

АНОТАЦІЯ

Кривошей В.В. Якість життя та особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з артеріальною гіпертензією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2023 р.

Робота виконана в Дніпровському державному медичному університеті, Дніпро, 2023 р.

За останні 30 років в світі відзначений двократне зростання числа хворих на ХП, а первинна інвалідизація таких пацієнтів сягає 15%. Поширеність ХП в Європі становить 25-26,4 випадків на 100 тис. дорослого населення, водночас рівень захворюваності в Україні є також високим та становить 226 випадків на 100 тис. населення, поширеність – 2471 на 100 тис. населення. Відповідно до сучасних даних, ХП асоціюється з підвищеним ризиком ССЗ, які є другою за поширеністю причиною смерті у цих хворих. Серед найбільш розповсюджених факторів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ХП є АГ, зумовлює актуальність вивчення особливостей перебігу даної поєднаної патології та пошук шляхів поліпшення менеджменту пацієнтів в цих умовах.

Мета дослідження – вдосконалити діагностику хронічного панкреатиту в у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на підставі вивчення клінічної симптоматики, якості життя, проявів мальнутриції, зовнішньої недостатності підшлункової залози, факторів кардіоваскулярного ризику, пружно-еластичних властивостей судин та структурного стану підшлункової залози в залежності від маси тіла.

Дизайн дослідження складався в якості відкритого, клінічного, контрольованого комплексного клінічного та інструментального дослідження 110 пацієнтів з ХП в поєднанні з АГ у порівнянні з пацієнтами з ХП без АГ (n=40) і АГ без ХП (n=30), а також з контрольною групою здорових осіб (n=30). Методи дослідження включали загальноклінічне обстеження (збір

скарг, анамнезу, клінічний огляд, антропометричні показники); визначення інтенсивності болю за шкалою ВАШ; валідований неспецифічний опитувальник якості життя SF-36; валідований специфічний опитувальник Gastro intestinal Symptom Rating Scale (GSRS); лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ліпіди крові, глюкоза крові, креатинін крові, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ, копрограма, панкреатична фекальна еластаза-1, загальний білок, альбумін сироватки крові, сироваткове залізо, вітамін 25(ОН)Д, цинк та магній сироватки крові); інструментальні методи дослідження: електрокардіографія; трансторакальна доплер-ехокардіографія; УЗД підшлункової залози, визначення пружно-еластичних властивостей артерій.

Критеріями включення в дослідження були наявність встановленого діагнозу вторинної форми ХП, АГ або їх поєднання; вік 40-65 років; стабільно підібрана терапія ХП (не менш 3 місяців); незмінна антигіпертензивна терапія протягом 3 місяців; добровільна інформована згода на участь в дослідженні. Критеріями виключення були наявність встановленого діагнозу ІХС; гострий панкреатит протягом останніх 6 місяців; АГ III стадії та III ступеню; попередня терапія гіполіпідемічними препаратами; серцева недостатність ІІБ-III стадії (стадія D), IV ФК за NYHA; наявність встановленого цукрового діабету; наявність встановленого гіпотіреозу; наявність встановленого онкологічного діагнозу; хронічна хвороба нирок; анемія; ІМТ > 39,9 кг/м².

Встановлено, що при поєднаному перебігу ХП і АГ достовірно частіше відмічався больовий синдром в зоні проєкції підшлункової залози до прийому їжі – у 41 (68,3%) пацієнтів в порівнянні з 3 (7,5%) пацієнтами з ізольованим ХП ($p < 0,01$). Слід зазначити, що виникнення болю серед більшості пацієнтів першої групи відзначалось на тлі підвищення АТ – у 42 (61,7%) хворих. Біль після прийому їжі з обмеженням частоти та кількості її прийомів частіше спостерігався серед пацієнтів другої групи – у 39 (97,5%), в порівнянні з 23 (38,3%) пацієнтами першої групи ($p < 0,01$). Переважна більшість пацієнтів першої групи визначили біль постійного ниючого характеру у черевній

порожнині – 52 (86,7%) пацієнти, водночас, у другій групі більшість відмічала періодичний характер болю – 24 (60,0%) пацієнта ($p < 0,01$). У хворих з поєднаним перебігом ХП та АГ медіана рівня ПФЕ-1 становила 156 [114,25; 211,51] мг Е 1/г, у хворих з ізольованим ХП – 177 [150,22; 236,89] мг Е 1/г ($p < 0,05$). У переважної більшості хворих як першої, так і другої групи було встановлено зниження рівня ПФЕ-1 – 95,7% та 85% відповідно. Серед них переважали пацієнти з середнім та легким ступенем зниження ПФЕ-1, при цьому серед 1-ої групи встановлено достовірно більше випадків тяжкої недостатності ПФЕ-1 та достовірно менша частота виявлення хворих з нормальним рівнем ПФЕ-1 ($p < 0,05$). Аналізуючи взаємозв'язок між ПФЕ-1 та ІМТ встановлено, що у хворих з поєднаним перебігом ХП та АГ з ожирінням II ступеню рівень ПФЕ-1 був достовірно нижчим в порівнянні з групою підвищеної маси тіла на 19,3% ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу встановлено достовірний взаємозв'язок між рівнем ПФЕ-1 та тривалістю захворювання на ХП ($r = - 0,46, p < 0,01$), віком ($r = - 0,40, p < 0,01$), ІМТ ($r = - 0,60, p < 0,01$), ступенем амілореї ($r = - 0,78, p < 0,01$) та креатореєю ($r = - 0,84, p < 0,01$). Слід зазначити, що взаємозв'язку між рівнем ПФЕ-1 та інтенсивністю абдомінального больового синдрому виявлено не було. Медіана рівню цинку серед хворих з ХП та АГ була на 76,7% та 78,6% нижче, ніж в групі ізольованої АГ та контролю відповідно ($p < 0,01$). Аналізуючи взаємозв'язок між цинком сироватки крові та ІМТ встановлено, що у хворих з поєднаним перебігом ХП та АГ та ожирінням II ступеню рівень цинку був достовірно нижчим в порівнянні з групою підвищеної маси тіла на 31,3% ($p < 0,05$). Дефіцит сироваткового цинку встановлено серед всіх хворих 1-ої групи та в більшості другої групи, водночас в третій та контрольній групі переважали пацієнти з нормальним рівнем цинку. Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем сироваткового цинку у хворих з поєднаним перебігом ХП з АГ та тривалістю захворювання на ХП ($r = - 0,46, p < 0,01$), тривалістю захворювання на АГ ($r = - 0,44, p < 0,01$), ІМТ ($r = - 0,64, p < 0,01$), рівнем ПФЕ-1 ($r = 0,79, p < 0,01$), ступенем амілореї ($r = - 0,78, p < 0,01$) та креатореєю ($r = -$

