

Хронічний панкреатит із ішемічною хворобою серця – роль фібринолітичної системи та ендотеліальної дисфункції в перебігу коморбідності

Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христич, Я. М. Телекі

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

КЛЮЧОВІ СЛОВА

хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, фібринолітичний потенціал, ендотеліальна дисфункція, коморбідність

Особливістю перебігу хронічного панкреатиту (ХП) з ішемічною хворобою серця (ІХС) за синдрому хронічної серцевої недостатності (ХСН) є порушення реології крові. Завдяки протеолітичній агресії, гіпоксії, надмірній активації вільнорадикальних процесів, які спостерігаються у хворих на ХП, ІХС за ХСН, а також за їхнього коморбідного перебігу відбувається посилення дестабілізаційних процесів в системі гемостазу. Біологічні мембрани формених елементів крові та ендотеліоцитів зазнають відповідних змін, що зумовлює активацію внутрішньосудинного згортання крові, супроводжуючись гемореологічними порушеннями та розвитком «мікроциркуляторної гіпоксії» [7, 8]. При цьому зростає гемокоагуляційний потенціал крові. Крім того, особливістю можна вважати обмеження кровообігу в крупних судинах черевної порожнини, заочеревинного простору [5]. Зміни виникають переважно внаслідок атеросклеротичного ураження судин підшлункової залози (ПЗ), погіршення реології крові, застою в судинах за розвитку ХСН. Слід відзначити, що ураження судин поєднуються зі склеротичними, атрофічними або ліпідними процесами в ПЗ та зниженням її зовнішньосекреторної функції [2, 13], порушеннями вуглеводного обміну.

Гіперглікемія є проатерогенним фактором, що сприяє прогресуванню атеросклерозу внаслідок механізму впливу глюкози на структуру стінки судин завдяки пероксидній дії. При цьому потовщується базальна мембрана капілярів, збільшується об'єм позаклітинного матриксу як наслідок посиленої продукції фібронектину, колагену IV і VI типів та зменшення вмісту протеогліканів [1, 3]. Наслідком дії гіперглікемії є також посилення експресії гена індукцибельної NO-синтази (NOS) у мезангіальних клітинах, що сприяє підвищеній продукції оксиду азоту, а в подальшому — розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) не тільки внаслідок зниження ендотеліальної NOS, підвищення показників ендотеліну-1, але й активації пероксидазних ферментів і циклооксигенази із продукцією ейкозаноїдів і вільних радикалів [26]. Не можна виключити тісний зв'язок ЕД з чутливістю клітин до інсуліну, оскільки ендотелій судин при цьому перешкоджає нормальному переходу інсуліну в інтерстиційний простір навіть за адекватної відповіді на гіперглікемію [22]. Регуляторного значення також набувають розчинні молекули адгезії, особливо — sVCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecule 1 — молекула адгезії судинного ендотелію 1-го типу).

Надмірна секреція цитокінів призводить до активації системної запальної реакції, в т. ч. на локальному судинному рівні. Активація та/або пошкодження ендотелію

