  $1,42 \pm 0,23$  г/л ( $p=0,49$ ), у II – до  $1,39 \pm 0,24$  г/л ( $p=0,1$ ).

Рівні антиатерогенних фракцій ліпідів по завершенню терапії в обох групах мали тенденцію до зростання. Було відмічено достовірне зростання концентрації ХС ЛПВЩ. Рівень останнього збільшився у пацієнтів I групи від  $0,84 \pm 0,16$  ммоль/л до  $0,92 \pm 0,16$  ммоль/л ( $p=0,01$ ) та у хворих II групи від  $0,87 \pm 0,18$  ммоль/л до  $0,97 \pm 0,15$  ммоль/л ( $p=0,004$ ). Концентрація антиатерогенного аполіпопротеїну Апо А1 теж зросла у обох групах зі статистично значимою відмінністю ( $p=0,02$  – I група та  $p<0,01$  – II група).

Крім абсолютних значень ліпідних фракцій та аполіпопротеїнів, для прогнозування подальшого розвитку атерогенезу та можливого ризику серцево-судинних ускладнень ми оцінили динаміку рівнів ІА та співвідношення Апо В/Апо А1. Їхні зміни підтверджують тенденцію до зменшення атерогенезу, оскільки спостерігалось зниження рівнів, хоча досягти нормативних величин так і не вдалося. Щодо ІА, то його рівень зменшився у 1,26 разу (від  $5,45 \pm 2,2$  до  $4,32 \pm 1,97$ ,  $p=0,01$ ) та у 1,36 разу (від  $5,4 \pm 2,32$  до  $3,96 \pm 1,28$ ,  $p=0,0003$ ) відповідно у I та II групах. А показник співвідношення Апо В/Апо А1 зменшився у I групі від  $1,72 \pm 0,45$  до  $1,56 \pm 0,46$  ( $p=0,07$ ) та у II групі – від  $1,75 \pm 0,47$  до  $1,45 \pm 0,39$  ( $p=0,001$ ). При порівнянні цих двох показників, які є значимими для оцінки ліпідного метаболізму, нами відмічено наступну закономірність: не дивлячись на те, що ІА знижувався зі статистично значимою відмінністю у обох досліджуваних групах, показник співвідношення аполіпопротеїнів

достовірно змінювався лише у групі пацієнтів, які отримували ОТ. На нашу думку, це обумовлено додатковим включенням у лікувальну схему пацієнтів II групи ефективних засобів.

Оцінюючи кінцеві результати показників ліпідного метаболізму, ми бачимо, що не вдалося досягти достовірної міжгрупової відмінності щодо жодного з досліджуваних параметрів. Проте, важливим є те, що оптимізація терапії сприяла статистично значимому зниженню рівнів ТГ ( $p=0,03$ ), ХС ЛПНЩ ( $p=0,05$ ), ХС ЛПДНЩ ( $p=0,03$ ), ІА ( $p=0,0003$ ), Апо В/Апо А1 ( $p<0,001$ ) та зростанню антиатерогенних компонентів ліпідного метаболізму: ХС ЛПВЩ ( $p=0,004$ ), Апо А1 ( $p<0,01$ ). На противагу цьому, у пацієнтів I групи статистично значимо змінилися лише концентрації ХС ЛПВЩ ( $p=0,01$ ), ІА ( $p=0,01$ ) та Апо А1 ( $p=0,02$ ). Тож, доповнення базової терапії поліненасиченими жирними кислотами сприяє тенденції до гармонізації ліпідного метаболізму. Доцільним є продовження курсу лікування омега-3-поліненасиченими жирними кислотами до досягнення досліджуваними показниками референтних величин.

#### **4.5. Вплив лікування на мінеральний обмін**

Рівні результативних показників мінерального обміну підтверджують нормалізацію у системі макро- та мікроелементів по результативних величинах, але з певними особливостями для обох груп. Динаміка зміни концентрацій мікро- та макроелементів у крові досліджуваних груп наведена у таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

**Вплив терапії на мінеральний обмін у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою**

Показник	Контрольна група (n=23)	І група (n = 53)		ІІ група (n = 49)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Na (135-155, ммоль/л)	143,38 ± 3,27	143,15 ± 3,18	144,36 ± 3,11 (p <sub>1</sub> =0,05; p <sub>2</sub> =0,22)	143,0 ± 3,14	143,79 ± 2,92 (p <sub>3</sub> =0,20; p <sub>4</sub> =0,59; p <sub>5</sub> =0,34)
Ca (2,1-2,6, ммоль/л)	2,33 ± 0,11	2,18 ± 0,24	2,25 ± 0,19 (p <sub>1</sub> =0,10; p <sub>2</sub> =0,06)	2,15 ± 0,28	2,26 ± 0,18 (p <sub>3</sub> =0,02; p <sub>4</sub> =0,09; p <sub>5</sub> =0,78)
K (3,6-5,5, ммоль/л)	4,49 ± 0,37	4,33 ± 0,42	4,46 ± 0,29 (p <sub>1</sub> =0,06; p <sub>2</sub> =0,71)	4,43 ± 0,31	4,53 ± 0,28 (p <sub>3</sub> =0,09; p <sub>4</sub> =0,61; p <sub>5</sub> =0,21)
Cl (95-108, ммоль/л)	103,2 ± 2,64	101,92 ± 3,19	102,8 ± 2,90 (p <sub>1</sub> =0,14; p <sub>2</sub> =0,57)	101,94 ± 3,06	103,01 ± 2,67 (p <sub>3</sub> =0,07; p <sub>4</sub> =0,78; p <sub>5</sub> =0,71)
Zn (543-1130, мкг/л)	895,27 ± 189,44	765,92 ± 200,08	791,57 ± 210,44 (p <sub>1</sub> =0,52; p <sub>2</sub> =0,04)	714,14 ± 203,6	950,63 ± 200,63 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,27; p <sub>5</sub> <0,01)
Se (23-190, мкг/л)	85,93 ± 12,5	64,56 ± 16,8	65,73 ± 16,34 (p <sub>1</sub> =0,71; p <sub>2</sub> <0,01)	62,70 ± 20,24	86,80 ± 22,35 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,86; p <sub>5</sub> <0,01)

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінностей у І групі між значеннями показників до та після лікування;
2. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та І групи після лікування;
3. p<sub>3</sub> – статистична значимість відмінностей у ІІ групі між значеннями показників до та після лікування;
4. p<sub>4</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та ІІ групи після лікування;
5. p<sub>5</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників І та ІІ груп після лікування.

Концентрації Na, K та Cl у крові пацієнтів обох груп із ХП та ГХ як на момент госпіталізації, так і по завершенню курсів лікування та у порівнянні із контрольною групою достовірно не відрізнялися. Щодо рівня Ca у крові хворих на ХП з ГХ, який при первинному визначенні був на нижній межі норми, то його концентрація збільшилася у обох групах (у I групі до  $2,25 \pm 0,19$  ммоль/л, ( $p=0,07$ ) та у II групі до  $2,26 \pm 0,18$  ммоль/л,  $p=0,02$ ) без статистичної значимості у порівнянні з даними контрольної групи. Особливу увагу ми звернули на зміну рівнів Zn та Se у крові пацієнтів після завершення лікування. Рівень Se збільшився у обох групах, але якщо у I групі – у 1,02 разу (до  $65,73 \pm 16,34$  мкг/л,  $p=0,71$ ), то у II групі – у 1,38 разу (до  $86,80 \pm 22,35$  мкг/л,  $p<0,01$ ). Та ж закономірність прослідковується і зі зміною концентрації Zn у крові пацієнтів досліджуваних груп. У хворих I групи рівень останнього мікроелемента збільшився у 1,03 разу (до  $791,57 \pm 210,44$  мкг/л,  $p=0,52$ ), а у обстежених II групи – у 1,33 разу (до  $950,63 \pm 200,63$  мкг/л,  $p<0,01$ ). При виявленні різниці кінцевих концентрацій Se та Zn у крові пацієнтів, виявлена статистично значима відмінність між групами по рівню обох мікроелементів. Вміст Se у крові хворих II групи перевищував такий у I групі у 1,32 разу ( $p<0,01$ ), а вміст Zn – у 1,2 разу ( $p<0,01$ ). Наголошуємо, що тільки у пацієнтів з базовим лікуванням продовжувала зберігатися статистично значима відмінність з показниками контрольної групи по рівнях Se і Zn ( $p<0,01$  та  $p=0,04$  відповідно). Отримана відмінність у кінцевих результатах є закономірним відтворенням різних схем лікування у обох групах. Окрім того, на нашу думку, додаткова мінералокорекція у пацієнтів II групи забезпечила швидшу нормалізацію ферментсинтетичної функції ПЗ. Наслідком останньої була статистично значима позитивна динаміка вмісту Ca у хворих, лікування яких було оптимізованим.

Отже, аналіз результатів змін мінерального складу крові у обстежених групах вказує на те, що у обох групах показники мали позитивну динаміку у порівнянні зі стартовими, але у II групі досягнуто вищих концентрацій Ca, Se, Zn, що у випадку поєднання ХП з ГХ є надзвичайно сприятливим у подальшому прогнозуванні

цих захворювань. Нормалізація рівня Zn сприяє синтезу панкреатичного соку, який збалансований по співвідношенню протеаз та бікарбонатів, що нормалізує травлення та засвоєння усіх необхідних макро- та мікронутрієнтів. Компенсація селенового дисбалансу сприяє зменшенню фібротизації тканини ПЗ та прогресуванню СН. Також і концентрація Са у достатній кількості покращує екзокринну функцію ПЗ, оскільки екскреція панкреатичних ензимів є кальційзалежним процесом. Окрім того, для забезпечення нормального тону судин повноцінно має функціонувати обмін електролітів через внутрішньо- та міжклітинні мембрани за допомогою Са-залежної АТФ-ази.

#### 4.6. Динаміка показників запальної відповіді

Весь комплекс лікувальних заходів у випадку загострення ХП у поєднанні з ГХ спрямований на якомога швидше пригнічення активності запального процесу. Результати динаміки індикаторів запалення наведені у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

#### Вплив терапії на запальну відповідь у пацієнтів із хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою

Показник	Контрольна група (n=23)	І група (n = 53)		ІІ група (n = 49)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6
ІЛ-4 (0-4, пг/мл)	2,41 ± 0,57	1,96 ± 0,23	1,97 ± 0,35 (p <sub>1</sub> =0,86; p <sub>2</sub> =0,0001)	1,88 ± 0,20	2,37 ± 0,29 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,69; p <sub>5</sub> <0,01)
ІЛ-6 (0-10, пг/мл)	7,97 ± 1,84	11,90 ± 1,61	11,63 ± 1,52 (p <sub>1</sub> =0,38; p <sub>2</sub> <0,01)	11,98 ± 1,60	8,69 ± 1,37 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,07; p <sub>5</sub> <0,01)
α1-антитрипсин (0,9-2,0, г/л)	1,35 ± 0,18	1,48 ± 0,23	1,41 ± 0,19 (p <sub>1</sub> =0,09; p <sub>2</sub> =0,2)	1,56 ± 0,24	1,34 ± 0,16 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,81; p <sub>5</sub> =0,07)

Продовження табл. 4.8

1	2	3	4	5	6
Фібриноген (1,8-3,5, г/л)	2,47 ± 0,39	2,98 ± 0,56	2,95 ± 0,51 (p <sub>1</sub> =0,77; p <sub>2</sub> =0,0001)	2,88 ± 0,51	2,56 ± 0,40 (p <sub>3</sub> =0,0008; p <sub>4</sub> =0,37; p <sub>5</sub> <0,01)
Лейкоцити (4,0-9,0, Г/л)	6,05 ± 1,83	8,58 ± 2,70	6,3 ± 1,70 (p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> =0,57)	9,07 ± 2,99	6,2 ± 1,8 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,74; p <sub>5</sub> =0,77)
ШОЕ (2-15, мм/год)	6,01 ± 3,25	10,40 ± 3,98	5,42 ± 3,83 (p <sub>1</sub> =0,0001; p <sub>2</sub> =0,52)	11,24 ± 6,39	5,89 ± 3,01 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,88; p <sub>5</sub> =0,48)
Альбумін (38-51, г/л)	44,41 ± 2,75	39,23 ± 2,58	42,44 ± 2,42 (p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> =0,003)	39,63 ± 3,11	42,76 ± 2,89 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,03; p <sub>5</sub> =0,54)
Кортизол (вранці 190-690, нмоль/л)	472,7 ± 164, 3	952,7 ± 227,9	941,7 ± 224,7 (p <sub>1</sub> =0,81; p <sub>2</sub> <0,01)	973,6 ± 229,9	904,1 ± 200,3 (p <sub>3</sub> =0,11; p <sub>4</sub> <0,01; p <sub>5</sub> =0,38)

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінностей у I групі між значеннями показників до та після лікування;
2. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та I групи після лікування;
3. p<sub>3</sub> – статистична значимість відмінностей у II групі між значеннями показників до та після лікування;
4. p<sub>4</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та II групи після лікування;
5. p<sub>5</sub> – статистична значимість відмінностей між значеннями показників I та II груп після лікування.

Отримані результати презентують, що кінцеві рівні ІЛ-4, ІЛ-6 та фібриногену у пацієнтів, які отримували оптимізоване лікування, не відрізнялися достовірно від відповідних параметрів контрольної групи. У I групі хворих (БТ) також спостерігалася позитивна динаміка вищевказаних запальних індикаторів, проте вірогідність відмінності із показниками практично здорових осіб продовжувала зберігатися і після лікування.

Динаміка концентрації ІЛ-6 у крові обстежуваних пацієнтів, вказує на незначне його зниження у I групі (у 1,02 разу, до 11,63 ±



1,52 пг/мл,  $p=0,38$ ) та переважаюче у хворих II групи (у 1,38 разу, до  $8,69 \pm 1,37$  пг/мл,  $p<0,01$ ). На противагу прозапальному медіатору ми досліджували вміст антизапального ІЛ-4 у крові пацієнтів обох груп. Отримані результати вказують на активну антизапальну відповідь у хворих, які отримували ОТ, оскільки концентрація ІЛ-4 зросла у 1,26 разу (від  $1,88 \pm 0,20$  пг/мл до  $2,37 \pm 0,29$  пг/мл,  $p<0,01$ ). У крові пацієнтів, які отримували БТ, відмічено незначне зростання динамічного рівня ІЛ-4 (від  $1,96 \pm 0,22$  пг/мл до  $1,97 \pm 0,35$  пг/мл,  $p=0,86$ ). Результати кінцевих рівнів як ІЛ-6, так і ІЛ-4 достовірно відрізняються у досліджуваних групах ( $p<0,01$ ) (рис. 4.1, 4.2).

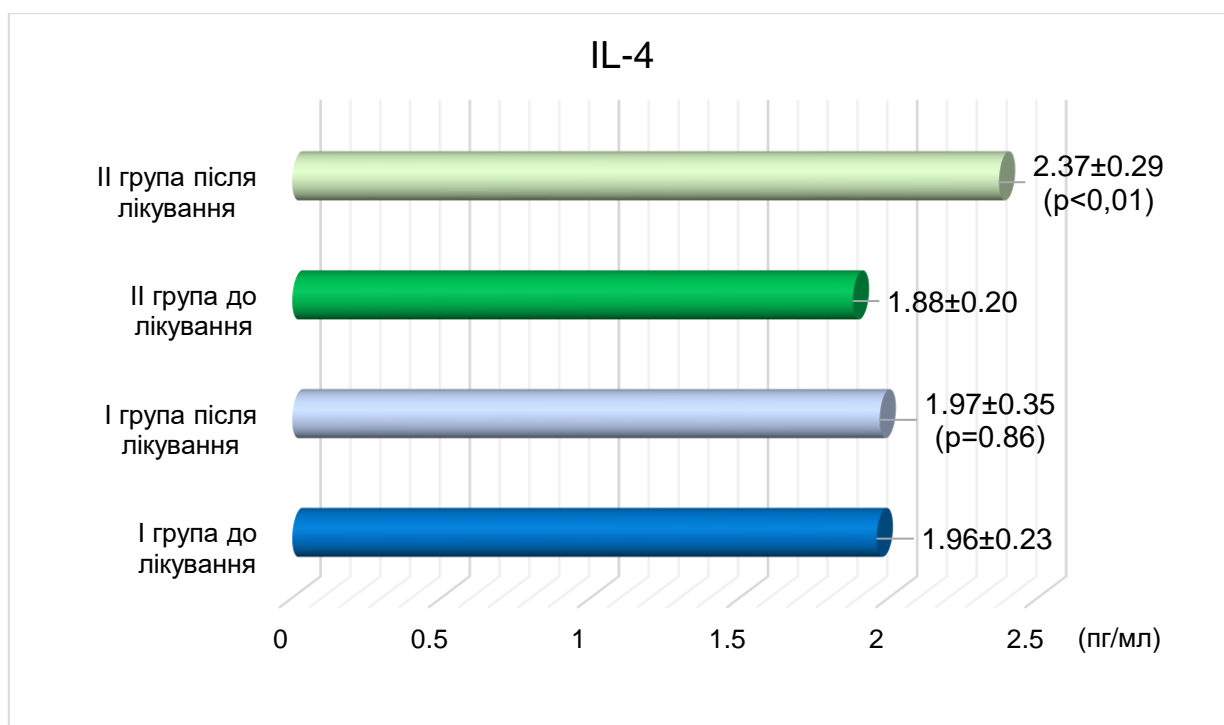


Рис. 4.1. Динаміка рівнів інтерлейкіну-4 у хворих із хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою після застосування різних схем лікування