0,84, $p < 0,01$). Дефіцит сироваткового магнію встановлено серед більшості хворих 1-ої та 2-ої групи, водночас в третій та контрольній групі переважали пацієнти з нормальним рівнем магнію. Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем сироваткового магнію у хворих з поєднаним перебігом ХП з АГ та тривалістю захворювання на ХП ($r = - 0,43$, $p < 0,01$), тривалістю захворювання на АГ ($r = - 0,64$, $p < 0,01$), рівнем ПФЕ-1 ($r = 0,69$, $p < 0,01$), ступенем амілореї ($r = - 0,58$, $p < 0,01$) та креатореєю ($r = - 0,64$, $p < 0,01$). Рівень медіани загального білка серед обстежених пацієнтів достовірно не відрізнявся, водночас рівень сироваткового альбуміну був достовірно нижчим серед хворих саме 1-ої групи. Слід зазначити, що у хворих з поєднаним перебігом ХП та АГ та ІМТ 35-39,9 кг/м² рівень альбуміну був достовірно нижчим в порівнянні з групою ІМТ 25-29,9 кг/м² на 11,4% ($p < 0,05$). Серед обстежених пацієнтів з поєднаним перебігом ХП та АГ достовірно частіше була виявлена гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія в порівнянні з групою ізольованого АГ, контролю ($p < 0,05$). Слід зазначити, що в першій групі частота виявлення гіпоальбумінемії була також достовірно вищою в порівнянні з другою групою ($p < 0,05$). Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем сироваткового альбуміну та тривалістю захворювання на АГ – $r = -0,45$ ($p < 0,05$), ІМТ $r = -0,49$ ($p < 0,05$), віком – $r = -0,52$ ($p < 0,05$), рівнем ПФЕ-1 ($r = - 0,62$, $p < 0,01$) серед пацієнтів з поєднаним перебігом ХП з АГ. Медіана сироваткового заліза була достовірно нижче на 30,6%, 42,7%, 47,4% ($p < 0,05$) серед хворих з поєднаним перебігом ХП та АГ в порівнянні з групами ізольованого ХП, АГ та контролю відповідно. Серед хворих 1-ої групи встановлено достовірно збільшення частоти виявлення сидеропенії в порівнянні з усіма групами ($p < 0,05$). Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем рівнем сироваткового заліза у хворих з поєднаним перебігом ХП з АГ та тривалістю захворювання на ХП ($r = 0,45$, $p < 0,01$), тривалістю захворювання на АГ ($r = 0,54$, $p < 0,01$), рівнем ПФЕ-1 ($r = 0,62$, $p < 0,01$), ступенем креатореї ($r = 0,59$, $p < 0,01$). Медіана рівня вітаміну 25(ОН)Д в сироватці крові у хворих на ХП в поєднанні з АГ була на 31,8%,

45,8%, 54,5% нижче в порівнянні з 2-ою, 3-ою групами та контролем відповідно ($p < 0,01$). Медіана рівня вітаміну 25(ОН)Д в сироватці крові у хворих на ізольований ХП була на 20,5%, 33,2% нижче в порівнянні з групою ізольованої АГ та контролю відповідно ($p < 0,01$). Дефіцит вітаміну Д виявлено у переважної більшості обстежених хворих з ХП: 61 (87,1%) пацієнтів 1-ої групи та 32 (80%) пацієнтів 2-ої групи, що достовірно частіше, ніж в 3-ій групі та контрольній групі ($p < 0,01$). Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем вітаміну 25 (ОН)Д та тривалістю захворювання на ХП – $r = -0,41$ ($p < 0,05$), віком – $r = -0,56$ ($p < 0,05$), рівнем ПФЕ-1 ($r = 0,68$, $p < 0,01$) та креатореєю ($r = 0,58$, $p < 0,01$) серед пацієнтів з поєднаним перебігом ХП з АГ. Слід зазначити, що у хворих з поєднаним перебігом ХП та АГ та ожирінням II ступеню рівень вітаміну 25(ОН)Д був достовірно нижчим в порівнянні з групою підвищеної маси тіла на 33,5% ($p < 0,05$). При аналізі показників ЯЖ за опитувальником SF-36 у хворих з поєднаним перебігом ХП та АГ встановлено достовірно нижчі показники, що характеризують життєздатність, соціальне функціонування, психологічне здоров'я, рольове функціонування, зумовлене емоційним здоров'ям – на 46,2%, 38,2%, 37,4% та 47,7% ($p < 0,05$) відповідно в порівнянні з групою ізольованого ХП та на 49,7%, 33,2%, 24,6% та 37,7% ($p < 0,05$) відповідно в порівнянні з групою ізольованої АГ. Отримані результати свідчать про більш суттєве обмеження повсякденної фізичної активності, психологічного здоров'я, соціального функціонування у пацієнтів з поєднаною патологією. Показник інтенсивності болю у пацієнтів першої групи був достовірно вищим на 14,4% в порівнянні з другою групою, на 19,9% вище в порівнянні з третьою групою та на 43,3% вище порівняно з контролем ($p < 0,05$). Пацієнти усіх груп мали достовірно гірші показники доменів оцінки ЯЖ, ніж пацієнти групи контролю. Отримані результати можуть свідчити про додатковий негативний вплив АГ на якість життя пацієнтів з ХП через погане самопочуття та загальну суб'єктивну оцінку стану здоров'я. Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем показника психологічного здоров'я та ІМТ, сироватковими альбуміном, залізом – $r = 0,42$ ($p < 0,05$), $r = 0,39$ ($p < 0,05$),