мають фундаментальне значення у розвитку широкого спектру патологічних процесів [6, 10]. Вочевидь, оцінка стану ендотелію може мати велике значення для розширення розуміння патогенезу багатьох захворювань людини [12, 17], тим більше, що однією із значущих ланок між запаленням і підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень є дисфункція ендотелію. Під дією прозапальних медіаторів ендотеліоцити із стану спокою переходять в активований, втрачають протиадгезивні властивості, сприяють утворенню протромбогенної поверхні судинної стінки, продукують молекули адгезії, інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, тобто зумовлюють прогресування локального запалення. Встановлено, що атеросклероз, ІХС, як правило, супроводжуються ознаками хронічної запальної реакції, яка вже на ранніх стадіях відкладання ліпідів у внутрішній оболонці артерій проявляється «прилипанням» лейкоцитів до поверхні ендотелію і проникненням їх у стінку судин, що відбувається за участі судинних і міжклітинних молекул адгезії [19, 20, 21], які впливають на розвиток ЕД. У процесі регенерації міокарда за гострого перебігу інфаркту міокарда, VCAM-1 сприяють адгезії мезангіальних стовбурових клітин у місце ушкодженого судинного ендотелію. Вони збільшують свою концентрацію і при ІХС, у т. ч. за ХСН, створюючи сприятливі умови для розвитку ЕД, а саме — гіпоксію, порушення метаболічної функції коронарного ендотелію, підвищення та дисбаланс вмісту різних біологічно активних речовин (цитокінів, лейкотриєнів та ін.). Крім того, при загостренні ХП, активації імунного запалення збільшується проникність судинної стінки за дії прозапальних медіаторів, що виділяються нейтрофілами та макрофагами, формуючи локальний набряковий процес. Активація ендотеліальних клітин (у свою чергу) призводить до трансендотеліальної міграції нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів у паренхіму ПЗ та виділення медіаторів (наприклад, нейтрофільної еластази) іншими клітинами, що може призвести до більшого пошкодження, ніж панкреатичні ферменти. При цьому активується протеоліз, знижується фібриноліз, активуються коагуляційні процеси, порушується мікроциркуляція завдяки мікротромбозу, посилюючи порушення гемостазіологічних процесів. Такі процеси можуть обтяжувати перебіг ХП в поєднанні з ІХС за ХСН, оскільки можуть стати причиною тромбозів у міокарді та ПЗ.

Мета дослідження — вивчення показників фібринолітичної активності крові, стану функціонування ендотелію (ендотеліозалежну вазодилатацію — ЕЗВД), а також вмісту метаболітів монооксиду нітрогену (NO) в хворих за поєднаною патологією.

Матеріали і методи

Обстежено 52 пацієнти, з них хворих на ХП — 21 (I група), на ІХС за ХСН — 12 (II група) і за коморбідності ХП з ІХС за ХСН — 19 хворих (III група) та 10 практично здорових осіб (ПЗО). Вік обстежених в середньому дорівнював $49,7 \pm 1,2$ роки, давність захворювань становила від 7 до 11 років, чоловіків було 58,8%, жінок — 41,2%.

Діагноз ХП встановлювали згідно з клінічним протоколом Наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит». Діагноз ІХС виставляли згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Кардіологія“».

Критерії включення для ХП: абдомінальний больовий синдром, періодичні диспепсичні розлади, підтвердження структурних змін ПЗ (за показниками УЗД), а також порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ, ознаки легкого, помірного загострення ХП, довготривале тютюнокуріння, зловживання алкоголем, наявність інформованої згоди хворого на участь у дослідженні.

Критерії включення у дослідження хворих із ІХС, стабільною стенокардією напружи I-II ФК, ХСН IIА–Б, ФК II–III (NYHA); ХСН II або III ФК, відсутність нападів стенокардії впродовж 3 місяців, регулярний прийом інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II, β -блокаторів, статинів і антитромбоцитарних препаратів впродовж 3 місяців, інформована згода пацієнта.

Критерії виключення були наступними: онкологічні захворювання, рак ПЗ; особи, що перенесли гострий панкреатит або загострення рецидивуючого ХП, оперативне втручання впродовж останніх 4 тижнів; стенокардія напружи, що вимагає прийому нітратів; перенесений гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 місяців; інші тяжкі супутні захворювання серцево-судинної системи в стані декомпенсації; хронічне захворювання нирок, інсулінозалежний цукровий діабет, дисфункція щитоподібної залози.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за вмістом у плазмі крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) за методикою L. S. Green et al. (1982). Проводили інструментально-функціональні методи дослідження (оглядові рентгенограми, електрокардіограми, дослідження ехоструктури серцевого м'язу, сонної артерії, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, доплерографію плечової артерії (з метою встановлення ЕЗВД). Фібринолітичний потенціал оцінювали за сумарною фібринолітичною активністю (СФА), ферментативною фібринолітичною активністю (ФФА) та неферментативною фібринолітичною активністю (НФА) плазми крові за допомогою наборів реактивів фірми «Simko Ltd» (Україна).