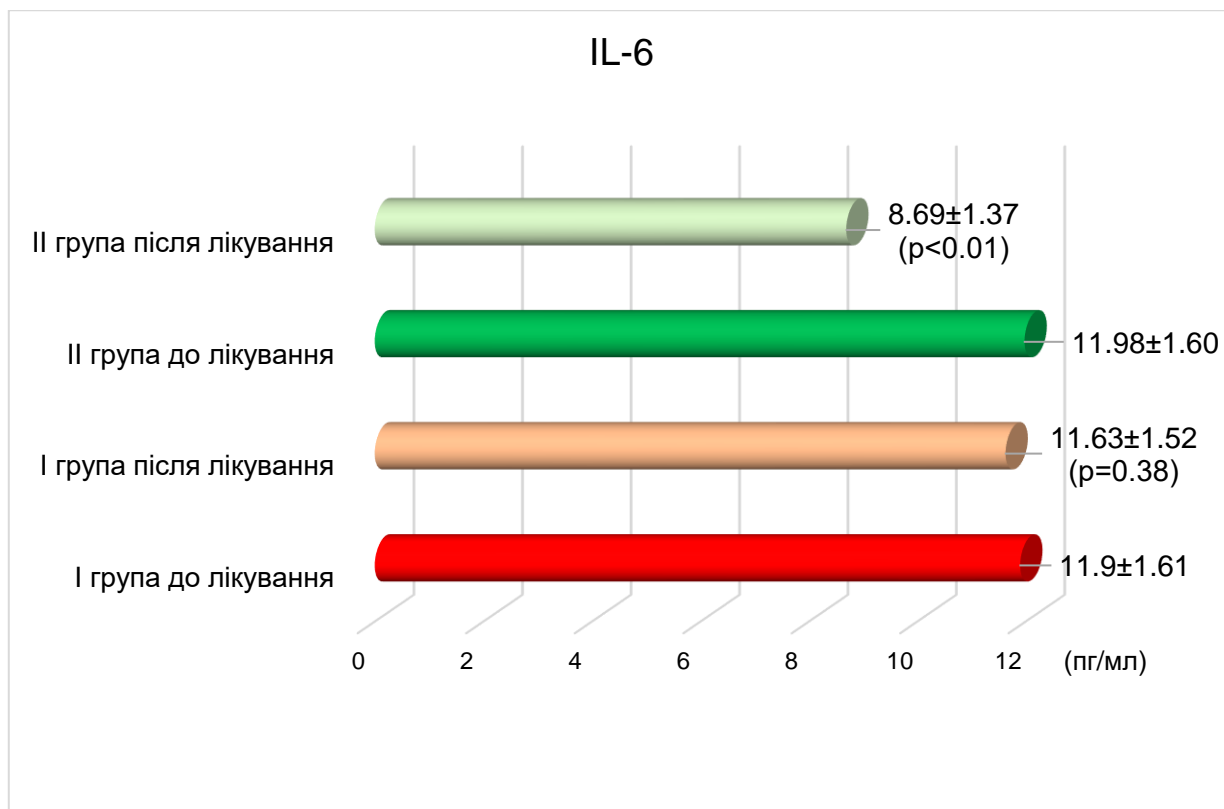


Рис. 4.2. Динаміка рівнів інтерлейкіну-6 у хворих із хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою після застосування різних схем лікування

Згідно з даними табл. 4.8 на етапі завершення терапії статистично значимої динамічної відмінності рівня кортизолу не було виявлено в жодній із досліджуваних груп, хоча й виявлено тенденцію до зниження концентрації гормону у крові пацієнтів обох груп у абсолютних величинах. Суттєвіші зміни виявлені у групі пацієнтів, які отримували ОТ. Позитивних динамічних змін рівня кортизолу (“гормону стресу”) не було досягнуто у пацієнтів, незалежно від схеми терапії, підтвердженням чого є збереження достовірної відмінності із отриманим вмістом гормону у крові обстежених контрольної групи.

Деяко суперечливі результати ми отримали по рівню  $\alpha 1$ -АТ у крові обстежених нами пацієнтів. Ряд науковців стверджують про його 3-6 разове зростання у крові пацієнтів при активації запального процесу і нормалізацію при затуханні. Проте у нашому дослідженні вміст  $\alpha 1$ -АТ у крові при первинному визначенні не виходив за межі референції і незначно зменшився при кінцевому визначенні, хоча у

групі обстежених, які отримували ОТ, зниження рівня було статистично значимим (у I групі: від  $1,48 \pm 0,23$  г/л до  $1,41 \pm 0,19$  г/л ( $p=0,09$ ), у II групі: від  $1,56 \pm 0,24$  г/л до  $1,34 \pm 0,16$  г/л ( $p<0,01$ ). Проте достовірну міжгрупову відмінність у вихідних показниках не було виявлено ( $p=0,07$ ).

Фібриноген, як маркер запальної реакції, у нашому дослідженні не набув визначально високого значення. Адже на етапі первинного обстеження його рівень у крові пацієнтів був у межах референтних величин, але після завершення лікування його концентрація у крові знизилася, причому у пацієнтів I групи рівень фібриногену у крові практично не змінився (від  $2,98 \pm 0,56$  г/л до  $2,95 \pm 0,51$  г/л,  $p=0,77$ ), а у хворих II групи зі статистично значимою відмінністю із початковими результатами (від  $2,88 \pm 0,56$  г/л до  $2,56 \pm 0,40$  г/л,  $p=0,0008$ ). Кінцеві результати статистично значимо відрізнялися між групами ( $p<0,01$ ).

Концентрація лейкоцитів зменшилась у 1,36 разу у крові пацієнтів I групи (до  $6,3 \pm 1,7$  Г/л) та у 1,46 разу – у II групи (до  $6,2 \pm 1,8$  Г/л). Паралельно до загального рівня лейкоцитів зменшувалася частка паличкоядерних нейтрофілів: у I групі у 1,56 разу (від  $5,92 \pm 3,06\%$  до  $3,79 \pm 1,60\%$ ) та у II групі у 1,59 разу (від  $6,12 \pm 2,60\%$  до  $3,86 \pm 1,5\%$ ). ШОЕ теж зменшилась у обстежених як I, так і II групи (у 1,55 та у 1,9 разу, до  $5,42 \pm 3,83$  мм/год та до  $5,89 \pm 3,01$  мм/год відповідно). Статистично значима відмінність у цих показниках, як маркерах гострофазової запальної відповіді, спостерігалася у обох групах між початком та завершенням терапії (як по рівню лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, так і по швидкості осідання еритроцитів у обох групах  $p<0,01$ ), проте достовірної міжгрупової відмінності у вихідних результатах не було.

Дещо змінився і склад білкових фракцій після проведеної терапії. Кінцеві результати вмісту альбуміну у крові обстежених пацієнтів практично не відрізнялися у обох групах. Хоча спостерігалось статистично значиме зростання концентрації між початковими і кінцевими показниками (у I групі середні величини альбуміну зросли від  $39,23 \pm 2,58$  г/л до  $42,44 \pm 2,42$  г/л ( $p<0,01$ ) та у II групі – від  $39,63$

$\pm 3,11$  г/л до  $42,76 \pm 2,89$  г/л ( $p < 0,01$ ). Зважаючи на результати, отримані після завершення лікування, статистично значимої відмінності між цими показниками по групах не знайдено.

Спостерігалось зниження рівня С-реактивного протеїну у обох групах, але дещо у різному співвідношенні. Отримані результати зафіксовані у вигляді гістограми на рисунку 4.3.

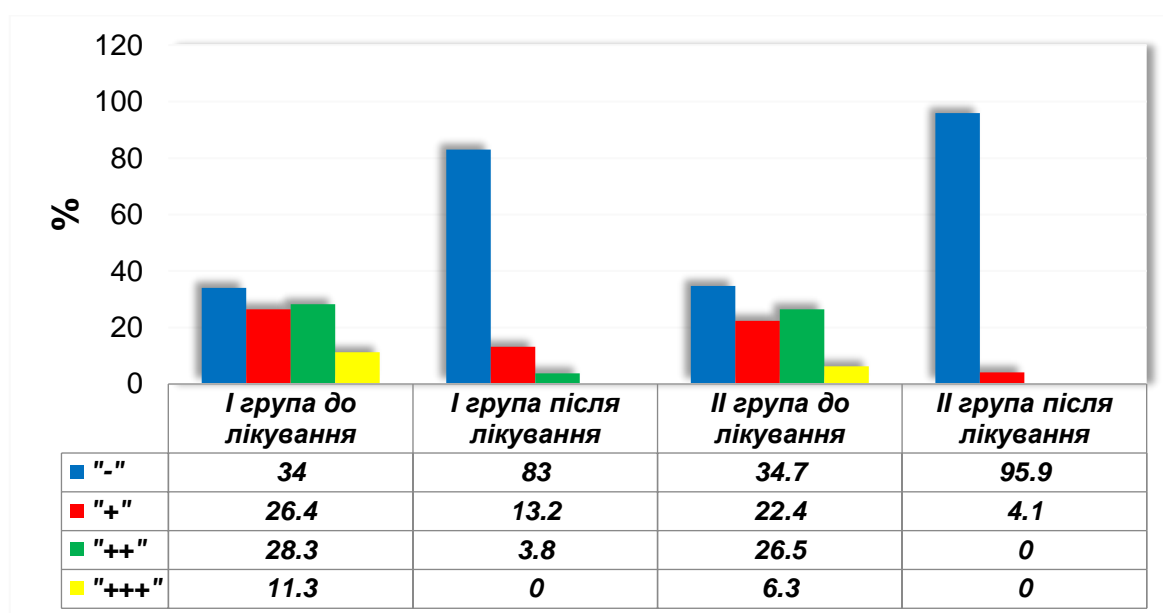


Рис. 4.3. Динаміка рівня С-реактивного протеїну у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою під впливом різних схем терапії

Зокрема, у групі обстежених з ОТ, частка пацієнтів, у яких СРБ у крові не визначався, зросла на 61,2% (від 34,7% до 95,9%), а у хворих з базовою терапією – на 49% (від 34,0% до 83,0%). Кінцеві результати у обох групах відрізнялися статистично значимо ( $p = 0,04$ ). Пацієнтів, у яких рівень СРБ у крові після завершення лікування становив “+++”, не було виявлено в жодній групі. Рівень гострофазового білка “++” визначався у крові лише 2 пацієнтів I групи (3,8%). Мінімальний рівень СРБ (“+”) діагностовано у крові 2 обстежених II групи (4,1%) та у 7 пацієнтів I групи (13,2%). Між іншими результатами рівнів С-реактивного протеїну при порівнянні по групах достовірної різниці не встановлено.

Аналіз отриманих результатів дає нам змогу охарактеризувати ступінь активності запального процесу у хворих із ХП у поєднанні з ГХ після консервативного типу корекції. В обох групах, як при використанні БТ, так і ОТ, було досягнуто пригнічення запального процесу, проте показники II групи були більш показовими, що вказує на підсилення компенсаторних можливостей організму та більш виражену спроможність антизапальної відповіді. На користь останнього твердження свідчить достовірна міжгрупова відмінність між кінцевими показниками активності СРБ у крові пацієнтів (рівень СРБ “-” у 95,9 % хворих II групи проти 83,0 % обстежених I групи ( $p=0,04$ ); фібриногену ( $2,56 \pm 0,40$  г/л проти  $2,95 \pm 0,51$  г/л,  $p<0,01$ ); ІЛ-6 ( $8,69 \pm 1,37$  пг/мл проти  $11,63 \pm 1,52$  пг/мл,  $p<0,01$ ) та ІЛ-4 ( $2,37 \pm 0,29$  пг/мл проти  $1,97 \pm 0,35$  пг/мл,  $p<0,01$ ). Показовим є збереження статистичної значимості між кінцевими значеннями ІЛ-6 ( $p<0,01$ ), ІЛ-4 ( $p<0,01$ ), фібриногену ( $p<0,01$ ) у групі хворих із базовою терапією та контрольною групою. Нівеляція системного запалення сприяла гальмуванню екзокринної недостатності ПЗ, а також за умов ГХ у наших пацієнтів сповільнювала розвиток ендотеліальної дисфункції.

#### **4.7. Оцінка впливу терапевтичних схем на активність антиоксидантного захисту**

Важливою ланкою нашого дослідження було вивчення стану АОС у пацієнтів з ХП у поєднанні з ГХ. Первинні результати підтверджували функціональну недостатність АОС при активації запального процесу, а отже і в умовах оксидантного стресу. Динаміку показників наведено у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

**Зміна антиоксидантного статусу під впливом різних схем лікування у пацієнтів з хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою**

Показник	Контрольна група (n=23)	Базова терапія (n = 53)		Оптимізована терапія (n = 49)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6
ГПО (12,5-200, нг/мл)	63,37 ± 9,67	44,8 ± 10,69	45,12 ± 10,29 (p <sub>1</sub> =0,89; p <sub>2</sub> <0,01)	45,6 ± 11,29	66,09 ± 12,57 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,36; p <sub>5</sub> <0,01)
Se (23-190, мкг/л)	85,93 ± 12,5	64,56 ± 16,8	65,73 ± 16,34 (p <sub>1</sub> =0,71; p <sub>2</sub> =0,01)	62,7 ± 20,24	86,80 ± 22,35 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,86; p <sub>5</sub> <0,01)
Zn (543-1130, мкг/л)	895,27 ± 189,44	765,92 ± 200,08	791,57 ± 210,44 (p <sub>1</sub> =0,52; p <sub>2</sub> =0,04)	714,14 ± 203,6	950,63 ± 200,63 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,27; p <sub>5</sub> <0,01)
Альбумін (38-51, г/л)	44,41 ± 2,75	39,23 ± 2,58	42,44 ± 2,42 (p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> =0,003)	39,63 ± 3,11	42,76 ± 2,89 (p <sub>3</sub> <0,01; p <sub>4</sub> =0,03; p <sub>5</sub> =0,52)
Білірубін (3,4-20,05, мкмоль/л)	10,82 ± 3,85	12,48 ± 9,8	10,51 ± 2,31 (p <sub>1</sub> =0,16; p <sub>2</sub> =0,67)	15,02 ± 12,49	10,89 ± 3,51 (p <sub>3</sub> =0,03; p <sub>4</sub> =0,94; p <sub>5</sub> =0,52)
Сечовина (1,7-8,3, ммоль/л)	4,98 ± 1,09	6,18 ± 2,49	5,42 ± 1,39 (p <sub>1</sub> =0,06; p <sub>2</sub> =0,18)	6,05 ± 2,29	5,31 ± 1,42 (p <sub>3</sub> =0,06; p <sub>4</sub> =0,33; p <sub>5</sub> =0,69)
Трансферин (2,0-3,6, г/л)	2,55 ± 0,27	2,29 ± 0,21	2,39 ± 0,25 (p <sub>1</sub> =0,03; p <sub>2</sub> =0,02)	2,37 ± 0,28	2,53 ± 0,32 (p <sub>3</sub> =0,01; p <sub>4</sub> =0,79; p <sub>5</sub> =0,02)

Продовження табл. 4.9

1	2	3	4	5	6
Фолієва кислота (3,89-26,8, нг/мл)	12,07 ± 3,78	6,98 ± 3,05	7,84 ± 3,63 ( $p_1=0,19$ ; $p_2<0,01$ )	7,37 ± 2,93	11,15 ± 4,83 ( $p_3<0,01$ ; $p_4=0,42$ ; $p_5=0,0002$ )

Примітки:

1.  $p_1$  – статистична значимість відмінностей у I групі між значеннями показників до та після лікування;
2.  $p_2$  – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та I групи після лікування;
3.  $p_3$  – статистична значимість відмінностей у II групі між значеннями показників до та після лікування;
4.  $p_4$  – статистична значимість відмінностей між значеннями показників контрольної та II групи після лікування;
5.  $p_5$  – статистична значимість відмінностей між значеннями показників I та II груп після лікування.

Перш за все проаналізуємо динаміку рівня ГПО у крові пацієнтів з ХП та ГХ. Після проведених курсів терапії середні величини даного АО змінилися, а точніше підвищилися, у порівнянні із результатами при госпіталізації. Статистично значиме зростання концентрації ГПО відмічено у групі пацієнтів, які отримували ОТ. Рівень досліджуваного АО у крові збільшився у 1,45 разу (від  $45,6 \pm 11,29$  нг/мл до  $66,09 \pm 11,57$  нг/мл,  $p<0,01$ ). У I групі коцентрація ГПО несуттєво збільшилася, без вірогідної різниці із початковою концентрацією (від  $44,8 \pm 10,69$  нг/мл до  $45,12 \pm 10,29$  нг/мл,  $p=0,89$ ). Кіцеві показники, які вказують на вміст ГПО у крові обстежених, достовірно відрізнялися між групами ( $p<0,01$ ). При порівнянні із параметрами контрольної групи встановлено, що у пацієнтів I групи продовжувала фіксуватися достовірна відмінність ( $p<0,01$ ), а у хворих II групи статистично значима різниця нівелювалася ( $p=0,36$ ), що є підтвердженням дієвості доповненої схеми лікування.