$r=0,50$ ($p<0,05$) відповідно. Також серед пацієнтів з поєднаним перебігом ХП з АГ відзначалася достовірна позитивна кореляція між показником соціального функціонування та ІМТ, загальним рівнем білка, сироватковим альбуміном, вітаміном 25(ОН)Д – $r=0,49$ ($p<0,05$), $r=0,41$ ($p<0,05$), $r=0,45$ ($p<0,05$), $r=0,47$ ($p<0,05$) відповідно. При опитуванні хворих з поєднаним перебігом ХП з АГ за шкалою GSRS були встановлені достовірно вищі бали, що характеризують рефлюкс – на 38,9%, діарею – на 30,8% та диспепсичний синдром – на 27,5%. Сумарний бал за опитувальником GSRS у хворих 1-ої групи був також достовірно вищим (на 33,33%) в порівнянні із 2-ою групою ($p<0,05$). При цьому показник загального балу за опитувальником позитивно корелював із ІМТ, рівнем сироваткового альбуміну, заліза, вітаміну 25(ОН)Д – $r=0,55$ ($p<0,05$), $r=0,43$ ($p<0,05$), $r=0,48$ ($p<0,05$), $r=0,45$ ($p<0,05$) відповідно. За допомогою ROC-аналізу визначили прогностичну цінність ПФЕ-1, маркерів мальнутриції щодо зниження ЯЖ при поєднаному перебігу ХП з АГ. За даними AUC модель для ПФЕ-1 має хорошу прогностичну здатність з чутливістю 64,9 %, та специфічністю 80,2 %. Оптимальною точкою відсікання для показника ПФЕ-1 за результатами ROC-аналізу з визначенням точки Йодена є показник ≤ 112 ($J - 0,425$, $Se - 63,8$ % (95% ДІ 48,5 – 77,3), $Sp - 78,7$ % (95% ДІ 66,3 – 88,1)).

При визначенні ліпідного профілю у пацієнтів з ХП підвищенні рівні ТГ, ХС ЛПНЩ та ЗХС відмічалися у 95 (86,4%), 104 (94,5%) та у 101 (91,8%) хворих відповідно, знижений рівень ХС ЛПВЩ встановлено у 38 (34,5%) хворих. Встановлено, що хворі 1-ої групи мали достовірно вищі рівні ТГ (на 37,2%), ХС ЛПНЩ (на 13%), ЗХС (на 25%), коефіцієнту атерогенності (на 19,6%) та достовірно нижчий рівень ЛПВЩ (на 15,4%). Встановлені кореляційні зв'язки між віком та рівнем коефіцієнту атерогенності, ЛПНЩ – $r=0,35$; $p<0,01$; $r=0,37$; $p<0,01$ відповідно. Тривалість захворювання на ХП позитивно корелювала із рівнем ТГ, ЛПНЩ – $r=0,43$; $p<0,01$; $r=0,34$; $p<0,01$ відповідно. При аналізі показників ліпідного спектру у хворих на поєднаний перебіг ХП з АГ в залежності від ІМТ встановлено, що пацієнти з ожирінням

мали достовірно вищий рівень ЗХС, ЛПНЩ, ТГ, коефіцієнту атерогенності порівняно із групою надмірної маси тіла – на 16,4%, 14,4%, 31,5% та 25,3% відповідно ($p < 0,01$). Медіана показника кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE2 у хворих на ХП в поєднанні з АГ складала 3,8 [2,4; 5,2] %, в групі порівняння – 3,1 [2,0; 4,9] %, $p > 0.05$. Водночас кількість хворих з дуже високим рівнем серцево-судинного ризику була достовірно вищою у пацієнтів першої групи ($p < 0,05$). Пацієнти з ХП в поєднанні з АГ та ожирінням II ступеню мали достовірно вищий рівень кардіоваскулярного ризику на 30,6 % в порівнянні з групою надмірної маси тіла ($p < 0,05$). Пацієнти з ХП в поєднанні з АГ та встановленою ЗНПЗ мали достовірно вищий рівень кардіоваскулярного ризику на 28,9 % в порівнянні з групою відсутньої ЗНПЗ ($p < 0,05$). Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між більшістю показників маркерів мальнутриції та ПФЕ-1 у пацієнтів із ХП в поєднанні з АГ. При визначенні пружноеластичних властивостей артерій у хворих на поєднаний перебіг ХП та АГ встановлено достовірно нижчий рівень індексу аугментації (Aix) плечової артерії (на 43%), водночас індекс аугментації аорти був достовірно вищим на 37,6% в порівнянні з групою ізольованого ХП. Встановлено, що хворі 1-ої групи мали достовірно вищий показник швидкості поширення пульсової хвилі у каротидно-феморальному сегменті порівняно з 2-ою групою – на 47,2 % та 3-ою групою – на 33,1 %. Слід зазначити, що пацієнти з поєднаним перебігом ХП та АГ з встановленим ожирінням характеризувались достовірно вищими показниками жорсткості порівняно із групою надмірної маси тіла. Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між індексом аугментації плечової артерії та віком, рівнем ЗХС, коефіцієнтом атерогенності, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ, рівнем кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE у хворих на поєднаний перебіг ХП з АГ. Водночас індекс аугментації аорти у цих хворих корелював лише із віком та ЗХС, ТГ. Рівень швидкості поширення пульсової хвилі у каротидно-феморальному сегменті найбільш асоціювався із показником ЛПНЩ. Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між більшістю показників маркерів мальнутриції та