Математичну обробку результатів проводили з використанням варіаційно-статистичного аналізу на IBM PC Pentium II за допомогою програм Statistica®5.1 (Statsoft,

Inc.). Обраховували середню арифметичну (M), середньоквадратичне відхилення (σ), похибку середньоарифметичної (m), коефіцієнти прямої (r) та непрямої (η) кореляції. Вірогідність різниці визначали t-критерієм Стьюдента та F-критерієм Фішера для параметричних даних.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз скарг засвідчив, що у більшості біль у животі локалізувався в лівому підребер'ї — у 7 (17,5%) хворих — та епігастрії — у 14 (35,0%) хворих, рідше в обох підребер'ях — у 6 (15%) хворих, у решти — в пілородуоденальній ділянці. Інтенсивність больового синдрому у більшості пацієнтів була помірною (періодичний біль помірної сили виявлявся у 12 (57,1%) хворих I групи і у 6 (31,5%) хворих III групи, супроводжувався метеоризмом, що виснажувало психофізіологічний стан хворих. Більше третини хворих вказували на наявність «еквівалентів» болю у вигляді абдомінального дискомфорту, тяжкості, здуття та розпирання в епігастральній ділянці. Скарги на іррадіацію болю в ліву руку, шию характерні для коморбідного перебігу і часто пов'язувалися пацієнтами з надмірним (за об'ємом) прийманням їжі, а не задихом й іншими кардіологічними симптомами. До особливостей коморбідного перебігу ХП із ІХС ми віднесли наявність коронарного атеросклерозу у 87,5%, за атеросклеротичними змінами сонних артерій від локальних до дифузних із значними і незначними гемодинамічними порушеннями. У хворих III групи в більшості випадків спостерігали комбіноване ураження кількох судин: аорта+черевний стовбур — 25,0%, аорта+верхня брижова артерія — 7,5%, черевний стовбур+верхня брижова артерія — 12,5%, аорта+черевний стовбур+верхня брижова артерія — 17,5% (УЗД судин черевної порожнини).

Завдяки тому, що гемостазіологічні процеси страждають при хронічному малоінтенсивному запаленні (що є однією з загальних ланок для прогресування ХП, ІХС та ХСН), з метою порівняння і встановлення особливостей їх реакції при коморбідності даних захворювань досліджували стан фібринолітичного потенціалу в усіх обстежених.

У досліджуваних групах виявлено зниження показника СФА на 14,6% у I групі та на 27% у II групі в основному внаслідок зниження ензиматичної фібринолітичної активності на 34,4 та 54% відповідно (табл. 1). Виявлені зміни супроводжувались зростанням неензиматичної фібринолітичної активності у хворих на ХП на 8,8%, у осіб із ІХС за ХСН — на 10,3%, а за коморбідності ураження ПЗ із ІХС за ХСН — на 19,1% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО.

Отже, в хворих на ХП із ІХС за ХСН СФА може знижуватися за рахунок пригнічення ФФА, а порушення структури сумарного фібринолізу пов'язуватися з підвищенням НФА (внаслідок гіпоксії та ацидозу).

Помірне зниження СФА, значне зниження ФФА може сприяти утворенню мікроскопічних тромбоцитарних і фібринових згустків в системі гемомікроциркуляції тканин, призводячи до розвитку внутрішньосудинного мікрозгортання крові, що в міру прогресування патологічного процесу в ПЗ порушує місцевий кровообіг, з подальшим

Таблиця 1
Показники фібринолітичної активності плазми крові у хворих на ХП та за коморбідного перебігу з ІХС за ХСН ($M \pm m$)

Показники	ПЗО n=10	ХП n=21	ІХС+ХСН n=12	ХП+ІХС+ХСН n=19
СФА, мкг азотфібрину/мл за 1 год	$1,88 \pm 0,05$	$1,64 \pm 0,03^*$	$1,44 \pm 0,27^*$	$1,35 \pm 0,12^{**}$
НФА, мкг азотфібрину/мл за 1 год	$0,68 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,01^*$	$0,75 \pm 0,19$	$0,81 \pm 0,12^{**}$
ФФА, мкг азотфібрину/мл за 1 год	$1,21 \pm 0,03$	$0,90 \pm 0,02^*$	$0,71 \pm 0,12^*$	$0,62 \pm 0,011^{**}$

Примітка: * — різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХП ($p < 0,05$).