Зміну концентрації у крові досліджуваних нами мікроелементів (Se, Zn), які відіграють важливу роль у інактивації ПОЛ, під впливом терапії, ми описували у розділі 4.5. Доведено статистично значиму відмінність при порівнянні міжгрупових вихідних результатів по обох мікроелементах ( $p<0,01$ ). Динаміка вмісту Se і Zn у обох групах показано на рис. 4.4, 4.5, 4.6, 4.7.

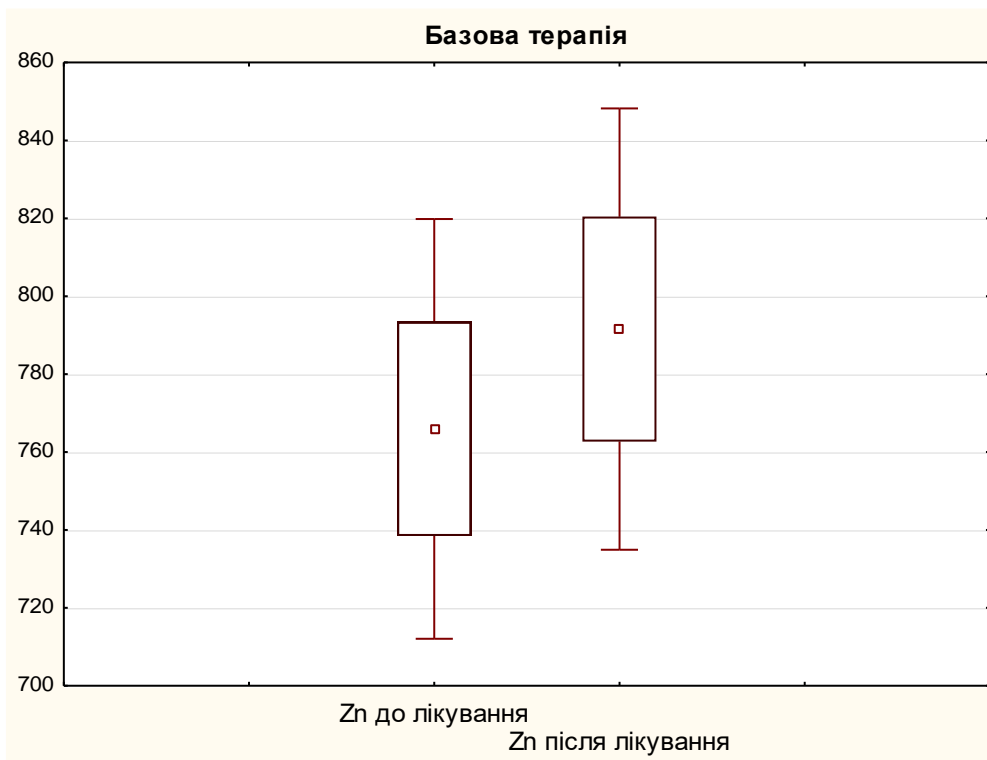


Рис. 4.4. Динаміка середніх величин рівня цинку у крові пацієнтів при використанні базової терапії

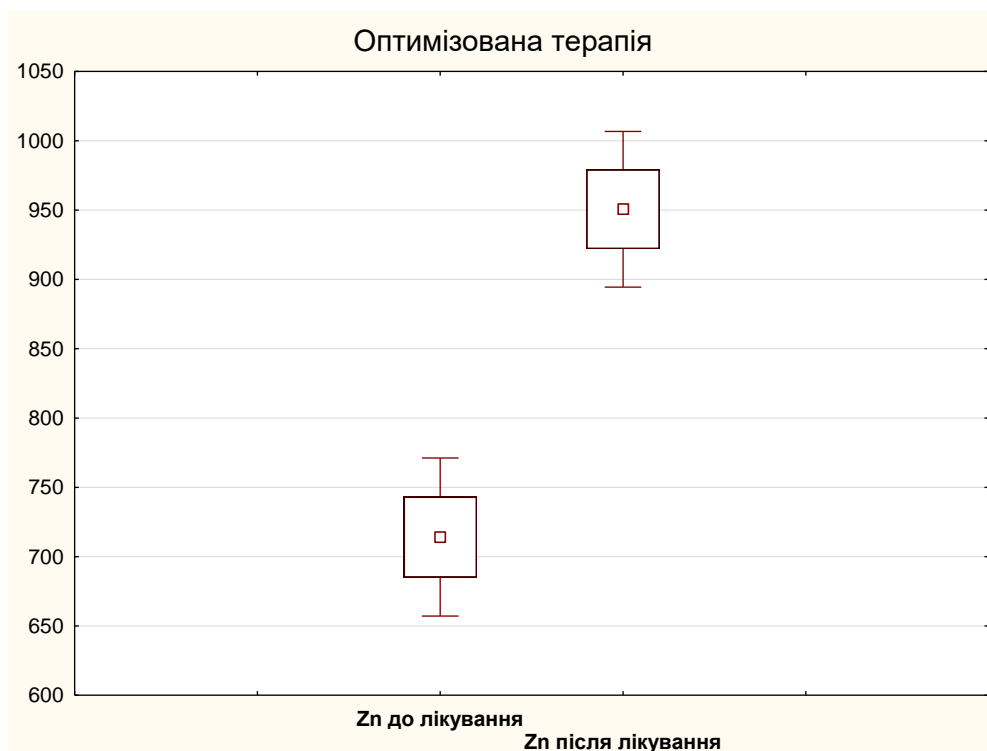


Рис. 4.5. Динаміка середніх величин рівня цинку у крові пацієнтів при використанні оптимізованої терапії



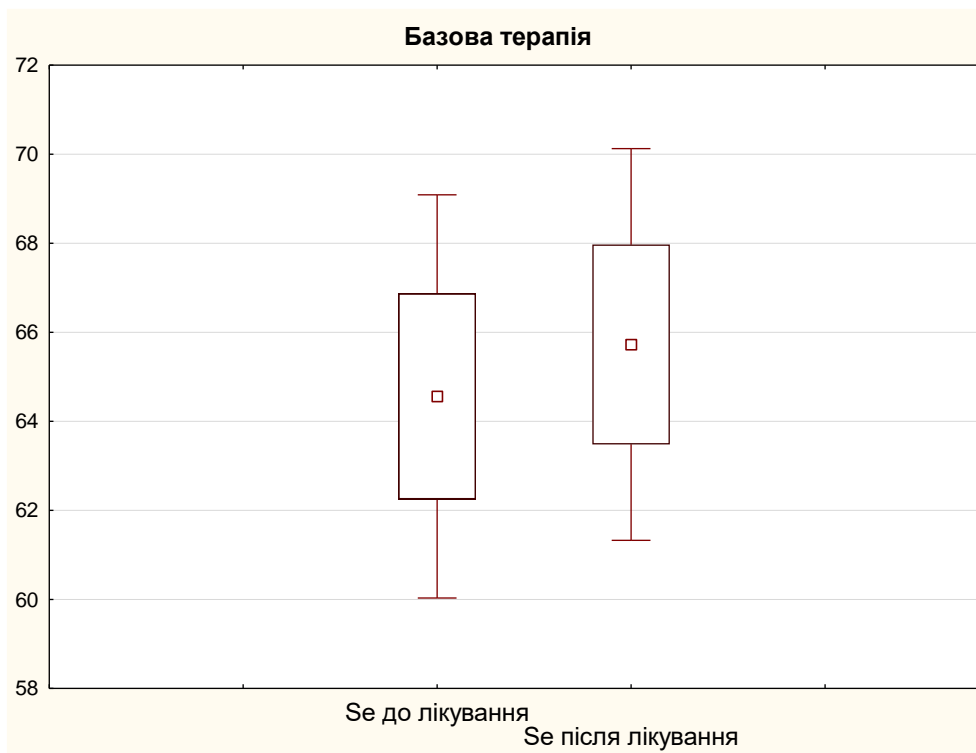


Рис. 4.6. Динаміка середніх величин рівня селену у крові пацієнтів при використанні базової терапії

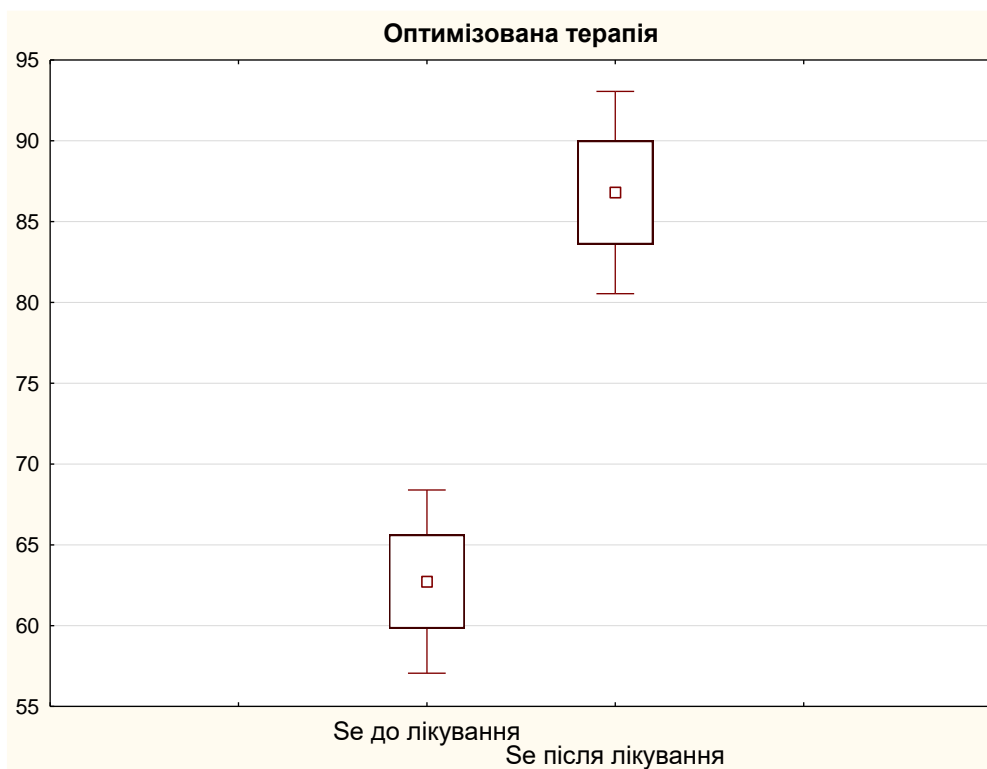


Рис. 4.7. Динаміка середніх величин рівня селену у крові пацієнтів при використанні оптимізованої терапії

Розглянемо динамічну характеристику складника АО – трансферину. Концентрація даного металопротеїну у крові пацієнтів збільшилася як у I групі (у 1,04 разу), так і у II групі (у 1,07 разу), відповідно від  $2,29 \pm 0,21$  г/л до  $2,39 \pm 0,25$  г/л ( $p=0,03$ ) та від  $2,37 \pm 0,28$  г/л до  $2,53 \pm 0,32$  г/л ( $p=0,01$ ), без достовірної відмінності рівня трансферину у хворих II групи у порівнянні із контрольною групою. Міжгрупова відмінність виявилася статистично значимою ( $p=0,02$ ).

Ще одним АО, який по своїй природі є багатофункціональним протеїном, одним із призначень якого є підтримання рівноваги у системі ПОЛ-АОЗ, є альбумін. На момент поступлення до стаціонару ми спостерігали, що його рівень у крові був на нижній межі норми, проте під впливом терапії у обох групах відмічено зростання його концентрації (від  $39,23 \pm 2,58$  г/л до  $42,44 \pm 2,42$  г/л ( $p<0,01$ ) – у I групі; від  $39,63 \pm 3,11$  г/л до  $42,76 \pm 2,89$  г/л ( $p<0,01$ )). Достовірної різниці по рівню альбуміну між групами не підтверджено ( $p=0,54$ ).

Ми вивчали і роль білірубину як антиоксиданта, у пацієнтів при загостренні ХП у поєднанні з ГХ. Вже при первинному обстеженні його концентрація у крові обстежуваних нами хворих була на верхній межі референції, що дає змогу інтерпретувати це, як швидке включення даного АО у гальмування процесів оксидантного стресу. Натомість по завершенню лікування середні величини білірубину зменшилися: у I групі у 1,19 разу, у II – у 1,38 разу (від  $12,48 \pm 9,8$  мкмоль/л до  $10,51 \pm 2,31$  мкмоль/л ( $p=0,16$ ) та від  $15,02 \pm 12,49$  мкмоль/л до  $10,89 \pm 3,51$  мкмоль/л ( $p=0,03$ ) відповідно). Кінцеві показники статистично значимо не відрізнялися між групами ( $p=0,52$ ).

Динамічні зміни концентрації фолієвої кислоти відтворені на рисунку 4.8, 4.9.

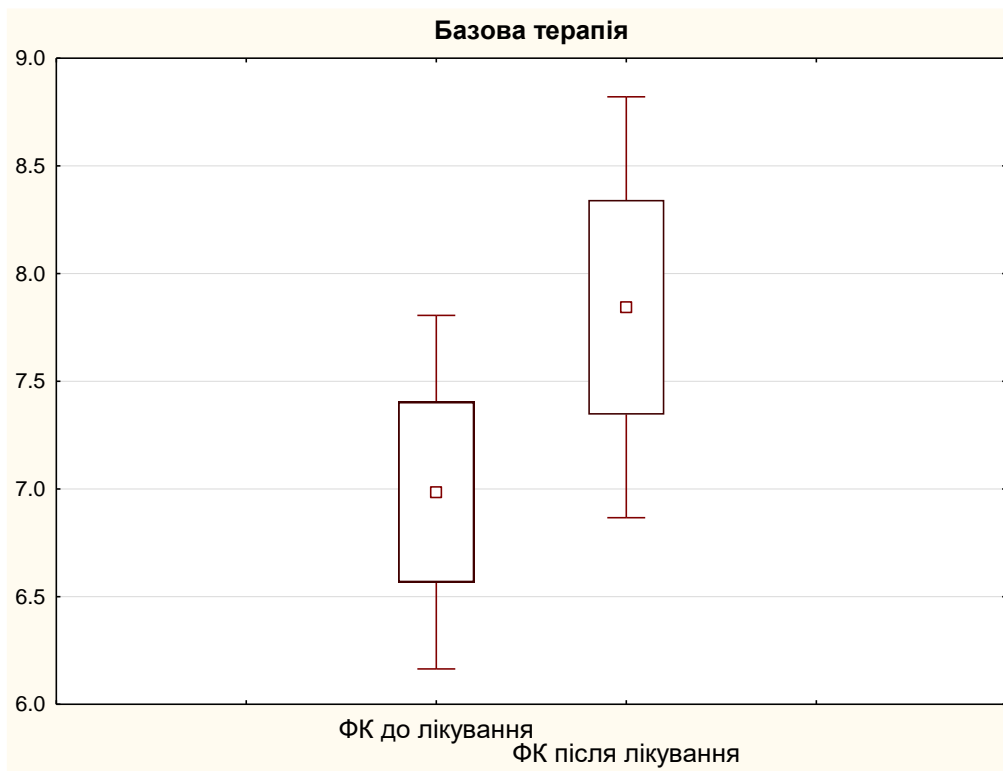


Рис. 4.8. Динаміка середніх величин рівня фолієвої кислоти у крові пацієнтів при використанні базової терапії

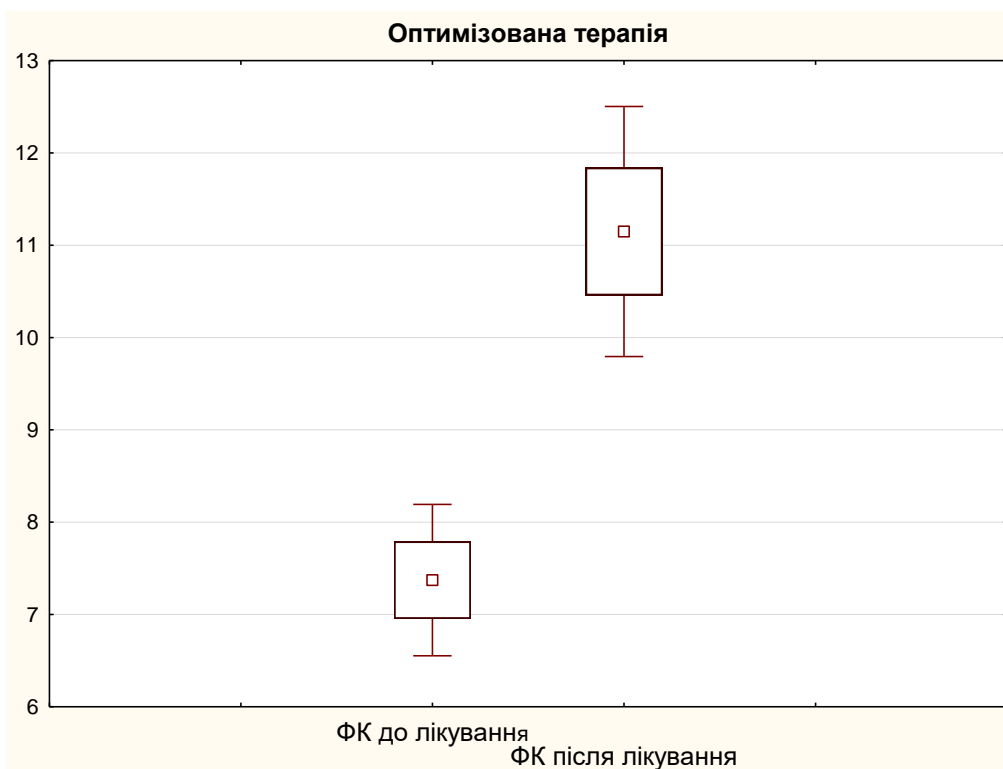


Рис. 4.9. Динаміка середніх величин рівня фолієвої кислоти у крові пацієнтів при використанні оптимізованої терапії

Як бачимо з рисунків 4.8 та 4.9 рівень ФК достовірно збільшився у крові пацієнтів II групи у 1,51 разу (від  $7,37 \pm 2,93$  нг/мл до  $11,15 \pm 4,83$  нг/мл,  $p < 0,01$ ). У хворих I групи статистично значимого зростання концентрації ФК не спостерігалось (від  $6,98 \pm 3,05$  нг/мл до  $7,84 \pm 3,63$  нг/мл,  $p = 0,19$ ). Крім того, спостерігалася вірогідність міжгрупової різниці по кінцевих рівнях ФК ( $p < 0,01$ ). Також встановлено достовірну відмінність результативного рівня ФК у обох групах пацієнтів із концентрацією ФК групи практично здорових осіб (у I групі  $p < 0,01$ , у II групі  $p = 0,42$ ).