пружно-еластичних властивостей артерій у пацієнтів із ХП в поєднанні з АГ. За допомогою ROC-аналізу визначили прогностичну цінність ПФЕ-1, маркерів мальнутриції щодо збільшення показника жорсткості артерій PWVcf при поєднаному перебігу ХП з АГ. За даними AUC модель для цинку сироватки крові має хорошу прогностичну здатність з чутливістю 66,4 %, та специфічністю 74,8 %. Оптимальною точкою відсікання для показника цинку сироватки крові за результатами ROC-аналізу з визначенням точки Йодена є показник ≤ 41 (J – 0,402, Se – 62,8 % (95% ДІ 52,4 – 76,8), Sp – 82,3 % (95% ДІ 66,8 – 89,2)). За результатами проведення УЗД, у всіх пацієнтів з ХП відзначалися сонографічні зміни ПЗ: зміна ехогенності, структури та контуру, розмірів, наявність псевдокіст. Підвищення ехогенності тканини ПЗ відзначалося частіше у хворих I групи на 30 % в порівнянні з II групою ($p < 0,05$). Нормальна ехогенність достовірно частіше спостерігалася у хворих групи ізольованого ХП порівняно з групою поєднаного перебігу з АГ на 39,2 % ($p < 0,05$). Дифузно-змінена ехоструктура ПЗ встановлена у всіх пацієнтів I групи, що достовірно частіше в порівнянні з II групою ($p < 0,05$). Наявність псевдокіст у тканині ПЗ зустрічалась лише у хворих на ХП в поєднанні з АГ, також може вказувати на більш важкий перебіг ХП у таких пацієнтів. За допомогою ROC-аналізу визначили прогностичну цінність ПФЕ-1, маркерів мальнутриції, пружно-еластичних властивостей артерій щодо розвитку псевдокіст ПЗ при поєднаному перебігу ХП з АГ. За даними AUC модель для показника жорсткості артерій PWVcf має хорошу прогностичну здатність з чутливістю 68,7 %, та специфічністю 82,5 %. Отримані данні демонструють вплив жорсткості артерій на розвиток дифузно-зміненої ехоструктури та псевдокіст ПЗ у хворих з поєднаним перебігом ХП з АГ. Оптимальною точкою відсікання для показника каротидно-феморальної швидкості пульсової хвилі PWVcf за результатами ROC-аналізу з визначенням точки Йодена є показник ≥ 14 м/с (J – 0,142, Se – 65,7 % (95% ДІ 55,7 – 73,9), Sp – 85,7 % (95% ДІ 68,9 – 86,5)).

З метою більш детального вивчення взаємозв'язку маркерів мальнутриції сироватки крові, концентрацій ПФЕ-1, показників жорсткості артерій, структурного стану ПЗ, індексу маси тіла та особливостей клінічної характеристики обстежених хворих з ХП в поєднанні з АГ було проведено кластеризацію за значеннями рівня ІМТ, отримано 3 кластери, що не перетинаються, з похибкою навчання $p = 0,15$. Хворих з поєднаним перебігом ХП з АГ було розподілено на кластери А ($n = 26$, або % хворих), В ($n = 21$ або % хворих) та С ($n = 23$ або % хворих). Виокремлені кластери достовірно не відрізнялись між собою за такими показниками, як вік хворих, тривалість захворювання АГ. Хворі кластерів А та С достовірно відрізнялись за гендерним співвідношенням та тривалістю захворювання на ХП ($p < 0,01$). Серед хворих кластерів В та С переважали чоловіки. Пацієнти всіх кластерних груп достовірно відрізнялись за рівнем ІМТ та показниками антропометрії. Відтак, до кластеру А були розподілені переважно хворі з надлишковою масою тіла та 57,7% пацієнтів з абдомінальним типом розподілу жирової тканини. Серед кластеру В переважали чоловіки з ожирінням I ступеню за абдомінальною формою (у 80,9% хворих). Кластер С був представлений переважно чоловіками з II ступенем ожиріння за абдомінальною формою – у 87% хворих, що достовірно частіше в порівнянні з кластером А ($p < 0,01$).

Пацієнти з поєднаним перебігом ХП з АГ кластерів В та С мали достовірно нижчі рівні ПФЕ-1 в порівнянні з кластером А на 15,4 % та 19,9 % відповідно ($p < 0,001$). При проведенні внутрішньокластерного аналізу за рівнем маркерів мальнутриції встановлено, що рівень сироваткових цинку, магнію, вітаміну 25(ОН)Д був достовірно нижчим у хворих В, С кластерів ($p < 0,01$), де переважна більшість пацієнтів мали встановлену ЗНПЗ. Хворі кластеру С також мали достовірно нижчі рівні загального білка крові, сироваткового альбуміну в порівнянні з кластером А на 10 %, 11,2 % відповідно ($p < 0,01$). Відмінності у сироватковому залізі між кластерами не були статистично значущими.

Додатково було проведено міжкластерний аналіз структури дефіциту ПФЕ-1 у хворих на ХП в поєднанні з АГ. Встановлено, що хворі з нормальним рівнем ПФЕ-1 були виявлені лише в кластері А, водночас пацієнти кластеру С мали достовірно вищу частоту виявлення тяжкого дефіциту ПФЕ-1 порівняно з іншими кластерами ($p < 0,01$).

За результатами міжкластерного аналізу щодо показників ЯЖ за шкалою SF-36 встановлено, що пацієнти кластерів В, С мали достовірно нижчі показники, що характеризують рольове фізичне функціонування, загальне здоров'я, соціальне функціонування, психологічне здоров'я ($p < 0,01$). Хворі, що відносились до кластеру С, мали достовірно нижчі показники фізичного функціонування, рольового функціонування, зумовленого емоційним здоров'ям в порівнянні з пацієнтами кластеру А на 11,6 % та 14,7 % відповідно ($p < 0,01$). Водночас інтенсивність болю серед пацієнтів кластеру С була на 14,8 % вище в порівнянні з кластером А ($p < 0,01$).

Хворі кластерів В, С характеризувались достовірно вищими рівнями кардіоваскулярного ризику, ЗХС, ЛПНЩ, коефіцієнту атерогенності порівняно з кластером А ($p < 0,01$). Пацієнти кластеру С також мали достовірно вищий рівень ТГ на 10,5 % порівняно з кластером А ($p < 0,01$). За результатами міжкластерного аналізу параметрів пружно-еластичних властивостей артерій, статистично достовірні відмінності між зазначеними кластерами встановлено у всіх показниках. Найбільш виражені показники жорсткості артерій відзначались у хворих кластеру С. Хворі кластерів В, С характеризувались достовірно частішим виявленням підвищеної ехогенності та псевдокіст порівняно з кластером А ($p < 0,01$).

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчально-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету та кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини Дніпровського державного медичного університету.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувальну роботу медичного центру «JMC» та ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України»

Ключові слова: хронічний панкреатит, артеріальна гіпертензія, коморбідність, пружно-еластичні властивості артерій, дисліпідемія, якість життя, мальнуриція, зовнішня недостатність підшлункової залози, індекс маси тіла.

ANNOTATION

Kryvoshey V.V. Quality of life and features of the clinical course of chronic pancreatitis in combination with arterial hypertension. – is a Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a Doctor of Philosophy of 22 «Health Care» in the specialty 222 «Medicine». – The study was completed: Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023. The work is done in Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

Over the past 30 years, a two-fold increase in the number of patients with CP has been noted in the world, and the primary disability of such patients reaches 15%. The prevalence of CP in Europe is 25-26.4 cases per 100,000 adult population, while the incidence rate in Ukraine is also high and is 226 cases per 100,000 population, the prevalence is 2,471 per 100,000 population. According to modern data, CP is associated with an increased risk of CVD, which is the second most common cause of death in these patients. Hypertension is among the most common cardiovascular risk factors in patients with CP, which makes it important to study the specifics of the course of this combined pathology and search for ways to improve the management of patients in these conditions.

The purpose of the study is to improve the diagnosis of chronic pancreatitis in patients with arterial hypertension based on the study of clinical symptoms, quality of life, manifestations of malnutrition, external insufficiency of the pancreas, cardiovascular risk factors, elastic-elastic properties of blood vessels and the structural state of the pancreas depending on body weight.

The study design was an open, clinical, controlled complex clinical and instrumental study of 110 patients with CP in combination with hypertension in comparison with patients with CP without hypertension (n=40) and hypertension without hypertension (n=30), as well as with controls a group of healthy individuals (n=30). Research methods included a general clinical examination (collection of complaints, history, clinical examination, anthropometric indicators); determination of pain intensity according to the VASH scale; validated non-specific quality of life questionnaire SF-36; validated specific questionnaire Gastro intestinal Symptom Rating Scale (GSRS); laboratory (total blood count, total urinalysis, blood lipids, blood glucose, blood creatinine, estimated glomerular filtration rate according to the CKD-EPI formula, coprogram, pancreatic fecal elastase-1, total protein, blood serum albumin, serum iron, vitamin 25(OH) D, zinc and magnesium of blood serum); instrumental research methods: electrocardiography; transthoracic Doppler echocardiography; Ultrasound of the pancreas, determination of elastic properties of arteries.

The criteria for inclusion in the study were the presence of an established diagnosis of a secondary form of CP, hypertension or their combination; age 40-65 years; stable therapy of CP (at least 3 months); unchanged antihypertensive therapy for 3 months; voluntary informed consent to participate in the study. Exclusion criteria were the presence of an established diagnosis of coronary artery disease; acute pancreatitis during the last 6 months; III stage and III degree hypertension; previous therapy with hypolipidemic drugs; heart failure IIB-III stage (stage D), IV FC according to NYHA; the presence of established diabetes; the presence of established hypothyroidism; presence of an established oncological diagnosis; chronic kidney disease; anemia; BMI > 39.9 kg/m².

It was established that with the combined course of CP and hypertension, the pain syndrome in the area of the projection of the pancreas before eating was significantly more common in 41 (68.3%) patients compared to 3 (7.5%) patients with isolated CP (p<0 ,01). It should be noted that the occurrence of pain among the majority of patients in the first group was noted against the background of increased