Аналізуючи отримані результати, ми можемо стверджувати, що оптимізація терапії шляхом включення в лікування препаратів Se, Zn, фолієвої кислоти та омега-3 поліненасичених жирних кислот відіграє важливу роль у стимуляції антиоксидантного захисту. Підтвердженням є статистично значима відмінність при порівнянні отриманих результатів між групами по наступних показниках: ГПО ( $66,09 \pm 11,57$  нг/мл проти  $45,12 \pm 10,29$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), Se ( $86,80 \pm 22,35$  проти  $65,73 \pm 16,34$  ( $p < 0,01$ ), Zn ( $950,63 \pm 200,63$  проти  $791,57 \pm 210,44$  ( $p < 0,01$ ), трансферин ( $2,53 \pm 0,32$  г/л проти  $2,39 \pm 0,25$  г/л ( $p = 0,02$ ), фолієва кислота ( $11,15 \pm 4,83$  нг/мл проти  $7,84 \pm 3,63$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). Спостерігалось збереження достовірної відмінності між рівнями ГПО ( $p < 0,01$ ), Se ( $p < 0,01$ ), Zn ( $p = 0,04$ ), трансферину ( $p = 0,02$ ), ФК ( $p < 0,01$ ) у групі пацієнтів, які отримували базову терапію, та контрольною групою.

#### **4.8. Вплив терапії на сонографічні характеристики підшлункової залози**

Повторне УЗД ОЧП продемонструвало ефективність обох варіантів терапії, що підтверджувалось зменшенням вираженості сонографічних ознак хронічного панкреатиту. Але за впливом на деякі ультразвукові ознаки оптимізоване лікування виявилось більш ефективним, ніж базове. Результати відтворені у табл. 4.10.

Таблиця 4.10

**Динаміка сонографічних ознак картини підшлункової залози у хворих з хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою під впливом різних схем терапії**

Сонографічна ознака		I група (n = 53)		II група (n = 49)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Збільшення розмірів ПЗ	n	15	7	14	1
	%	28,3	13,2 (p=0,06)	28,6	2,04 (p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> =0,04)
Нерівність контуру	n	11	7	13	4
	%	20,8	13,2 (p=0,29)	26,5	8,2 (p <sub>1</sub> =0,02; p <sub>2</sub> =0,42)
Неоднорідність паренхіми	n	10	10	6	4
	%	18,9	18,9 (p=1)	12,2	8,2 (p <sub>1</sub> =0,51; p <sub>2</sub> =0,12)
Гіперехогенність паренхіми	n	39	26	37	15
	%	73,6	49,1 (p<0,01)	75,5	30,6 (p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> =0,06)
Кальцинати у паренхімі	n	6	6	4	4
	%	11,3	11,3 (p=1)	8,2	8,2 (p <sub>1</sub> =1; p <sub>2</sub> =0,59)
Анехогенні порожнини у паренхімі (кісти)	n	-	-	3	3
	%	-	-	6,1	6,1 (p <sub>1</sub> =1)
Розширення вірсунгової протоки (діаметр > 2 мм)	n	13	9	14	6
	%	24,5	16,9 (p=0,33)	28,6	12,2 (p <sub>1</sub> =0,04; p <sub>2</sub> =0,50)

Примітки:

1. p – статистична значимість відмінностей у I групі між сонографічними ознаками до та після лікування;
2. p<sub>1</sub> – статистична значимість відмінностей у II групі між сонографічними ознаками до та після лікування;
3. p<sub>2</sub> – статистична значимість відмінностей між сонографічними ознаками I та II групи після лікування.

Як бачимо з таблиці 4.10, при додаванні у схему терапії Se, Zn, фолієвої кислоти та  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот, ознаки патологічних змін, які вказують на наявність ХП при ультразвуковому обстеженні, дещо регресують у своїх проявах. Перш за все, частка пацієнтів, у яких діагностувалося збільшення розмірів ПЗ, зменшилася на 26,56% ( $p < 0,01$ ) у II групі, натомість у пацієнтів I групи – на 15,1% ( $p = 0,06$ ). Нерівність контуру діагностовано у 13,2% хворих I групи ( $p = 0,29$ ) та у 8,2% обстежених II групи ( $p = 0,02$ ). У обох групах діагностовано зменшення частки обстежених, у яких спостерігалася гіперехогенність паренхіми ПЗ (у I групі із 73,6% до 49,1% ( $p < 0,01$ ), а у II групі із 75,5% до 30,6% ( $p < 0,01$ ). Розміри вірсунгової протоки теж піддалися впливу терапії, адже розширення її діаметру було діагностовано у меншій кількості пацієнтів, ніж на етапі госпіталізації (у I групі частка пацієнтів зменшилася із 24,5% до 16,9% ( $p = 0,33$ ), а у II групі – із 28,6% до 12,2% ( $p = 0,04$ ). Порівнюючи фінальні результати між групами, ми виявили вірогідну відмінність лише за ознакою “збільшення розмірів ПЗ” ( $p = 0,04$ ).

Отже, ОТ є сприяючим фактором у ремоделюванні сонографічних змін ПЗ при загостренні ХП. Підтвердженням цього є достовірна відмінність між стартовими та кінцевими даними у II групі пацієнтів з ХП у поєднанні з ГХ по таких ознаках: збільшення розмірів ПЗ ( $p < 0,01$ ), нерівність контуру ( $p = 0,02$ ), гіперехогенність паренхіми ПЗ ( $p < 0,01$ ) та розширення вірсунгової протоки ( $p = 0,04$ ).

#### **4.9. Кореляційний аналіз динаміки показників запальної відповіді та антиоксидантів залежно від схеми терапії**

Для підтвердження доцільності та інформативності проведеного дослідження було проведено кореляційний аналіз отриманих результатів у пацієнтів з ХП у поєднанні з ГХ з урахуванням різних методів терапії.

При аналізі залежності болю від досліджуваних лабораторних показників встановлено кореляційні зв'язки різної сили і напряму (табл. 4.11).

**Кореляційні зв'язки між інтенсивністю абдоменалгії та лабораторними параметрами**

До лікування			
Параметри		г	р
БІЛЬ	Білірубін	0,41	<0,01
	Сечовина	0,44	<0,01
	Фібриноген	0,25	0,01
	Лейкоцити	0,51	<0,01
	ШОЕ	0,54	<0,01
	α-амілаза	0,27	0,01
	Ліпаза	0,25	0,01
	α1 – АТ	0,40	<0,01
	Діастаза	0,45	<0,01
	Кортизол	0,21	0,04
	Апо В	0,21	0,03
	ХС ЛПНЩ	0,20	0,04
	ХС ЛПВЩ	-0,27	0,01
ЧСС	0,27	0,01	

Викликає інтерес залежність больових відчуттів від функціональної здатності ПЗ, активності про- та антизапальних маркерів, антиоксидантів, параметрів ліпідного обміну. Зафіксовано статистично значимий прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем болю і концентрацією α1-АТ ( $r=0,40$ ;  $p<0,01$ ) і діастазою сечі ( $r=0,45$ ;  $p<0,01$ ). Достовірний позитивний слабкий зв'язок встановлено і з рівнями ліпази ( $r=0,25$ ;  $p=0,01$ ), амілази ( $r=0,27$ ;  $p=0,006$ ) крові. Між інтенсивністю болю і вмістом еластази-1 в калі не було виявлено статистично значимого кореляційного зв'язку. Серед показників запальної відповіді організму виявлено достовірну пряму середньої сили кореляцію між інтенсивністю болю і рівнем лейкоцитів ( $r=0,51$ ;  $p<0,01$ ), ШОЕ ( $r=0,54$ ;  $p<0,01$ ). Достовірний позитивний слабкий кореляційний зв'язок встановлено між інтенсивністю больових відчуттів і концентрацією фібриногену ( $r=0,25$ ;  $p=0,01$ ) і кортизолу ( $r=0,21$ ;  $p=0,04$ ) в крові. Аналізуючи зв'язок між рівнем больових відчуттів та компонентами АОЗ,

виявлено достовірну позитивну середньої сили кореляцію із рівнем сечовини ( $r=0,44$ ;  $p<0,01$ ) та білірубіну ( $r=0,41$ ;  $p<0,01$ ). Серед показників ліпідного обміну больові відчуття корелювали із концентрацією ХС ЛПНЩ ( $r=0,20$ ;  $p=0,04$ ), ХС ЛПВЩ ( $r=-0,27$ ;  $p=0,01$ ) та Апо В ( $r=0,21$ ;  $p=0,03$ ). Закономірним є виявлений зв'язок між інтенсивністю болю та ЧСС ( $r=0,27$ ;  $p=0,01$ ).

Після завершення лікування кореляційної залежності між абдоменалгією та лабораторними параметрами не було ідентифіковано у жодній із досліджуваних груп.

Окрім вивчення динаміки абсолютних значень показників, які відображають запальну відповідь у досліджуваних групах пацієнтів, ми здійснили статистичний аналіз кореляційних зв'язків зміни цих параметрів під впливом двох варіантів терапії. Отримані результати наводимо у таблицях 4.12 та 4.13.



Таблиця 4.12

**Кореляційний аналіз зміни показників запальної відповіді у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним із гіпертонічною хворобою, які отримували базову терапію**

Показник	Лейкоцити	ШОЕ	Альбумін	$\alpha 1$ -АТ	ІЛ-4	ІЛ-6	Кортизол	Фібриноген	СРБ
Лейкоцити	1	-	-	-	-	-	-	-	-
ШОЕ	$r=0,46$ $p=0,0005$	1	-	-	-	-	-	-	-
Альбумін	$r=0,21$ $p=0,13$	$r=0,04$ $p=0,76$	1	-	-	-	-	-	-
$\alpha 1$ – АТ	$r=0,03$ $p=0,85$	$r=0,21$ $p=0,14$	$r=0,05$ $p=0,72$	1	-	-	-	-	-
ІЛ-4	$r=0,03$ $p=0,81$	$r=-0,18$ $p=0,19$	$r=0,01$ $p=0,92$	$r=0,004$ $p=0,98$	1	-	-	-	-
ІЛ-6	$r=0,08$ $p=0,58$	$r=-0,01$ $p=0,95$	$r=-0,27$ $p=0,05$	$r=-0,1$ $p=0,49$	$r=-0,06$ $p=0,67$	1	-	-	-
Кортизол	$r=0,02$ $p=0,88$	$r=-0,01$ $p=0,95$	$r=0,22$ $p=0,11$	$r=-0,07$ $p=0,65$	$r=-0,14$ $p=0,31$	$r=0,29$ $p=0,04$	1	-	-
Фібриноген	$r=0,12$ $p=0,39$	$r=0,06$ $p=0,66$	$r=-0,09$ $p=0,54$	$r=0,29$ $p=0,03$	$r=-0,23$ $p=0,09$	$r=-0,26$ $p=0,06$	$r=-0,11$ $p=0,45$	1	-
СРБ	$r=0,37$ $p=0,006$	$r=0,17$ $p=0,24$	$r=0,13$ $p=0,35$	$r=-0,03$ $p=0,83$	$r=0,07$ $p=0,599$	$r=0,14$ $p=0,31$	$r=-0,12$ $p=0,41$	$r=-0,16$ $p=0,25$	1

При застосуванні БТ спостерігається статистично значимий прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями лейкоцитів і ШОЕ ( $r=0,46$ ;  $p=0,0005$ ) та рівнем СРБ ( $r=0,37$ ;  $p=0,006$ ), що відповідає класичним канонам розвитку запальної відповіді організму. Також виявлено вірогідний прямий позитивний слабкий кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та кортизолу ( $r=0,29$ ;  $p=0,04$ ) та негативний між рівнем ІЛ-6 і альбуміну ( $r=-0,27$ ;  $p=0,05$ ). ІЛ-6 є одним з провідних медіаторів запалення. Наші результати свідчать про те, що при активації запальної реакції відбувається секреція ІЛ-6, який бере активну участь у розвитку стресової реакції. Відомо, що ІЛ-6 активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему, будучи однією з ланок в петлі зворотного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, та секретується під час активації даної системи при запаленні. Тож, можемо стверджувати, що ІЛ-6 володіє значним стимулюючим впливом на систему реагування на стрес. Отримані нами результати кореляційного аналізу, як і твердження інших дослідників, вказують на те, що досліджуваний цитокін є одним із головних медіаторів зміни клінічних та лабораторних проявів: підвищення в крові рівня білків гострої фази запалення і зниження рівня альбуміну.

Зміни рівнів фібриногену та  $\alpha 1$ -АТ та їх взаємозв'язок ( $r=0,29$ ;  $p=0,03$ ) пояснюється здатністю  $\alpha 1$ -АТ блокувати активність протеолітичних ферментів, регулювати систему кінінів, комплементу та фібринолізу при патологічних станах. Отримані дані відповідають патогенетичним характеристикам розвитку запальної відповіді організму при ХП.

Таблиця 4.13

**Кореляційний аналіз зміни показників запальної відповіді у пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпертонічною хворобою, які отримували оптимізовану терапію**

Показник	Лейкоцити	ШОЕ	Альбумін	$\alpha 1$ -АТ	ІЛ-4	ІЛ-6	Кортизол	Фібриноген	СРБ
Лейкоцити	1	-	-	-	-	-	-	-	-
ШОЕ	$r=0,22$ $p=0,13$	1	-	-	-	-	-	-	-
Альбумін	$r=-0,19$ $p=0,19$	$r=-0,06$ $p=0,67$	1	-	-	-	-	-	-
$\alpha 1$ – АТ	$r=-0,07$ $p=0,62$	$r=0,07$ $p=0,64$	$r=0,18$ $p=0,21$	1	-	-	-	-	-
ІЛ-4	$r=-0,39$ $p=0,006$	$r=-0,09$ $p=0,55$	$r=0,38$ $p=0,008$	$r=-0,03$ $p=0,83$	1	-	-	-	-
ІЛ-6	$r=0,13$ $p=0,37$	$r=0,16$ $p=0,27$	$r=-0,14$ $p=0,33$	$r=0,02$ $p=0,88$	$r=-0,45$ $p=0,001$	1	-	-	-
Кортизол	$r=0,12$ $p=0,42$	$r=0,01$ $p=0,93$	$r=-0,24$ $p=0,096$	$r=0,04$ $p=0,77$	$r=-0,31$ $p=0,03$	$r=-0,03$ $p=0,81$	1	-	-
Фібриноген	$r=0,12$ $p=0,43$	$r=0,08$ $p=0,59$	$r=0,06$ $p=0,67$	$r=-0,13$ $p=0,36$	$r=0,17$ $p=0,25$	$r=-0,12$ $p=0,42$	$r=0,02$ $p=0,89$	1	-
СРБ	$r=0,36$ $p=0,01$	$r=0,19$ $p=0,19$	$r=0,11$ $p=0,44$	$r=0,15$ $p=0,32$	$r=0,02$ $p=0,91$	$r=-0,02$ $p=0,896$	$r=-0,18$ $p=0,21$	$r=0,12$ $p=0,42$	1

У пацієнтів, лікування яких було оптимізованим, кореляційний аналіз показав зв'язки між змінами досліджуваних показників, що відрізнялися від I групи. Було встановлено позитивну кореляцію середньої сили між динамікою таких показників: СРБ та рівнем лейкоцитів ( $r=0,36$ ;  $p=0,01$ ), концентраціями ІЛ-4 та альбуміну ( $r=0,38$ ;  $p=0,008$ ). Від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили встановлено між змінами наступних показників: рівнями ІЛ-4 та лейкоцитів ( $r=-0,39$ ;  $p=0,006$ ), концентраціями ІЛ-6 та ІЛ-4 ( $r=-0,45$ ;  $p=0,001$ ), значеннями кортизолу та ІЛ-4 ( $r=-0,31$ ;  $p=0,03$ ). ІЛ-4 в аналізі корелійних зв'язків фігурує у чотирьох епізодах. Як відомо, ІЛ-4 відноситься до пізніх протизапальних клітинних медіаторів, які призводять до затихання імунних реакцій, розвитку толерантності оточуючих тканин до зони запалення та переходу до фази відновлення структури і функції пошкоджених запаленням тканин. Зокрема, ІЛ-4 блокує продукцію прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ІЛ-6 та інших. Між прозапальними медіаторами та протизапальними компонентами імунної системи здорової людини існує динамічний баланс. Вищенаведені дані свідчать про те, що баланс між прозапальними і протизапальними цитокінами є важливим моментом в регуляції запальної реакції, і від нього багато в чому залежить характер перебігу хвороби та її результат.