blood pressure - in 42 (61.7%) patients. Pain after eating with a limitation of the frequency and number of its intakes was more often observed among patients of the second group - in 39 (97.5%), compared to 23 (38.3%) patients of the first group ($p < 0.01$). The vast majority of patients in the first group identified constant aching pain in the abdominal cavity - 52 (86.7%) patients, while in the second group, the majority noted the periodic nature of the pain - 24 (60.0%) patients ($p < 0.01$). In patients with a combined course of CP and hypertension, the median PFE-1 level was 156 [114.25; 211.51] mg E 1/g, in patients with isolated CP – 177 [150.22; 236.89] mg E 1/g ($p < 0.05$). In the vast majority of patients of both the first and second groups, a decrease in the level of PFE-1 was established - 95.7% and 85%, respectively. Among them, patients with a moderate and mild degree of PFE-1 decrease predominated, while among the 1st group there were significantly more cases of severe PFE-1 deficiency and a significantly lower frequency of detection of patients with a normal PFE-1 level ($p < 0.05$). Analyzing the relationship between PFE-1 and BMI, it was established that in patients with a combined course of CP and hypertension with obesity of the II degree, the level of PFE-1 was significantly lower in comparison with the group of increased body weight by 19.3% ($p < 0.05$). When conducting a correlation analysis, a reliable relationship was established between the level of PFE-1 and the duration of the disease on CP ($r = - 0.46$, $p < 0.01$), age ($r = - 0.40$, $p < 0.01$), BMI ($r = - 0.60$, $p < 0.01$), the degree of amyloporrhoea ($r = - 0.78$, $p < 0.01$) and creatorrhoea ($r = - 0.84$, $p < 0.01$). It should be noted that there was no correlation between the level of PFE-1 and the intensity of abdominal pain syndrome. The median zinc level among patients with CP and hypertension was 76.7% and 78.6% lower than in the group of isolated hypertension and controls, respectively ($p < 0.01$). Analyzing the relationship between blood serum zinc and BMI, it was established that in patients with a combined course of CP and hypertension and obesity of the II degree, the level of zinc was significantly lower in comparison with the group of increased body weight by 31.3% ($p < 0.05$). Deficiency of serum zinc was established among all patients of the 1st group and in most of the second group, while in the third and control group, patients with normal

zinc levels predominated. A reliable correlation was established between the level of serum zinc in patients with a combined course of CP with hypertension and the duration of the CP disease ($r = - 0.46$, $p < 0.01$), the duration of the CP disease ($r = - 0.44$, $p < 0.01$), BMI ($r = - 0.64$, $p < 0.01$), PFE-1 level ($r = 0.79$, $p < 0.01$), degree of amyloorrhea ($r = - 0.78$, $p < 0.01$) and creativity ($r = - 0.84$, $p < 0.01$). Deficiency of serum magnesium was found among the majority of patients in the 1st and 2nd groups, while in the third and control groups, patients with normal magnesium levels prevailed. A reliable correlation was established between the level of serum magnesium in patients with a combined course of CP with hypertension and the duration of the CP disease ($r = - 0.43$, $p < 0.01$), the duration of the CP disease ($r = - 0.64$, $p < 0.01$), the level of PFE-1 ($r = 0.69$, $p < 0.01$), the degree of amyloorrhoea ($r = - 0.58$, $p < 0.01$) and creatorrhoea ($r = - 0.64$, $p < 0.01$). The median level of total protein among the examined patients was not significantly different, while the level of serum albumin was significantly lower among the patients of the 1st group.

It should be noted that in patients with a combined course of CP and hypertension and a BMI of 35-39.9 kg/m², the albumin level was significantly lower in comparison with the BMI group of 25-29.9 kg/m² by 11.4% ($p < 0, 05$). Hypoproteinemia and hypoalbuminemia were found significantly more often among the examined patients with a combined course of CP and hypertension compared to the group with isolated hypertension, controls ($p < 0.05$). It should be noted that the frequency of detection of hypoalbuminemia in the first group was also significantly higher compared to the second group ($p < 0.05$). Reliable correlations were established between the level of serum albumin and the duration of hypertension - $r = - 0.45$ ($p < 0.05$), BMI $r = - 0.49$ ($p < 0.05$), age - $r = - 0.52$ ($p < 0.05$), PFE-1 level ($r = - 0.62$, $p < 0.01$) among patients with a combined course of CP with hypertension. The median serum iron was significantly lower by 30.6%, 42.7%, 47.4% ($p < 0.05$) among patients with a combined course of CP and hypertension compared to the groups of isolated CP, hypertension, and controls, respectively. Among the patients of the 1st group, a significant increase in the frequency of detection of sideropenia was established in comparison with all groups ($p < 0.05$). A reliable correlation was

established between the level of serum iron in patients with a combined course of CP with hypertension and the duration of the disease on CP ($r = 0.45$, $p < 0.01$), the duration of the disease on hypertension ($r = 0.54$, $p < 0.01$), the level of PFE-1 ($r = 0.62$, $p < 0.01$), the degree of creatorrhea ($r = 0.59$, $p < 0.01$). The median level of vitamin 25(OH)D in blood serum in patients with CP combined with hypertension was 31.8%, 45.8%, 54.5% lower compared to the 2nd, 3rd groups and controls, respectively ($p < 0.01$). The median level of vitamin 25(OH)D in blood serum in patients with isolated CP was 20.5%, 33.2% lower compared to the group of isolated AH and controls, respectively ($p < 0.01$). Vitamin D deficiency was detected in the vast majority of examined patients with CP: 61 (87.1%) patients of the 1st group and 32 (80%) patients of the 2nd group, which is significantly more often than in the 3rd group and the control group ($p < 0.01$). Reliable correlations were established between the level of vitamin 25 (OH)D and the duration of CP disease - $r = -0.41$ ($p < 0.05$), age - $r = -0.56$ ($p < 0.05$), level of PFE-1 ($r = 0.68$, $p < 0.01$) and creatorrhea ($r = 0.58$, $p < 0.01$) among patients with a combined course of CP with hypertension. It should be noted that the level of vitamin 25(OH)D was significantly lower in patients with a combined course of CP and hypertension and II degree obesity compared to the group with increased body weight by 33.5% ($p < 0.05$). When analyzing quality of life indicators according to the SF-36 questionnaire in patients with a combined course of CP and hypertension, significantly lower indicators were found that characterize vitality, social functioning, psychological health, role functioning caused by emotional health - by 46.2%, 38.2%, 37.4% and 47.7% ($p < 0.05$), respectively, in comparison with the isolated CP group and by 49.7%, 33.2%, 24.6% and 37.7% ($p < 0.05$) respectively compared to the group of isolated hypertension. The obtained results indicate a more significant limitation of daily physical activity, psychological health, and social functioning in patients with combined pathology. The index of pain intensity in patients of the first group was significantly higher by 14.4% compared to the second group, by 19.9% higher compared to the third group and by 43.3% higher compared to the control ($p < 0.05$). Patients in all groups had significantly worse quality of life assessment domains than