Враховуючи отримані результати кореляційного аналізу, вважаємо, що включення в схему терапії Se, Zn, фолієвої кислоти та  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот сприяло активній збалансованій роботі організму з метою пригнічення запального процесу. Підтвердженням останнього є динаміка рівнів інтерлейкінів та їхні кореляційні зв'язки і домінування протизапальних реакцій під впливом ОТ.

Важливим було визначення кореляційних зв'язків між змінами досліджуваних параметрів АОЗ залежно від обсягу терапевтичного лікування. Всі отримані результати наведені у таблицях 4.14, 4.15.

**Кореляційний аналіз динаміки показників антиоксидантного статусу у пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпертонічною хворобою під впливом базової терапії**

Показник	Альбумін	Білірубін	Сечовина	Фолієва кислота	Zn	Se	ГПО
Альбумін	1	-	-	-	-	-	-
Білірубін	r=-0,03 p=0,81	1	-	-	-	-	-
Сечовина	r=-0,19 p=0,19	r=0,21 p=0,14	1	-	-	-	-
Фолієва кислота	r=-0,12 p = 0,38	r=0,04 p=0,79	r=0,19 p=0,18	1	-	-	-
Zn	r=-0,11 p=0,45	r=-0,03 p=0,81	r=0,13 p=0,36	r=-0,05 p=0,71	1	-	-
Se	r=0,33 p=0,02	r=0,04 p=0,78	r=0,01 p=0,96	r=-0,01 p=0,93	r=-0,07 p=0,6	1	-
ГПО	r=0,12 p=0,41	r=0,05 p=0,75	r=0,04 p=0,79	r=0,13 p=0,37	r=0,05 p=0,74	r=0,61 p=0,000002	1

Із отриманих результатів показовими є два достовірні позитивні середньої сили кореляційні зв'язки між змінами наступних показників: рівнем Se та альбуміну ( $r=0,33$ ;  $p=0,02$ ), концентраціями Se та ГПО ( $r=0,61$ ;  $p=0,000002$ ). Насичення ациноцитів ПЗ селеном сприяє синтезу селенопротеїнів, які забезпечують АОЗ органу. І навпаки, за тривалої нестачі Se в харчовому раціоні спостерігається дегенерація та атрофія панкреатоцитів, спричинена дисбалансом системи АО-прооксиданти.

Кореляційний зв'язок між динамічними показниками Se та альбуміну обумовлений низьким рівнем Se, який володіє гепатопротекторною дією. За нашими даними у обстежених пацієнтів була виявлена гіпоальбумінемія, яка і є наслідком розладів

білковосинтетичної функції гепатоцитів та частково індукована селенодефіцитом.

Розглянемо результати кореляційний аналізу динаміки показників АОС у пацієнтів із ХП у поєднанні з ГХ під впливом ОТ (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

**Кореляційний аналіз динаміки показників антиоксидантного статусу у пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпертонічною хворобою під впливом оптимізованої терапії**

Показник	Альбумін	Білірубін	Сечовина	Фолієва кислота	Zn	Se	ГПО
Альбумін	1	-	-	-	-	-	-
Білірубін	r=0,17 p=0,24	1	-	-	-	-	-
Сечовина	r=-0,19 p=0,18	r=0,22 p=0,13	1	-	-	-	-
Фолієва кислота	r=0,04 p=0,77	r=-0,15 p=0,31	r=0,12 p=0,41	1	-	-	-
Zn	r=-0,31 p=0,03	r=0,03 p=0,85	r=-0,1 p=0,48	r=0,02 p=0,87	1	-	-
Se	r=0,12 p=0,42	r=0,06 p=0,67	r=-0,05 p=0,71	r=0,17 p=0,24	r=-0,23 p=0,12	1	-
ГПО	r=0,23 p=0,11	r=0,11 p=0,46	r=-0,08 p=0,57	r=0,06 p=0,68	r=-0,14 p=0,32	r=0,44 p=0,002	1

У групі хворих з використанням оптимізованого лікування встановлено такі статистично значимі кореляційні зв'язки: позитивні зв'язки середньої сили між змінами концентрацій ГПО та Se ( $r=0,44$ ;  $p=0,002$ ), від'ємні зв'язки середньої сили відмічено між динамікою концентрацій Zn та альбуміну ( $r=-0,31$ ;  $p=0,03$ ). Важливим є те, що кореляційні зв'язки, отримані у групі пацієнтів з оптимізованою терапією є слабшими по силі у порівнянні із даними, встановленими

у групі хворих на БТ: ГПО та Se ( $r=0,61$  проти  $r=0,44$ ), що свідчило про позитивні впливи призначеного лікування. Найвні взаємозв'язки ГПО-селен обумовлені фізіологічними процесами синтезу ГПО з включенням в метаболізм обов'язкової складової – селену.

В умовах недостатнього надходження Se з продуктами харчування прогнозовано зменшується концентрація ГПО, що веде до зниження адаптивних механізмів та опірності до оксидантного стресу. Також ГПО забезпечує контроль вмісту органічних перекисей та підтримку "перекисного тону" завдяки регуляції повноцінного синтезу ейкозаноїдів. Тому надзвичайно важливим є баланс та достатній рівень у системі Se-ГПО при розвитку патологічних змін.

У наших дослідженнях відмічаємо, що після насичення організму селеном відбувається нормалізація та збалансування АОС. Аналогічна ситуація з кореляційними зв'язками між альбуміном та Zn. У хворих, які отримували ОТ, спостерігаються від'ємні значення коефіцієнта кореляції ( $r=-0,31$ ,  $p=0,03$ ), що свідчить також про насичення організму цим мікроелементом та підтверджує доцільність вибору медикаментозної тактики та тривалості лікування.

Таким чином, кореляційний аналіз репрезентує визначальний вплив на больовий синдром показників запальної відповіді (лейкоцитів, ШОЕ та  $\alpha 1$ -АТ), параметрів АОС (білірубину, сечовини) та панкреатичної протеази (діастази сечі), що проявлялося зв'язками середньої сили. Залежність слабкої сили відображалася у коефіцієнтах кореляції з запальними маркерами (фібриногеном, кортизолом), показниками ліпідного метаболізму (Апо В, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ), продуктами екболічної функції ПЗ (ліпазою та амілазою) та ЧСС. Оскільки завдяки обом схемам консервативної терапії вдалося нівелювати больовий синдром у значної частки пацієнтів ( $n=91$ ; 89,2%), зв'язок між больовим синдромом та досліджуваними лабораторними параметрами не виявлявся.

Кореляційний аналіз динаміки параметрів запальної відповіді математично підтвердив доцільність оптимізації терапії, зважаючи на активну участь антизапального цитокіна (IL-4), зміни концентрації якого статистично значимо корелювали із змінами рівнів альбуміну

(позитивний зв'язок) та концентрацією лейкоцитів, кортизолу та ІЛ-6 (негативний зв'язок). У групі пацієнтів з БТ встановлені кореляційні зв'язки вказують на переважання прозапального компонента запальної реакції, оскільки динаміка рівня ІЛ-4 не корелювала з жодним із лабораторних показників. Проте зміна індуктора гострофазової запальної відповіді – ІЛ-6 продовжувала бути пов'язаною із динамікою прозапального активатора (кортизолу) та негативно впливати на білковий гомеостаз, знижуючи рівень альбумінів. Також зберігався зв'язок між зміною концентрації фібриногену та  $\alpha 1$ -АТ, що знову ж таки підтверджує необхідність у їхній співпраці для пригнічення імунозапальних змін.

Кореляційний аналіз зміни показників АОС у порівнянні між двома групами значимо відрізнявся, що обумовлено оптимізацією лікування у пацієнтів II групи. У хворих I групи, які отримували БТ, виявлено негативний зв'язок між динамікою рівнів Se та альбуміну, позитивний – між концентраціями Se та ГПО. На нашу думку, вище вказані зв'язки спричинені збереженням гіпоселенемії протягом всього курсу терапії і, відповідно, зниженням активності синтезу достатньої кількості селенвмісного представника ферментативної ланки АОЗ (ГПО) та недостатньою протекцією гепатоцитів, що проявлялося зниженням концентрації альбумінів. У пацієнтів, які отримували ОТ, встановлено кореляцію між зміною рівня Zn та альбуміну (негативна), Se та ГПО (позитивна). Від'ємний зв'язок, на нашу думку, є безпосереднім підтвердженням насичення організму пацієнтів цинком та коректного вибору тривалості лікування. Щодо залежності між Se та ГПО, то важливим є зменшення сили зв'язку коефіцієнта кореляції, у порівнянні із ідентичним у хворих I групи. Це вказує на зменшення потреби організму у додатковому синтезі ГПО, що підтверджує показове нівелювання оксидантного стресу та наближення до досягнення гомеостазу.

Отже, оптимізація терапії Se, Zn, фолієвою кислотою та  $\omega$ -3 поліненасиченими жирними кислотами є науково виправданою з метою швидшого та повноцінного пригнічення системної запальної реакції, що є надзвичайно актуальним в умовах поєднаної патології ХП та ГХ.



#### 4.10. Порівняльний аналіз показників регресії у досліджуваних групах пацієнтів

Ми виконали регресійний аналіз динаміки даних обстеження пацієнтів для визначення впливу та взаємозалежності запальних маркерів та показників антиоксидантної системи на формування і розвиток больового синдрому, моделювання рівнів ФЕ-1 та ПАТ.

Першим і ключовим симптомом, який змінює якість життя та змушує пацієнтів із хронічним панкреатитом звернутися за медичною допомогою, є біль. Окрім характеристик абдомінальних больових відчуттів, які нам вдалося отримати при суб'єктивному та об'єктивному обстеженнях, для нашого дослідження важливим був пошук факторів на молекулярному та клітинному рівнях, які формують досліджуваний синдром. Із показників запальної відповіді, за нашими даними, ключовими у виникненні болю були рівні лейкоцитів, ШОЕ,  $\alpha$ 1-антитрипсину, кортизолу та СРБ ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.16). Оскільки первинні показники між досліджуваними групами не відрізнялися статистично значимо, регресійний аналіз до початку лікування виконувався для всього контингенту пацієнтів без поділу на групи.

Таблиця 4.16

#### Вплив маркерів запалення на больовий синдром

	Показники	До лікування	Після лікування	
			<i>BT</i>	<i>OT</i>
	1	2	3	4
БІЛЬ	Лейкоцити	$B=0,09$ $p=0,000005$	$B=-0,01$ $p=0,89$	$B=0,01$ $p=0,40$
	ШОЕ	$B=0,06$ $p=0,000002$	$B=0,005$ $p=0,81$	$B=-0,01$ $p=0,59$

Продовження табл. 4.16

	1	2	3	4
БІЛЬ	$\alpha 1$ - АТ	V=0,78 p=0,0003	V=0,18 p=0,66	V=-0,02 p=0,91
	IL-4	V=0,004 p=0,99	V=0,14 p=0,53	V=0,19 p=0,1
	IL-6	V=0,02 p=0,53	V=0,01 p=0,84	V=0,002 p=0,93
	Кортизол	V=0,0005 p=0,03	V=0,00003 p=0,95	V=0,0003 p=0,06
	Фібриноген	V=0,16 p=0,08	V=0,12 p=0,46	V=0,08 p=0,35
	СРБ	V=0,11 p=0,04	V=-0,04 p=0,85	V=0,13 p=0,48

Аналізуючи таблицю 4.16, зупинимось на виявленні впливу досліджуваних параметрів на розвиток больового синдрому. Вплив маркерів запалення на вираженість болю є беззаперечним, оскільки у каскаді запальної реакції першими реагують синтезовані макрофагами цитокіни у вогнищі запалення. Останні посилюють продукцію глюкокортикоїдів, сприяють появі лейкоцитозу, зростанню ШОЕ. Наступним кроком є інтенсифікація продукції СРБ, синтез якого активується під впливом цитокінів, глюкокортикоїдів. Тобто наведені лабораторні параметри (СРБ, лейкоцити, ШОЕ, кортизол) є ключовими у патогенезі розвитку запалення та виникнення больового синдрому. Щодо інтерлейкінів, які відповідно до регресійного аналізу відігравали менше значення у патогенезі болю, то, можливо, цей феномен обумовлений тим, що життєвий цикл цитокінів короткий і добові коливання їхнього рівня у організмі є специфічною ознакою.

Ще одним показником запалення, який достовірно впливає на формування болю, був  $\alpha 1$ -АТ. Його участь у запальній реакції, що ініціює появу болю, обумовлена специфічною нейтралізацією лізосомальних протеаз, які з'являються внаслідок дії активованих запальною реакцією макрофагів та лейкоцитів.

Результати проведеного аналізу вказують на зміну впливу досліджуваних нами параметрів на больовий синдром. Значення коефіцієнта регресії (B) змінюється у обох групах, але достовірних показників після лікування не зафіксовано у жодній із них. Проте важливим, на нашу думку, є більш виразне зниження значення коефіцієнта B у групі пацієнтів, які отримували ОТ, при дослідженні впливу наступних параметрів по завершенню медикаментозної корекції:

а) ШОЕ – зменшення коефіцієнта регресії у хворих II групи на 0,07 одиниць (від 0,06 до -0,01). У хворих I групи – на 0,05 одиниць (від 0,06 до 0,005);

б)  $\alpha$ 1-АТ – динамічний показник зменшився на 0,8 одиниць (від 0,78 до -0,02), а у пацієнтів, які отримували БТ – на 0,6 одиниць (від 0,78 до 0,18).

Хоча достовірних показників щодо вплив кортизолу після лікування на формування болю не отримано, але із отриманих результатів спостерігаємо тенденцію до зменшення коефіцієнта регресії у обох групах. Тож, дозволимо припустити, що обидві схеми терапії близькі за регулюючим значенням досліджуваного гормону, але визначального впливу терапевтичних заходів щодо зниження рівня кортизолу (“гормону стресу”) до референтних величин не відмічалось у жодній із сформованих груп.

Не зважаючи на відсутність вірогідних значень показника коефіцієнта регресії, показовою є динаміка рівня фібриногену у групі пацієнтів із ОТ, що підтверджує інтенсивніше затухання запальної реакції у порівнянні із групою пацієнтів, які отримували БТ.

Важливою патогенетичною ланкою при поєднаній патологій ХП та ГХ є рівень антиоксидантної активності організму та його динамічні показники впливу на вираженість абдомінального больового синдрому (табл. 4.17).

**Вплив антиоксидантів на больовий синдром**

	Показники	До лікування	Після лікування	
			<i>БТ</i>	<i>ОТ</i>
БІЛЬ	Білірубін	V=0,02 p=0,00004	V=0,01 p=0,72	V=0,0006 p=0,95
	Сечовина	V=0,11 p=0,0002	V=0,04 p=0,55	V=-0,01 p=0,78
	Фолієва кислота	V=-0,02 p=0,36	V=-0,02 p=0,42	V=-0,01 p=0,43
	Zn	V=-0,0007 p=0,08	V=-0,0003 p=0,53	V=0,0001 p=0,61
	Se	V=0,002 p=0,69	V=0,01 p=0,25	V=-0,002 p=0,48
	ГПО	V=-0,008 p=0,31	V=-0,02 p=0,05	V=0,01 p=0,18
	Трансферин	V=-0,2 p=0,43	V=-0,18 p=0,54	V=0,04 p=0,67

Наочні дані вказують на те, що на формування абдоменалгії достовірно впливали наступні параметри АОС: білірубін та сечовина. Як білірубін, так і сечовина є представниками однієї групи АО – низькомолекулярних неферментних АО.

Патогенетичний вплив білірубину на інтенсивність абдоменалгії включає такі моменти. Головна панкреатична протока анатомічно пов'язана із загальною жовчною протокою, яка відкривається на рівні великого дуоденального сосочка, контрольованого сфінктером Одді. Оскільки у 35 (34,3%) пацієнтів виявлені ознаки хронічного холециститу, то досить частим поєднанням є і дисфункція сфінктера Одді. Як відомо, при дисфункції сфінктера Одді порушується відтік як панкреатичного, так і жовчного секрету, що супроводжується зростанням внутрішньопротокового тиску, як у вірсунговій протоці, так і у жовчовивідних шляхах. Тиск у біліарних протоках є вищим, що спричиняє рефлюкс жовчі у протоку ПЗ. Наслідком цього є активація проферментів з подальшим аутолізом тканини ПЗ та клінічними проявами панкреатичної абдоменалгії. Весь цей

патогенетичний ланцюжок супроводжується появою лабораторних маркерів, які вказують на появу або загострення ХП, та обов'язковим, хоча б і незначним зростанням білірубіну, що співзвучно із думкою науковців-панкреатологів.

Оскільки результати нашого аналізу вказують на те, що сечовина також впливає на формування больового синдрому при ХП, нам необхідно з'ясувати її патогенетичні можливості впливу. За даними літератури біль у черевній порожнині може бути класифікований як вісцеральний, парієтальний, іррадіюючий та функціональний. Припущенням щодо впливу сечовини на розвиток болю є те, що, у певної частки пацієнтів окрім вісцерального компоненту болю, спричиненого запаленням тканини ПЗ, існує і компонент парієтального болю, обумовлений патологічним процесом у сечовидільній системі, що обов'язково супроводжується змінами функції нирок, спричиненими ушкодженням судин підвищеним АТ, із зростанням рівня сечовини, як маркера усунення низькомолекулярних уремічних токсинів. Іншим поясненням може бути наявність оксидантного стресу, який також формує больовий синдром, вимагає негайної активації антиоксидантної системи захисту, до складу якого входить сечовина. Доведено, що антиоксидантна властивість останньої пов'язана із хелатуванням вільного заліза та пригніченням ресинтезу L-аргініну у L-цитрулін.

Поряд з розглядом механізмів впливу сечовини та білірубіну на розвиток абдоменалгії спостерігається тенденція до зменшення впливу наступних показників, з більшою вираженістю у групі пацієнтів із ОТ. Так, коефіцієнт В (вплив білірубіну) у хворих II групи зменшився у 33 рази (від 0,02 до 0,0006) проти 2 разів у пацієнтів I групи (від 0,02 до 0,01). По параметрах впливу сечовини у обстежених II групи В зменшується на 0,12 одиниць (від 0,11 до -0,01), а у хворих I групи на 0,07 одиниць (від 0,11 до 0,04). Хоча вірогідних результатів не було досягнуто, але динамічні показники є показовими і мають тенденцію до зниження.

Доцільність призначення ОТ підтверджується появою достовірного коефіцієнта регресії за параметром ГПО після лікування

у групі пацієнтів, які отримували БТ. Використання оптимізованої терапії вирішує нівелювання патологічних впливів на молекулярному рівні, прикладом чого є результат регресійного аналізу. ГПО є селенвмісним металопротеїном, а в умовах нестачі селену, яке було виявлено у обох групах, без додаткового введення цього мікроелемента подальший синтез ГПО не буде врегульований. Оптимізацією лікування у пацієнтів II групи шляхом додаткового введення Se, як структурного компоненту синтезу ГПО, вдалося знівелювати негативні впливи виявленого дефіциту та досягнути позитивної тенденції до зменшення інтенсивності абдоменалгії. Це спричинено в першу чергу здатністю даного металу скопичуватися у вогнищі ішемії, яке виникає в умовах оксидантного стресу, та здійснювати безпосередньо мембраностабілізуючу дію. Хоча коефіцієнт регресії, який відтворює вплив Se на вираженість абдомінального болю, у жодній з груп не досягнув статистично значимого показника, але, якщо у обстежених I групи його рівень збільшився у порівнянні із вихідним показником (від 0,002 до 0,01), то у пацієнтів II групи – навпаки, зменшився від 0,002 до -0,002. У I групі дефіцит металофермента підтримував персистенцію абдомінального болю після завершення лікування, що вказує на недостатній рівень захисту АОС та продовження патологічного впливу вільних радикалів на тканини та клітини.

Важливим для розгляду є дослідження складових впливу на формування значень рівня ФЕ-1. Цей показник є прямим відображенням екзокринної функції ПЗ, тобто займає один з ключових моментів у розвитку досліджуваної патології.

Було встановлено вплив наступних запальних маркерів на рівень еластази-1 у калі (табл. 4.18).

## Вплив запальних маркерів на рівень ФЕ-1

	Показники	До лікування	Після лікування	
			БТ	ОТ
ФЕ-1	Лейкоцити	B=0,62 p=0,63	B=-0,02 p=0,99	B=1,06 p=0,48
	ШОЕ	B=-0,29 p=0,33	B=-0,04 p=0,95	B=0,59 p=0,51
	α1 - АТ	B=-16,79 p=0,02	B=-25,02 p=0,05	B=-18,54 p=0,27
	IL-4	B=-16,76 p=0,04	B=-14,9 p=0,04	B=7,43 p=0,44
	IL-6	B=1,01 p=0,34	B=0,94 p=0,59	B=0,26 p=0,9
	Кортизол	B=-0,01 p=0,46	B=0,004 p=0,72	B=0,01 p=0,68
	Фібриноген	B=-5,33 p=0,09	B=-4,35 p=0,38	B=-13,74 p=0,06
	СРБ	B=1,63 p=0,39	B=6,88 p=0,24	B=9,51 p=0,55

Як бачимо, до призначеного лікування провідну роль у впливі на рівень ФЕ-1 відігравали показники α1-АТ та IL-4, за якими досягнуто достовірних значень коефіцієнта регресії. При оцінці динамічних змін впливу α1-АТ та IL-4 встановлено, що у групі пацієнтів із БТ і після завершення терапії продовжують фіксуватися статистично значимі показники коефіцієнта B. За динамічними даними рівня IL-4 можна констатувати, що ОТ сприяла регресії запального процесу і це зумовлювало нівелювання впливу антизапального цитокіну на рівень ФЕ-1.

Збереження впливу IL-4 на рівень еластази-1 у калі у групі пацієнтів із БТ, на нашу думку, обумовлено персистенцією запальної реакції на рівні ПЗ. Як відомо, запальна реакція індукує активацію панкреатичних зірчастих клітин, функцією яких є стимуляція розвитку фіброзу. На противагу цьому, дія антизапального цитокіну направлена на інактивацію прозапальних медіаторів у вогнищі запалення та протидію прогресування розвитку сполучної тканини та

атрофії ПЗ. Досягнувши достатньої концентрації ІЛ-4, спостерігається пригнічення запальної реакції на рівні ПЗ та зменшення впливу антизапального інтерлейкіну на показник ФЕ-1, чого й було досягнуто у II групі пацієнтів.

Збереження впливу  $\alpha 1$ -АТ на рівень еластази-1 у калі у пацієнтів I групи пояснюється тим, що запальне ураження ПЗ супроводжується підвищеною продукцією протеаз. Це зумовлює посилену активність досліджуваного нами антипротеолітичного ферменту, який є необхідним для інактивації ферментів, вивільнених із пошкоджених ацинарних структур. Останнє твердження вказує на прогресування пошкодження ПЗ і вплив  $\alpha 1$ -АТ на рівень ФЕ-1 у групі пацієнтів з БТ.

За іншими показниками запальної відповіді достовірних коефіцієнтів регресії не було зафіксовано.

Наступним етапом нашого дослідження було визначення впливу АО на рівень еластази-1 у калі (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

**Вплив показників антиоксидантного захисту на рівень ФЕ-1**

	Показники	До лікування	Після лікування	
			БТ	ОТ
ФЕ-1	Білірубін	V=-0,34 p=0,04	V=-0,61 p=0,57	V=0,05 p=0,95
	Сечовина	V=-0,43 p=0,58	V=0,87 p=0,68	V=0,04 p=0,98
	Фолієва кислота	V=-0,42 p=0,49	V=0,8 p=0,33	V=-0,3 p=0,63
	Zn	V=0,01 p=0,32	V=0,02 p=0,18	V=-0,003 p=0,88
	Se	V=0,02 p=0,92	V=-0,23 p=0,33	V=0,06 p=0,79
	ГПО	V=-0,12 p=0,62	V=-0,15 p=0,62	V=0,22 p=0,53
	Трансферин	V=-0,37 p=0,96	V=-2,39 p=0,81	V=3,93 p=0,65

Згідно з даними таблиці, тільки значення білірубіну набуло достовірного ступеню у формуванні рівня ФЕ-1, що є підтвердженням важливої етіологічної ролі біліарного генезу розвитку панкреатиту із



прогресуючим формуванням екзокринної недостатності ПЗ. Після завершення проведеної терапії у обох групах вплив цього фактора знівелювався. Хоча на завершальному етапі проведеної терапії достовірних коефіцієнтів регресії не було встановлено, проте важливою є динаміка впливу досліджуваних параметрів. Так, у групі хворих з ОТ спостерігається тенденція до зменшення коефіцієнта регресії по значенню показника Zn (від 0,01 до -0,003).

У всіх наших пацієнтів ХП поєднувався із ГХ, тож обґрунтованим є вивчення дії досліджуваних лабораторних параметрів на рівень АТ. Оскільки відхилення ПАТ є раннім маркером гіпертензивного ремоделювання судин та підвищеного ризику розвитку серцево-судинних подій, розгляд та аналіз рівнів даного параметра є доцільним та науково обґрунтованим. Маркери запальної реакції впливали на динаміку ПАТ наступним чином (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

**Вплив маркерів запалення на рівень пульсового артеріального тиску**

	Показники	До лікування	Після лікування	
			<i>БТ</i>	<i>ОТ</i>
ПАТ	Лейкоцити	B=-0,52 p=0,23	B=0,61 p=0,49	B=0,03 p=0,97
	ШОЕ	B=-0,15 p=0,49	B=-0,13 p=0,72	B=-0,39 p=0,35
	$\alpha 1$ - АТ	B=-5,41 p=0,28	B=-1,37 p=0,84	B=2,55 p=0,74
	IL-4	B=1,37 p=0,79	B=2,39 p=0,53	B=5,84 p=0,19
	IL-6	B=-1,02 p=0,16	B=-1,31 p=0,17	B=0,03 p=0,97
	Кортизол	B=-0,001 p=0,82	B=0,01 p=0,36	B=0,0002 p=0,97
	Фібриноген	B=1,82 p=0,39	B=0,7 p=0,8	B=0,06 p=0,98
	СРБ	B=3,53 p=0,008	B=-1,04 p=0,74	B=6,41 p=0,38

Отже, отримані результати вказують на домінуючу роль СРБ у формуванні рівня ПАТ ( $B=3,53$ ;  $p=0,008$ ). Оскільки значення ПАТ статистично значимо корелює із САТ ( $r=0,66$ ;  $p<0,01$ ) та ДАТ ( $r=-0,60$ ;  $p<0,01$ ), то, відповідно, СРБ буде чинити вагомий вплив на САТ та ДАТ. СРБ – це гострофазовий протеїн, який є обов’язковим елементом каскадного ланцюга запальної реакції. Окрім активної участі у динаміці запальної відповіді, досліджуваний білок активно збільшує продукцію ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором. Наслідком цього є ендотеліальна дисфункція, спазм судин та підвищення АТ. Тож роль СРБ, як для розвитку та прогресування системної запальної реакції, так і ГХ є достатньо значимою.

Щодо впливу інших досліджуваних параметрів запалення на розвиток ГХ, достовірних значень не було зафіксовано.

З метою вивчення участі АО у формуванні рівня ПАТ нами було проведено регресійний аналіз показників АОС. Отримані результати наведені у таблиці 4.21.

Таблиця 4.21

**Роль антиоксидантів у формуванні рівня пульсового артеріального тиску**

	Показники	До лікування	Після лікування	
			БТ	ОТ
ПАТ	Білірубін	$B=-0,06$ $p=0,59$	$B=-0,63$ $p=0,27$	$B=-0,3$ $p=0,44$
	Сечовина	$B=0,78$ $p=0,13$	$B=-0,17$ $p=0,87$	$B=0,44$ $p=0,62$
	Фолієва кислота	$B=-0,26$ $p=0,51$	$B=-0,07$ $p=0,88$	$B=-0,1$ $p=0,7$
	Zn	$B=0,009$ $p=0,22$	$B=0,004$ $p=0,6$	$B=0,002$ $p=0,79$
	Se	$B=-0,29$ $p=0,007$	$B=0,02$ $p=0,89$	$B=-0,014$ $p=0,14$
	ГПО	$B=0,14$ $p=0,37$	$B=-0,02$ $p=0,89$	$B=0,1$ $p=0,5$
	Трансферин	$B=0,74$ $p=0,88$	$B=6,94$ $p=0,19$	$B=-1,55$ $p=0,68$

Отримані результати вказують на домінуючу роль Se у формуванні показника ПАТ. Оскільки значення АТ безпосередньо залежить від рівноваги між факторами вазодилатації та вазоконстрикції, то в умовах активації ПОЛ спостерігається дисбаланс ендотелій-продукуючих факторів, що зумовлює появу та прогресування вазоспазму. Зважаючи на наявність дефіциту Se (як елемента АО захисту) на початку лікування у всього контингенту пацієнтів, закономірною є наявність ендотеліальної дисфункції за рахунок ураження судинної стінки вільними радикалами. Після лікування достовірних коефіцієнтів регресії не виявлено у жодній із досліджуваних груп. Проте, варто відмітити, що у групі пацієнтів із ОТ спостерігається більш показова тенденція до зменшення впливу досліджуваного мікроелемента на рівень ПАТ ( $B=0,02$  та  $B=-0,014$  відповідно по групах).

Таким чином, виконаний регресійний аналіз математично обґрунтовано встановив наявність впливу досліджуваних лабораторних параметрів запальної відповіді та АОС на формування та динаміку абдомінального больового синдрому (основної клінічної ознаки ХП), рівня ФЕ-1 (ключового показника екзокринної функції ПЗ) та значення ПАТ (маркера гіпертензивного ремоделювання судин та предиктора ризику серцево-судинних подій).

Для нашого дослідження важливим був пошук факторів, які формують абдомінальні больові відчуття на молекулярному та клітинному рівнях. Із показників запальної відповіді, за нашими даними, ключовими у виникненні болю були рівні лейкоцитів ( $B=0,09$ ;  $p<0,01$ ), ШОЕ ( $B=0,06$ ;  $p<0,01$ ),  $\alpha 1$ -АТ ( $B=0,78$ ;  $p<0,01$ ), кортизолу ( $B=0,0005$ ;  $p=0,03$ ) та СРБ ( $B=0,11$ ;  $p=0,04$ ). Також ідентифіковано, що  $\alpha 1$ -АТ достовірно впливає на формування болю. Його участь у запальній реакції обумовлена властивістю специфічної нейтралізації лізосомальних протеаз. Патогенетичний механізм впливу білірубину (представника АОС) на інтенсивність абдоменалгії обумовлений анатомічним розташуванням головної панкреатичної протоки та підтверджує можливість біліарного механізму розвитку больового синдрому. Роль сечовини на розвиток

болю включає вісцеральний компонент болю, спричиненого запаленням тканини ПЗ, та компонент парієтального болю, що супроводжується змінами функції нирок, спричиненими ушкодженням судин підвищеним АТ із зростанням рівня сечовини, як маркера усунення низькомолекулярних уремічних токсинів. Іншим поясненням може бути наявність ОС, який також формує больовий синдром, вимагає негайної активації АОС, до складу якого входить сечовина.

Наше дослідження доводить дієвішу ефективність призначеної ОТ. Це підтверджено появою достовірного коефіцієнта регресії по параметру ГПО ( $B=-0,02$ ;  $p=0,05$ ) після завершення лікування у пацієнтів з БТ. Оптимізацією лікування у пацієнтів II групи, шляхом додаткового введення Se, як структурного компоненту синтезу ГПО, вдалося знівелювати негативні впливи виявленого дефіциту та досягнути позитивної тенденції до зменшення інтенсивності абдоменалгії.

При визначенні складових впливу на формування значень рівня ФЕ-1 встановлено такі результати. На стартовому етапі призначеного лікування у всіх пацієнтів провідну роль у впливі на формування рівня ФЕ-1 відігравали  $\alpha 1$ -АТ та ІЛ-4, за якими досягнуто достовірних значень коефіцієнта регресії ( $\alpha 1$ -АТ ( $B=-16,79$ ;  $p=0,02$ ); ІЛ-4 ( $B=-16,76$ ;  $p=0,04$ )). При оцінці динаміки змін впливу  $\alpha 1$ -АТ та ІЛ-4 встановлено, що у групі пацієнтів із БТ після завершення терапії продовжують фіксуватися статистично значимі показники коефіцієнта B ( $\alpha 1$  - АТ ( $B=-25,02$ ;  $p=0,05$ ) та ІЛ-4 ( $B=-14,9$ ;  $p=0,04$ )). За динамічними даними рівня ІЛ-4 можна констатувати, що призначення ОТ сприяло регресії запального процесу, нівелюванню впливу антизапального цитокіну на рівень ФЕ-1. Збереження впливу  $\alpha 1$ -АТ на рівень еластази-1 у калі у пацієнтів I групи після завершення терапії пояснюється тим, що запальне ураження ПЗ не вдалося зупинити, що вимагає участі досліджуваного антипротеолітичного ферменту. Вплив білірубіну набув достовірного значення у формуванні рівня ФЕ-1 ( $B=-0,34$ ;  $p=0,04$ ), що є підтвердженням важливої етіологічної ролі біліарної етіології

розвитку панкреатиту із прогресуючим формуванням екзокринної недостатності ПЗ. Після завершення проведеної терапії у обох групах вплив цього фактора знівелювався.

Маркери запальної реакції впливали на динаміку ПАТ наступним чином: виявлена домінуюча роль СРБ у формуванні рівня ПАТ ( $B=3,53$ ;  $p=0,008$ ). Окрім активної участі у динаміці запальної відповіді, досліджуваний протеїн активно збільшує продукцію ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором. Отримані результати вказують на домінуючу роль Se, як АО, у формуванні показника ПАТ ( $B=-0,29$ ;  $p=0,007$ ). Зважаючи на наявність дефіциту Se, закономірною є наявність ендотеліальної дисфункції за рахунок ураження судинної стінки вільними радикалами. Після лікування достовірних коефіцієнтів регресії не виявлено у жодній із досліджуваних груп. Проте у групі пацієнтів із ОТ спостерігається більш показова тенденція до зменшення впливу Se на рівень ПАТ ( $B=0,02$  ( $p=0,89$ ), відповідно  $B=-0,014$  ( $p=0,14$ ) по групах).