patients in the control group. The obtained results may indicate an additional negative effect of hypertension on the quality of life of patients with CP due to poor health and general subjective assessment of health status. Reliable correlations were established between the level of the psychological health indicator and BMI, serum albumin, iron - $r=0.42$ ($p<0.05$), $r=0.39$ ($p<0.05$), $r=0.50$ ($p<0.05$), respectively. Also, among patients with a combined course of CP with hypertension, there was a significant positive correlation between the index of social functioning and BMI, total protein level, serum albumin, vitamin 25(OH)D - $r=0.49$ ($p<0.05$), $r=0.41$ ($p<0.05$), $r=0.45$ ($p<0.05$), $r=0.47$ ($p<0.05$), respectively. When surveying patients with a combined course of CP with hypertension on the GSRS scale, significantly higher scores were found, characterizing reflux - by 38.9%, diarrhea - by 30.8%, and dyspeptic syndrome - by 27.5%. The total score of the GSRS questionnaire in patients of the 1st group was also significantly higher (by 33.33%) compared to the 2nd group ($p<0.05$). At the same time, the total questionnaire score was positively correlated with BMI, the level of serum albumin, iron, vitamin 25(OH)D - $r=0.55$ ($p<0.05$), $r=0.43$ ($p<0.05$), $r=0.48$ ($p<0.05$), $r=0.45$ ($p<0.05$), respectively. With the help of ROC analysis, the prognostic value of PFE-1, a marker of malnutrition, was determined in terms of reducing the quality of life in the combined course of CP with hypertension. According to AUC data, the model for PFE-1 has a good predictive ability with a sensitivity of 64.9% and a specificity of 80.2%. The optimal cut-off point for the PFE-1 indicator according to the results of the ROC analysis with the determination of the Yoden point is the indicator ≤ 112 (J - 0.425, Se - 63.8% (95% CI 48.5 - 77.3), Sp - 78.7% (95% CI 66.3 - 88.1)). When determining the lipid profile in patients with CP, increased levels of TG, LDL-C and C-C were noted in 95 (86.4%), 104 (94.5%) and 101 (91.8%) patients, respectively, and a reduced level of HDL-C was found in 38 (34.5%) patients. It was established that patients of the 1st group had significantly higher levels of TG (by 37.2%), LDL cholesterol (by 13%), CHD (by 25%), atherogenicity coefficient (by 19.6%) and significantly lower HDL levels (by 15.4%). Correlations were established between age and the level of the atherogenicity coefficient, LDL - $r=0.35$; $p<0.01$; $r=0.37$;

$p < 0.01$, respectively. The duration of the CP disease was positively correlated with the level of TG, LDL - $r = 0.43$; $p < 0.01$; $r = 0.34$; $p < 0.01$, respectively. When analyzing the parameters of the lipid spectrum in patients with the combined course of CP with hypertension, depending on BMI, it was established that obese patients had a significantly higher level of CHD, LDL, TG, and the atherogenic factor compared to the overweight group - by 16.4%, 14, 4%, 31.5% and 25.3%, respectively ($p < 0.01$). The median index of cardiovascular risk according to the SCORE2 scale in patients with CP in combination with hypertension was 3.8 [2.4; 5.2] %, in the comparison group – 3.1 [2.0; 4.9] %, $p > 0.05$. At the same time, the number of patients with a very high level of cardiovascular risk was significantly higher in patients of the first group ($p < 0.05$). Patients with CP in combination with hypertension and second-degree obesity had a significantly higher level of cardiovascular risk by 30.6% compared to the overweight group ($p < 0.05$). Patients with CP in combination with hypertension and an established ZLP had a significantly higher level of cardiovascular risk by 28.9% compared to the group with no ZLP ($p < 0.05$). Reliable correlations were established between most indicators of malnutrition markers and PFE-1 in patients with CP in combination with hypertension. When determining the elastoelastic properties of arteries in patients with a combined course of CP and hypertension, a significantly lower level of augmentation index (Aix) of the brachial artery was established (by 43%), while the augmentation index of the aorta was significantly higher by 37.6% compared to the group with isolated CP. It was established that the patients of the 1st group had a significantly higher rate of pulse wave propagation in the carotid-femoral segment compared to the 2nd group - by 47.2% and the 3rd group - by 33.1%.

It should be noted that patients with a combined course of CP and hypertension with established obesity were characterized by significantly higher stiffness indicators compared to the overweight group. Reliable correlations were established between the index of augmentation of the brachial artery and age, the level of CHD, the atherogenicity ratio, HDL, LDL, TG, the level of cardiovascular risk according to the SCORE scale in patients with a combined course of CP with