На основі викладених матеріалів у 4 розділі можна зробити такі висновки:

1. Встановлено достовірну динамічну міжгрупову відмінність результатів загальноклінічного обстеження за такими симптомами: абдомінальний біль ( $p=0,04$ ), нудота ( $p=0,03$ ), зниження апетиту ( $p=0,05$ ), важкість у епігастрії ( $p=0,01$ ), метеоризм ( $p=0,02$ ), зміни стільця ( $p=0,03$ ), прояви гіповітамінозу ( $p=0,05$ ) та болючість черева при глибокій методичній пальпації ( $p=0,04$ ).

2. Спостерігалася визначальна статистично значима динаміка рівня білірубіну ( $p=0,03$ ) у пацієнтів II групи.

3. Рівень ФЕ-1 у обох групах вірогідно не змінився, зокрема, у пацієнтів I групи рівень ФЕ-1 збільшився від  $158,36 \pm 17,39$  мкг/г калу до  $160,39 \pm 17,39$  мкг/г калу ( $p=0,54$ ), у хворих II групи – від  $157,24 \pm 17,32$  мкг/г калу до  $161,35 \pm 17,69$  мкг/г калу ( $p=0,25$ ), що ґрунтується на наявності незворотніх фіброзно-склеротичних змін залозистого органу як результату хронічного запального процесу.

4. Зміна ліпідного метаболізму під впливом різних схем медикаментозної корекції характеризувалася зниженням

проатерогенних та зростанням антиатерогенних фракцій ліпідів та ліпопротеїнів, з показовою позитивною динамікою у хворих, які отримували оптимізовану терапію. Також проспективні достовірні показники рівня ТГ фіксувалися у пацієнтів II групи (від  $1,82 \pm 0,43$  ммоль/л до  $1,62 \pm 0,45$  ммоль/л,  $p=0,03$ ).

5. Динаміка мінерального складу крові вказує, що в обох групах були позитивні динамічні зміни, з переважанням у II групі достовірно вищих концентрацій Ca (у I групі до  $2,25 \pm 0,19$  ммоль/л ( $p=0,07$ ) та у II групі до  $2,26 \pm 0,18$  ммоль/л ( $p=0,02$ ), Se (у I групі до  $65,73 \pm 16,34$  мкг/л ( $p=0,71$ ), у II групі до  $86,80 \pm 22,35$  мкг/л ( $p<0,01$ ) та Zn (у I групі до  $791,57 \pm 210,44$  мкг/л ( $p=0,52$ ), у II групі до  $950,63 \pm 200,63$  мкг/л ( $p<0,01$ ). У пацієнтів I групи (БТ) продовжувала зберігатися статистично значима відмінність по рівнях Se і Zn із показниками контрольної групи ( $p<0,01$  та  $p=0,04$  відповідно).

6. Розроблена схема оптимізованої терапії сприяла пригніченню запальної реакції, що підтверджувалося статистично значимою міжгруповою відмінністю між результативними показниками активності СРБ крові пацієнтів ( $p=0,04$ ); фібриногену ( $p<0,01$ ); ІЛ-6 ( $p<0,01$ ) та ІЛ-4 ( $p<0,01$ ) та збереженням достовірної відмінності між фінальними значеннями ІЛ-6 ( $p<0,01$ ), ІЛ-4 ( $p<0,01$ ), фібриногену ( $p<0,01$ ) у групі хворих із використанням базової терапії та контрольною групою.

7. Відновлення адекватного антиоксидантного захисту досягнуто у II групі пацієнтів, що було підтверджено статистично значимою відмінністю при порівнянні результативних показників між групами по таких показниках: ГПО ( $p<0,01$ ), Se ( $p<0,01$ ), Zn ( $p<0,01$ ), трансферин ( $p=0,02$ ), фолієва кислота ( $p<0,01$ ). Без динамічних змін спостерігалася достовірна відмінність між рівнями ГПО ( $p<0,01$ ), Se ( $p<0,01$ ), Zn ( $p=0,04$ ), трансферину ( $p=0,02$ ), ФК ( $p<0,01$ ) у групі пацієнтів, які отримували базову терапію, та контрольною групою.

8. Встановлення вірогідних кореляційних зв'язків динаміки параметрів запальної відповіді та АОС математично обґрунтувало доцільність застосування оптимізованої терапії. Динаміка антизапального ІЛ-4 у пацієнтів II групи достовірно корелювала зі

змінами рівня альбуміну ( $r=0,38$ ;  $p=0,008$ ), ІЛ-6 ( $r=-0,45$ ;  $p=0,001$ ), лейкоцитів ( $r=-0,39$ ;  $p=0,006$ ), кортизолу ( $r=-0,31$ ;  $p=0,03$ ). У хворих І групи динамічний показник ІЛ-6 статистично значимо корелював зі зміною рівня кортизолу ( $r=0,29$ ;  $p=0,04$ ) та альбуміну ( $r=-0,27$ ;  $p=0,05$ ). Аналізуючи ланки АОС у І групі встановлено вірогідну кореляцію між динамікою рівнів Se та альбуміну ( $r=0,33$ ;  $p=0,02$ ), Se та ГПО ( $r=0,61$ ;  $p=0,000002$ ), а у ІІ групі – між зміною рівня Zn та альбуміну ( $r=-0,31$ ;  $p=0,03$ ), Se та ГПО ( $r=0,44$ ;  $p=0,002$ ).

9. Враховуючи результати регресійного аналізу, ми виявили наявність достовірного впливу досліджуваних лабораторних параметрів запальної відповіді та АОС на формування та динаміку абдомінального больового синдрому (лейкоцитів ( $B=0,09$ ;  $p<0,01$ ); ШОЕ ( $B=0,06$ ;  $p<0,01$ );  $\alpha 1$ -АТ ( $B=0,78$ ;  $p<0,01$ ); кортизолу ( $B=0,0005$ ;  $p=0,03$ ); СРБ ( $B=0,11$ ;  $p=0,04$ ); білірубіну ( $B=0,02$ ;  $p=0,00004$ ) та сечовини ( $B=0,11$ ;  $p=0,0002$ ), рівня ФЕ-1 ( $\alpha 1$ -АТ ( $B=-16,79$ ;  $p=0,02$ ); ІЛ-4 ( $B=-16,76$ ;  $p=0,04$ ); білірубіну ( $B=-0,34$ ;  $p=0,04$ ) та значення ПАТ (СРБ ( $B=3,53$ ;  $p=0,008$ ); Se ( $B=-0,29$ ;  $p=0,007$ )). Динаміка показників регресії підтверджує ефективність доповненої терапії.

## ВИСНОВКИ

У виконаному дослідженні отримано нові науково обґрунтовані результати змін гомеостазу у пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпертонічною хворобою та розроблено схему оптимізації терапевтичного лікування з метою корекції виявлених порушень.

1. Встановлено, що спільними етіологічними чинниками формування та прогресування поєднаної патології хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби є: тютюнопаління (37,3%), алкоголь (19,6%) та психо-емоційні перевантаження (6,9%). Патогенетичні механізми формування поєднаної патології включають активацію запального компоненту захворювань (зростання рівня прозапальних та зниження антизапальних маркерів), дисбаланс антиоксидантної системи (зниження рівня антиоксидантів), який ініціює ушкодження тканин вільними радикалами, метаболічні розлади (мінерального, ліпідного обмінів) та системне ураження судинного русла, яке сприяє розвитку ішемічних змін.

2. За даними клініко-лабораторного обстеження у всіх пацієнтів визначався больовий синдром з домінуючими ознаками: локалізацією у епігастральній ділянці (n=71; 69,6%), інтенсивністю у 4-6 балів (n=55; 53,9%), з періодичним посиленням больових відчуттів (n=53; 51,9%) та іррадіацією за типом “повного поясу” (n=48; 47,1%). Для диспепсичного синдрому провідною скаргою була нудота (n=96; 94,1%), для синдрому екзокринної недостатності – зміна випорожнень зі схильністю до проносів (n=62; 60,8%). Рівень артеріального тиску відповідав критеріям 1-2 ступеню гіпертонічної хвороби. Результати комплексу лабораторних даних вказували на зростання рівня лейкоцитів, зниження концентрації загального білка та альбуміну, рівнів селену (у I групі до  $64,56 \pm 16,8$  мкг/л та у II – до  $62,7 \pm 20,24$  мкг/л,  $p = 0,61$ ) та цинку (у I групі до  $765,92 \pm 200,08$  мкг/л та у II – до  $714,14 \pm 203,6$  мкг/л,  $p=0,20$ ). Зміни рівня фекальної еластази-1 (у I групі до  $158,36 \pm$



17,39 мкг/г калу та у II – до  $157,24 \pm 17,32$  мкг/г калу,  $p=0,75$ ) відповідали критеріям помірною та легкого ступеню важкості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Встановлений достовірний зворотній зв'язок між концентрацією діастази у сечі та еластазою-1 у калі ( $r=-0,21$ ;  $p=0,05$ ) засвідчує прогностичне поглиблення екзокринної недостатності підшлункової залози при епізодах наростання концентрації діастази у сечі. Виявлено зростання концентрації проатерогенних фракцій ліпідів та ліпопротеїнів (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, Апо В) та зниження антиатерогенних (ХС ЛПВЩ, Апо А1). ІА та співвідношення Апо В/ Апо А1 теж були вищими норми.

3. Домінуючою ознакою при ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини була зміна паренхіми підшлункової залози у вигляді гіперехогенних ділянок у обох групах (73,6% та 75,5%). При електрокардіографічному обстеженні переважно реєструвалися гіперторофія ЛШ у 31 (58,5%) пацієнта I групи та у 34 хворих II групи (69,4%), що відповідало результатам ехокардіоскопії. За даними ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (у 12 пацієнтів з ригідною відповіддю на лікування) встановлено розширення головної панкреатичної протоки (100%), вірсунголітіаз – у 3 (25,0%) пацієнтів, розширення дрібних панкреатичних проток – у 2 (16,7%) хворих, кісту головки підшлункової залози у поєднанні з розширенням головної панкреатичної протоки – у 2 (16,7%), поєднання кістозної трансформації та кальцинозу головної панкреатичної протоки – в 1 (8,3%) пацієнта.

4. Провідне значення у формуванні абдомінального болю складала параметри запальної відповіді (рівень лейкоцитів ( $B=0,09$ ;  $p<0,01$ ), ШОЕ ( $B=0,06$ ;  $p<0,01$ ),  $\alpha$ 1-антитрипсину ( $B=0,78$ ;  $p<0,01$ ), кортизолу ( $B=0,0005$ ;  $p=0,03$ ) та СРБ ( $B=0,11$ ;  $p=0,04$ ); антиоксидантної системи (концентрації білірубину ( $B=0,02$ ;  $p=0,00004$ ) та сечовини ( $B=0,11$ ;  $p=0,0002$ )). У пацієнтів із використанням базової терапії після завершення лікування був визначений вірогідний коефіцієнт регресії за параметром

глутатіонпероксидази ( $B=-0,02$ ;  $p=0,05$ ), що є ознакою пролонгації гіпоселенемії. Кореляційний аналіз вказує на багатокomпонентні зв'язки між інтенсивністю абдоменалгії та значеннями досліджуваних лабораторних параметрів ( $\alpha 1$ -АТ ( $r=0,40$ ;  $p<0,01$ ), діастазою ( $r=0,45$ ;  $p<0,01$ ), ліпазою ( $r=0,25$ ;  $p=0,01$ ), амілазою ( $r=0,27$ ;  $p=0,006$ ), лейкоцитами ( $r=0,51$ ;  $p<0,01$ ), ШОЕ ( $r=0,54$ ;  $p<0,01$ ), фібриногеном ( $r=0,25$ ;  $p=0,01$ ), кортизолом ( $r=0,21$ ;  $p=0,04$ ), сечовиною ( $r=0,44$ ;  $p<0,01$ ), білірубіном ( $r=0,41$ ;  $p<0,01$ ), ХС ЛПНЩ ( $r=0,20$ ;  $p=0,04$ ), ХС ЛПВЩ ( $r=-0,27$ ;  $p=0,01$ ), Апо В ( $r=0,21$ ;  $p=0,03$ ), ЧСС ( $r=0,27$ ;  $p=0,01$ ). Встановлений негативний зв'язок між інтенсивністю болю та тривалістю ХП ( $r=-0,27$ ;  $p=0,03$ ) вказує на те, що з прогресуванням фіброзно-склеротичних змін у підшлунковій залозі відмічається зменшення абдоменалгії.

5. Виявлено виражену активацію антизапального маркера – ІЛ-4 у групі хворих з оптимізованим лікуванням. Кореляційний аналіз зв'язків концентрує увагу у наступних епізодах. Динаміка концентрації ІЛ-4 статистично значимо корелювала зі зміною рівнів лейкоцитів ( $r=-0,39$ ;  $p=0,006$ ), ІЛ-6 ( $r=-0,45$ ;  $p=0,001$ ), кортизолу ( $r=-0,31$ ;  $p=0,03$ ) та альбуміну ( $r=0,38$ ;  $p=0,008$ ). Встановлено від'ємну динамічну кореляцію між рівнем Zn та альбуміну ( $r=-0,31$ ;  $p=0,03$ ) у пацієнтів, що вказує на насичення організму пацієнтів цинком. У групі пацієнтів, які отримували базову терапію, зміна індуктора гострофазової запальної відповіді ІЛ-6 продовжує бути пов'язаною із динамікою концентрації прозапального активатора кортизолу ( $r=0,29$ ;  $p=0,04$ ), рівня альбуміну ( $r=-0,27$ ;  $p=0,05$ ). Зберігається кореляційний зв'язок між зміною концентрації фібриногену та  $\alpha 1$ -антитрипсину ( $r=0,29$ ;  $p=0,03$ ).

6. Динаміка параметрів антиоксидантної системи відтворює зниження сили зв'язку коефіцієнта кореляції у групі пацієнтів, які отримували оптимізовану терапію, між Se та ГПО ( $r=0,44$ ;  $p=0,002$ ) у порівнянні з ідентичним у хворих з використанням базової терапії ( $r=0,61$ ;  $p=0,000002$ ). Досягнення фізіологічного рівня селену у пацієнтів, які отримували оптимізовану терапію, підтверджено достовірним зростанням синтезу ГПО та тенденцією до досягнення гомеостазу.

7. Оптимізація терапії сприяла достовірній мінімізації рівня абдоменалгії між групами після лікування ( $p=0,04$ ), активації антизапальної відповіді у порівнянні з базовою терапією, що виражалось у статистично значимій міжгруповій відмінності між кінцевими показниками рівнів СРБ ( $p=0,04$ ), фібриногену ( $p<0,01$ ), ІЛ-6 ( $p<0,01$ ) та ІЛ-4 ( $p<0,01$ ) у крові пацієнтів. Встановлено достовірну динамічну міжгрупову відмінність кінцевих результатів складових антиоксидантного захисту: глутатіонпероксидази ( $p<0,01$ ), селену ( $p<0,01$ ), цинку ( $p<0,01$ ), трансферину ( $p=0,02$ ) та фолієвої кислоти ( $p<0,01$ ).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Лещук ЯЛ, Кристопчук СА, Федець АБ. Гіперліпідемії: сучасний погляд на проблему з позиції гастроентеролога (огляд літератури та опис клінічного випадку). Львів. мед. часоп. 2014;20(1):95-103.

2. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології. Здобутки клініч. і експерим. медицини. 2013;(1):7-10.

3. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Патогенетичні аспекти клінічного перебігу хронічного панкреатиту: роль про- і антиоксидантного статусу. Здоров'я України. 2016 Темат. номер Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія URL: [http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/04/Gastro\\_1\\_2016\\_for\\_site\\_optimizir.pdf](http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/04/Gastro_1_2016_for_site_optimizir.pdf).

4. Білецький СВ, Бойко ВВ, Петринич ОА, Казанцева ТВ. Ендотеліальна дисфункція та артеріальна гіпертензія. Клініч. та експерим. патологія. 2017;16(1):160-3.

5. Бокарев ІН, Дулін ПА, Овчинников ЮВ, Симоненко ВБ. Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы. Клиническая медицина. 2017;95(7):581-5.

6. Велигоцкий НН, Клименко МВ. Значение реактивности противовоспалительного цитокинового звена при остром и хроническом панкреатитах. Світ медицини та біології. 2015;(2):18-22.

7. Вьюн ТИ, Лазуткина ЕА. Артериальная гипертензия как возможный фактор формирования осложнений у больных хроническим панкреатитом. В: Пасієшвілі ЛМ, голова ред. колегії. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Університетська клініка: патологія судин з позицій поліпрофільного підходу; 2018 Берез 16; Харків. Харків: Стиль-Іздат; 2018, с. 22-5.

8. Губергриц НБ, Беляева НВ, Клочков АЕ, Фоменко П. Г. Хронический панкреатит: работа над ошибками. Сучас. гастроентерологія. 2015;(3):97-104.

9. Ефремова ОА, Болховитина ОА. Хронический панкреатит: учеб.-метод. пособ. Белгород: БелГУ; 2016. 47 с.

10.Клигуленко ЕН Зозуля ОА. Человеческий сывороточный альбумин (прошлое и будущее). Медицина неотлож. состояний. 2017;(5):26-30. doi: 10.22141/2224-0586.5.84.2017.109356.

11.Клименко МВ. Особенности цитокиновой реактивности при остром и хроническом панкреатите. Укр. журн. хірургії. 2013;(2):111-4.

12.Кучерявый ЮА. Особенности микронутриентного статуса пациентов с хроническим панкреатитом. Фарматека. 2015;(2):31-8.

13.Кучменко О, Мхітарян Л, Купчинська О, Євтратова І, Василичук Н, Матова О, та ін. Білкові фактори формування оксидативного статусу і розвитку патологічного стану у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біологічна. 2016;(Вип 73):303-9.

14.Манукян ЗО, Арутюнан ЛА, Тавадян ЛА. Исследование антиоксидантных свойств фолиевой кислоты методом определения поглощающей емкости по отношению к кислородцентрированным радикалам. Хим. журн. Армении. 2016;(4.):392-8.

15.Осипенко МФ, Бордин ДС, Бикбулатова ЕА. Доказательная база применения лекарственных препаратов в лечении хронического панкреатита. Поликлиника. 2015;(4):2-4.

16.Пасієшвілі ЛМ, В'юн ТІ. Показники ефективності диспансерного нагляду хворих з поєднанням хронічного панкреатиту і артеріальної гіпертензії. Здобутки клін. і експерим. медицини. 2017;(2):145-6.

17.Погожева АВ. Влияние гендерных особенностей пищевого статуса на риск артериальной гипертензии. В: Тез. XIV Всерос. конгр. Артериальная гипертония 2018: на перекрестке мнений; 2018 Март 14-15, Москва. М.: ИнтерМедсервис; 2018, с. 14.

18.Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384. URL: [http://www/moz.gov.ua/ua/print/dn\\_20120524\\_384.html](http://www/moz.gov.ua/ua/print/dn_20120524_384.html).

19.Ройтберг ГЕ, Струтынский АВ. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учеб. пособ. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 637 с.

20.Русин ВИ, Сирчак ЕС, Филип СС, Серветник ПФ. Роль  $\alpha 1$ -антитрипсина в формировании хронического панкреатита и его осложнений. Новости хирургии. 2016;(4):355-60. doi: 10.18484/2305-0047.2016.4.355.

21.Скворцов ВВ, Тумаренко АВ, Халилова УА. Обострение панкреатита: диагностика и лечение. Мед. алфавит. 2017;1(9):50-5.

22.Сулейманова АД, Любина ЕН. Роль минеральных веществ в регуляции процессов свободнорадикального окисления в организме. Actualscience. 2016;2(1):7-8.

23.Ткач СМ. Практические подходы к диагностике хронического панкреатита. Сучас. гастроентерологія. 2013;(1):136-46.

24.Ферфецька КВ. Клінічні особливості хронічного панкреатиту поєданого з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Буков. мед. вісн. 2016;20(1):170-2.

25.Христич ТМ, Гонцарюк ДО. Коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця: загальні етіологічні та патогенетичні ланки розвитку й особливості. Здоров'я України. [Інтернет]. 2018 Темат. номер Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія [цитовано 2019 Квіт 21];(4):34-7. Доступно: <http://health-ua.com/article/40060-komorbdnst-hronchnogo-pankreatitu--z-shemchnoyu-hvoroboju-sertcya-zagaln-et>.

26.Шевченко БФ, Бабий АМ, Татарчук ОМ, Макаручук ВА, Петишко ОП. Неинвазивная оценка фиброзной трансформации и активности воспаления поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Новости хирургии. 2015;(3):275-85.

27.Arakawa Y. Trace elements maintaining the vital functions. Nihon Rinsho. 2016 Jul;74(7):1058-65.

28.Baumer Y, McCurdy S, Weatherby TM, Mehta NN, Halbherr S, Halbherr P, et al. Hyperlipidemia-induced cholesterol crystal production by endothelial cells promotes atherogenesis. Nat Commun. 2017 Oct 24;8(1):1129. doi: 10.1038/s41467-017-01186-z.

29. Bell S. Alcohol consumption, hypertension, and cardiovascular health across the life course: there is no such thing as a one-size-fits-all approach. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 27;7(13). pii: e009698. doi: 10.1161/JAHA.118.009698.

30. Bhattacharjee A, Prasad SK, Pal S, Maji B, Syamal AK, Mukherjee S. Synergistic protective effect of folic acid and vitamin B12 against nicotine-induced oxidative stress and apoptosis in pancreatic islets of the rat. *Pharm Biol.* 2016;54(3):433-44. doi: 10.3109/13880209.2015.1043561.

31. Bitton S, Pettei MJ. Exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatr Rev.* 2016 Feb;37(2):85-7. doi: 10.1542/pir.2015-0084.

32. Blacher J, Levy BI, Mourad JJ, Safar ME, Bakris G. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. *Lancet.* 2016 Jul 30;388(10043):530-2. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00002-7.

33. Bouwense SA, De Vries M, Schreuder LT, Olesen SS, Frøkjær JB, Drewes AM, et al. Systematic mechanism-orientated approach to chronic pancreatitis pain. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 7;21(1):47-59. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.47.

34. Bragg DA, Walling A. Metabolic syndrome: hyperlipidemia. *FP Essent.* 2015 Aug;435:17-23.

35. Capurso G, Archibugi L, Stigliano S, Delle Fave G. Epidemiology, clinical features and treatment of chronic pancreatitis: current knowledge and future perspectives. *Recenti Prog Med.* 2016 Jun;107(6):328-36. doi: 10.1701/2296.24696.

36. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019 Mar 21;12:129-39. doi: 10.2147/CEG.S168266.

37. Davies BE The UK geochemical environment and cardiovascular diseases: magnesium in food and water. *Environ Geochem Health.* 2015 Jun;37(3):411-27. doi: 10.1007/s10653-014-9671-y.

38. De la Iglesia D, Vallejo-Sendra N, López-López A, Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Nieto-García L, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;34(1):277-83. doi: 10.1111/jgh.14460.

39. Domínguez-Muñoz JE, Lucendo A, Carballo LF, Iglesias-García J, Tenías JM. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014 Apr;106(4):239-45.

40. Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2016 Feb;45(2):241-7. doi: 10.1097/MPA.0000000000000434.

41. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2017 Sep - Oct;17(5):720-31. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.006.

42. Füllbrunn HS. Biliary pancreatitis: Remove Gallbladder immediately. *MMW Fortschr Med*. 2015 Nov 19;157(20):40.

43. Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Zinc/copper ratio: a predictor of pancreatic function in chronic pancreatitis? *Trop Gastroenterol*. 2016 Jan-Mar;37(1):19-26.

44. Greer JB, Thrower E, Yadav D. Epidemiologic and mechanistic associations between smoking and pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015 Sep;13(3):332-46. doi: 10.1007/s11938-015-0056-9.

45. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 Sep;31(5):395-9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000195.

46. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015 Sep;13(3):347-53. doi: 10.1007/s11938-015-0057-8.



47. Hirano K, Saito T, Mizuno S, Tada M, Sasahira N, Isayama H, et al. Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Gut Liver*. 2014 Sep;8(5):563-8. doi: 10.5009/gnl13366.

48. Huang Y, Deng Z, Se Z, Bai Y, Yan C, Zhan Q, et al. Combined impact of risk factors on the subsequent development of hypertension. *J Hypertens*. 2019 Apr;37(4):696-701. doi: 10.1097/HJH.0000000000001956.

49. Inoue Y. Dietary reference intakes of trace elements for Japanese and problems in clinical fields. *Nihon Rinsho*. 2016 Jul;74(7):1066-73.

50. Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol*. 2016 Feb;51(2):85-92. doi: 10.1007/s00535-015-1149-x.

51. Jablonska E, Vinceti M. Selenium and human health: witnessing a Copernican revolution? *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2015;33(3):328-68. doi: 10.1080/10590501.2015.1055163.

52. Jiang L, He P, Chen J, Liu Y, Liu D, Qin G, et al. Magnesium levels in drinking water and coronary heart disease mortality risk: a meta-analysis. *Nutrients*. 2016 Jan 2;8(1). pii: E5. doi: 10.3390/nu8010005.

53. Kempeneers MA, Besselink MG, Issa Y, Van Hooft JE, Van Goor H, Bruno MJ, et al. Multidisciplinary treatment of chronic pancreatitis: an overview of current step-up approach and new options. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2017;161:D1454.

54. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 Sep;33(5):374-82. doi: 10.1097/MOG.0000000000000386.

55. Kim J. Dietary zinc intake is inversely associated with systolic blood pressure in young obese women. *Nutr Res Pract*. 2013 Oct;7(5):380-4. doi: 10.4162/nrp.2013.7.5.380.

56. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Sep 7;3:17060. doi: 10.1038/nrdp.2017.60.

57. Kothari D, Ketwaroo G, Freedman SD, Sheth SG. The Impact of risk factors of chronic pancreatitis on secretin pancreatic function testing: results of a 20-year study. *Pancreas*. 2017 Aug;46(7):887-90. doi: 10.1097/MPA.0000000000000871.
58. Lederle FA, Bloomfield HE. Hypertriglyceridemia and pancreatitis - new evidence that less is more. *JAMA Intern Med*. 2017 May 1;177(5):744-5. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0602.
59. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J*. 2014 Oct;2(5):345-54. doi: 10.1177/2050640614548208.
60. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul;62(7):1702-12. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2.
61. Madzak A, Olesen SS, Haldorsen IS, Drewes AM, Frøkjær JB. Secretin-stimulated MRI characterization of pancreatic morphology and function in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2017 Mar - Apr;17(2):228-36. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.009.
62. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1957-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0.
63. Malik AM. Biliary pancreatitis. Deadly threat to the elderly. Is it a real threat? *Int J Health Sci (Qassim)*. 2015 Jan;9(1):35-9.
64. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
65. Marín S, Pardo O, Báguena R, Font G, Yusà V. Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the region of Valencia, Spain: a total diet study. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2017 Feb;34(2):228-40. doi: 10.1080/19440049.2016.1268273.

66. Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, Kaczka A, Malvik M, Waldthaler A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016 Nov - Dec;16(6):988-94. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.008.

67. Melitas C, Meiselman M. Metabolic pancreatitis: pancreatic steatosis, hypertriglyceridemia, and associated chronic pancreatitis in 3 patients with metabolic syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2018 Jun 25;12(2):331-6. doi: 10.1159/000490042.

68. Nedoszytko B, Sokołowska-Wojdyło M, Ruckemann-Dziurdzińska K, Roszkiewicz J, Nowicki RJ. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014 May;31(2):84-91. doi: 10.5114/pdia.2014.40920.

69. Noh J, Kim HC, Shin A, Yeom H, Jang SY, Lee JH, et al. Prevalence of comorbidity among people with hypertension: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2013. *Korean Circ J*. 2016 Sep;46(5):672-80.

70. Nowińska P, Kasacka I. Changes in the pancreas caused by different types of hypertension. *Acta Biochim Pol*. 2017;64(4):591-5. doi: 10.18388/abp.2017\_1504.

71. Park WG. Clinical chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016 Sep;32(5):415-21. doi: 10.1097/MOG.0000000000000293.

72. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Res*. 2018 May 17;7. pii: F1000 Faculty Rev-607. doi: 10.12688/f1000research.12852.1.

73. Pinheiro LC, Oliveira-Paula GH. Sources and effects of oxidative stress in hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2019 May 30. doi: 10.2174/1573402115666190531071924.

74. Pujahari AK. Chronic Pancreatitis: A Review. *Indian J Surg*. 2015 Dec;77(Suppl 3):1348-58. doi: 10.1007/s12262-015-1221-z.

75. Ramirez LA, Sullivan JC. Sex differences in hypertension: where we have been and where we are going. *Am J Hypertens*. 2018 Nov 13;31(12):1247-54. doi: 10.1093/ajh/hpy148.

76. Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2017 Jul;62(7):1745-50. doi: 10.1007/s10620-017-4518-x.
77. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol.* 2018 Jun 19. doi: 10.1007/s12328-018-0881-1.
78. Roth GA, Murray CJL. Global burden of disease attributable to hypertension-reply. *JAMA.* 2017 May 16;317(19):2018-19. doi: 10.1001/jama.2017.4216.
79. Rupasinghe SN, Siriwardena AK. Long-term outcome of patients with chronic pancreatitis treated with micronutrient antioxidant therapy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017 Apr;16(2):209-14.
80. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses. *EBioMedicine.* 2015 Nov 14;2(12):1996-2002. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.023.
81. Satoh M, Nagasu H, Haruna Y, Ihoriya C, Kadoya H, Sasaki T, Hypertension promotes islet morphological changes with vascular injury on pre-diabetic status in SHRsp rats. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(3):159-64. doi: 10.3109/10641963.2013.804539.
82. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Mar;48(3):195-203. doi: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.
83. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. Impact of different dietary approaches on blood pressure in hypertensive and prehypertensive patients: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017 Apr 26;7(4):e014736. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014736.

84. Sebastian A, Cordain L, Frassetto L, Banerjee T, Morris RC. Postulating the major environmental condition resulting in the expression of essential hypertension and its associated cardiovascular diseases: Dietary imprudence in daily selection of foods in respect of their potassium and sodium content resulting in oxidative stress-induced dysfunction of the vascular endothelium, vascular smooth muscle, and perivascular tissues. *Med Hypotheses*. 2018 Oct;119:110-19. doi: 10.1016/j.mehy.2018.08.001.

85. Shah AS, Wilson DP. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipidol*. 2015 Sep-Oct;9(5 Suppl):S20-8. doi: 10.1016/j.jacl.2015.04.004.

86. Shah MH, Roshan R, Desai R, Kadam SS. Neonatal hyperlipidemia with pancreatitis: Novel gene mutation of lipoprotein lipase. *J Postgrad Med*. 2018 Oct-Dec;64(4):247-9. doi: 10.4103/jpgm.JPGM\_731\_17.

87. Simonson W. Update on statin drugs for lipid disorders. *Geriatr Nurs*. 2018 May - Jun;39(3):350-1. doi: 10.1016/j.gerinurse.2018.04.016.

88. Singhvi A, Yadav D. Myths and realities about alcohol and smoking in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):355-61. doi: 10.1097/MOG.0000000000000466.

89. Turner R. Chronic pancreatitis: Negotiating the complexities of diagnosis and management. *Aust Fam Physician*. 2015 Oct;44(10):718-22.

90. Vinceti M, Filippini T, Wise LA. Environmental selenium and human health: an update. *Curr Environ Health Rep*. 2018 Dec;5(4):464-85. doi: 10.1007/s40572-018-0213-0.

91. Viun T, Pasiashvili L. Pathogenetic links of the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease and their role in the formation of complications. *Georgian Med News*. 2018 Oct;(283):81-4.

92. Vujasinovic M, Hedström A, Maisonneuve P, Valente R, Von Horn H, Löhr JM, et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 7;25(5):600-7. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.600.

93.Watanabe T, Kudo M, Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol.* 2017 Mar;10(2):283-98. doi: 10.1038/mi.2016.101.

94.Yang D, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017 Sep;33(5):396-403. doi: 10.1097/MOG.0000000000000377.

95.Yu JH, Kim H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 14;20(46):17324-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17324.

96.Zafir B, Saliba W, Jubran A, Hijazi R, Shapira C. Severe hypertriglyceridemia-related pancreatitis: characteristics and predictors of recurrence. *Pancreas.* 2019 Feb;48(2):182-6. doi: 10.1097/MPA.0000000000001235.

97.Zhong Y, Zou R, Cao J, Peng M. Glutathione S-transferase M1 and glutathione S-transferase T1 genotype in chronic pancreatitis: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2015 Feb;43(1):9-16. doi: 10.1177/0300060514549218.

*Наукове видання*

**Л. Б. Прилипко**

**ГОМЕОСТАТИЧНИЙ ДИСБАЛАНС  
ПРИ АСОЦЬОВАНОМУ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ**

Монографія

Гарнітура Times New Roman.

Формат 60x84/16.

Ум.друк.арк. 10,69. Обл.вид.арк. 7,39.

Зам. № 2. Наклад 300 прим.

Оригінал-макет виготовлено  
у редакційно-видавничому відділі  
видавництва УжНУ «Говерла»  
88000, м.Ужгород, вул. Заньковецької, 89  
E-mail: dep-editors@uzhnu.edu.ua

Видавництво УжНУ «Говерла»  
88000, м. Ужгород, вул. Капітульна, 18.  
E-mail: goverla-print@uzhnu.edu.ua

*Свідоцтво про внесення до державного реєстру видавців,  
виготівників і розповсюджувачів продукції  
Серія 3т № 32 від 31 травня 2006 року*

**П 76**

**Прилипко Л.Б. Гомеостатичний дисбаланс при асоційованому хронічному панкреатиті:** монографія. Ужгород: Видавництво УжНУ «Говерла», 2022. 184 с.

ISBN 978-617-7825-65-3

Монографія спрямована на поглиблення, вдосконалення теоретичних відомостей та напрацювання практичних алгоритмів для діагностики та лікування пацієнтів із асоціацією хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби.

Отримані результати акцентують увагу на етіопатогенетичних, клінічних особливостях досліджуваної коморбідної патології, встановлюють ключові ознаки екзокринної функції підшлункової залози, розладів мінерального обміну, ліпідного метаболізму, активності антиоксидантної системи та запальної відповіді. Крім того, запропонована оптимізована схема терапії хворих, яка може широко використовуватись у щоденній клінічній практиці лікарів.

**УДК 616.37-002**