hypertension. At the same time, the index of augmentation of the aorta in these patients correlated only with age and CHD, TG. The level of the pulse wave propagation speed in the carotid-femoral segment was most associated with the LDL index. Reliable correlations were established between most indicators of markers of malnutrition and elastic-elastic properties of arteries in patients with CP in combination with hypertension. With the help of ROC analysis, the prognostic value of PFE-1, markers of malnutrition in relation to the increase in arterial stiffness PWVcf in the combined course of CP with hypertension was determined. According to AUC, the model for serum zinc has a good predictive ability with a sensitivity of 66.4% and a specificity of 74.8%. The optimal cut-off point for serum zinc according to the results of the ROC analysis with the determination of Yoden's point is ≤ 41 (J - 0.402, Se - 62.8% (95% CI 52.4 - 76.8), Sp - 82.3 % (95% CI 66.8 – 89.2)). According to the results of ultrasound, all patients with CP had sonographic changes in the PW: changes in echogenicity, structure and contour, size, and the presence of pseudocysts. An increase in the echogenicity of the PZ tissue was noted more often in patients of the I group by 30% compared to the II group ($p < 0.05$). Normal echogenicity was significantly more often observed in patients of the group of isolated CP compared to the group of combined course with hypertension by 39.2% ($p < 0.05$). Diffuse-changed echostructure of the PZ was established in all patients of the I group, which is significantly more frequent in comparison with the II group ($p < 0.05$). The presence of pseudocysts in the PZ tissue was found only in patients with CP in combination with hypertension, and may also indicate a more severe course of CP in such patients. With the help of ROC analysis, the prognostic value of PFE-1, markers of malnutrition, elastic-elastic properties of arteries with respect to the development of a diffusely changed echostructure of the LV in the combined course of CP with hypertension was determined. According to the AUC, the model for the PWVcf arterial stiffness indicator has a good predictive ability with a sensitivity of 68.7% and a specificity of 82.5%. The obtained data demonstrate the effect of arterial stiffness on the development of a diffusely altered echostructure of the LV in patients with a combined course of CP with hypertension. The optimal

cut-off point for the indicator of carotid-femoral pulse wave speed PWVcf according to the results of the ROC analysis with the determination of the Joden point is an indicator ≥ 14 m/s (J - 0.142, Se - 65.7% (95% CI 55.7 - 73.9), Sp – 85.7% (95% CI 68.9 – 86.5)).

For the purpose of a more detailed study of the relationship between markers of serum malnutrition, PFE-1 concentrations, indicators of arterial stiffness and the structural state of the PW, anthropometric parameters and features of the clinical characteristics of the examined patients with CP in combination with hypertension, clustering was carried out according to the values of the BMI level, 3 clusters were obtained , which do not intersect, with a training error of $p = 0.15$. Patients with a combined course of CP with hypertension were divided into clusters A (n = 26, or % of patients), B (n = 21, or % of patients) and C (n = 23, or % of patients). The isolated clusters did not reliably differ from each other in terms of such indicators as the age of the patients, the duration of the hypertension disease. Patients of clusters A and C differed significantly in terms of gender ratio and duration of CP disease ($p < 0.01$). Men predominated among patients in clusters B and C. Patients of all cluster groups differed significantly in terms of BMI and anthropometric indicators. Therefore, mostly overweight patients and 57.7% of patients with an abdominal type of fat tissue distribution were assigned to cluster A. Among cluster B, men with obesity of the first degree by abdominal shape predominated (in 80.9% of patients). Cluster C was represented mainly by men with the II degree of obesity according to the abdominal shape - in 87% of patients, which is significantly more frequent in comparison with cluster A ($p < 0.01$). Patients with a combined course of CP with hypertension of clusters B and C had significantly lower PFE-1 levels compared to cluster A by 15.4% and 19.9%, respectively ($p < 0.001$). When conducting an intracluster analysis based on the level of markers of malnutrition, it was established that the level of serum zinc, magnesium, and vitamin 25(OH)D was significantly lower in patients of B, C clusters ($p < 0.01$), where the vast majority of patients had an established ZNPZ. Cluster C patients also had significantly lower levels of total blood protein and serum albumin compared to cluster A by 10% and 11.2%,

respectively ($p < 0.01$). Differences in serum iron between clusters were not statistically significant. In addition, an intercluster analysis of the structure of PFE-1 deficiency in patients with CP in combination with hypertension was performed. It was established that patients with a normal level of PFE-1 were detected only in cluster A, while patients of cluster C had a significantly higher frequency of severe PFE-1 deficiency compared to other clusters ($p < 0.01$).

According to the results of intercluster analysis of quality of life indicators on the SF-36 scale, it was established that patients of clusters B and C had significantly lower indicators characterizing role-based physical functioning, general health, social functioning, and psychological health ($p < 0.01$). Patients belonging to cluster C had significantly lower indicators of physical functioning, role functioning caused by emotional health compared to patients of cluster A by 11.6% and 14.7%, respectively ($p < 0.01$). At the same time, pain intensity among cluster C patients was 14.8% higher compared to cluster A ($p < 0.01$). Patients of clusters B and C were characterized by significantly higher levels of cardiovascular risk, CHD, LDL, atherogenicity coefficient compared to cluster A ($p < 0.01$). Cluster C patients also had a significantly higher TG level by 10.5% compared to cluster A ($p < 0.01$). According to the results of the intercluster analysis of the parameters of elastic-elastic properties of arteries, statistically significant differences between the specified clusters were established in all indicators. The most pronounced indicators of arterial stiffness were observed in patients of cluster C. Patients of clusters B and C were characterized by significantly more frequent detection of increased echogenicity and pseudocysts compared to cluster A ($p < 0.01$).

The results of the dissertation were implemented in the educational and pedagogical process of the Department of Internal Medicine 2, Phthiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology of the Dnipro State Medical University and Department of Family Medicine and Internal Medicine Propedeutics of the Dnipro State Medical University.

The results of the dissertation work are implemented in the treatment work of the medical center "JMC" and the State University "Ukrainian State Research

Institute of Medical and Social Disability Problems of the Ministry of Health of Ukraine"

Key words: chronic pancreatitis, arterial hypertension, comorbidity, elastic-elastic properties of arteries, dyslipidemia, quality of life, malnutrition, external insufficiency of the pancreas, body mass index.