наростанням гіпоксії тканини ПЗ, проникності клітинних мембран, деструкцією ацинарних клітин та вивільненням панкреатичних ферментів в системний кровообіг, замикаючи «вадне» коло, з наступною фібротизацією паренхіми ПЗ і розвитком зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності. Крім того, зниження СФА, за даними деяких авторів [14], сприяє деградації клітинного матриксу, порушенню росту та ділення клітин, регенерації тканин, розвитку склерозу і фіброзу ПЗ, міокарду, що обтяжує перебіг обох захворювань.

Можливо, що зниження ФФА у хворих на ХП із ІХС за ХСН пов'язане з активацією фосфоліпази A_2 , рівень якої зростає як при загостренні, так і в період нестійкої ремісії ХП, сприяє підвищенню концентрації тромбоксану A_2 і лейкотриєну B_4 . Вони є індукторами активації тромбоцитів, вазоконстрикторами, які посилюють ішемію тканин та пригнічують ФФА завдяки зменшенню кількості плазміногену, зумовлюючи скорочення ендотеліальних клітин, оголення їх базальної мембрани, на якій адгезуються тромбоцити, підвищуючи судинну проникність [4], що сприяє прогресуванню ЕД. Отже, цей механізм необхідно враховувати, призначаючи медичні реабілітаційні заходи.

Визначення тесту ЕЗВД є найбільш раннім, неспецифічним тестом, який засвідчує формування патологічних процесів на рівні клітин, як найбільш ранню компенсацію гіпоксії і порушення процесів метаболізму на рівні паракринного співіснування як ендотеліальних клітин, так і клітин пухкої сполучної тканини.

Під нормальною ЕЗВД розуміли приріст ділянки плечової артерії більше 10%.

Виявили, що в обстежених пацієнтів є вірогідно ширшим діаметр плечової артерії у порівнянні з контролем ($p < 0,05$) (табл. 2). У хворих на ІХС та хворих на ХП із

супутньою ІХС за ХСН спостерігалось сповільнення початкової швидкості кровотоку, що може бути пов'язаним із розвитком синдрому гіперв'язкості у цієї категорії пацієнтів.

Так, ЕЗВД у I групі була нижчою в 1,47 рази, у II групі — в 1,71 рази, а у III — у 2,57 рази, порівнюючи з групою ПЗО ($p < 0,05$) з наявною міжгруповою різницею ($p < 0,05$).

Коефіцієнт K , а саме чутливість артерії до напруги зсуву у наших хворих, знижувався на 24,3; 30,8 та 112,5% порівнюючи із ПЗО, з вірогідною різницею у III групі, що засвідчує зниження чутливості плечової артерії до напруги зсуву та погіршення регуляції тонусу артерії у хворих із поєднанням захворювань. У 15% осіб III групи отримано показник K , який дорівнював 0, що засвідчує повну втрату регуляції діаметра плечової артерії.

Порушення реакції зсуву при зниженні швидкості потоку крові в артеріях є чинними факторами, які ініціюють синтез ендотелієм прозапальних цитокінів [11].

У деяких пацієнтів збільшення швидкості потоку крові в плечовій артерії після її тимчасової оклюзії призводило до парадоксальної вазоконстрикторної реакції замість очікуваної нормальної вазодилатації, що можна пояснити значними порушеннями вазорегулюючої функції ендотелію.

Не слід відкидати факт, що судинний оксидативний стрес є ключовим механізмом у зниженні ЕЗВД [6].

Неадекватне розширення судин при пробі з реактивною гіперемією, порушення ЕЗВД слід розцінювати як порушення метаболізму ендотеліальнорелаксуючого фактора [15], що й було підтверджено нашим дослідженням вмісту метаболітів NO у хворих за поєданої патології (табл. 3).

Встановлено, що вміст метаболітів NO у хворих I групи знижувався в 1,2 рази, II групи — в 1,4 рази ($p < 0,05$), а в хворих III групи відбулося зниження аналогічного показника в 1,8 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО (табл. 3).

Таблиця 2

Показники функціонування ендотелію у хворих на ХП з ІХС за ХСН ($M \pm m$)

Показники	Групи спостереження			
	ПЗО n=7	ХП n=11	ІХС+ХСН n=9	ХП+ІХС за ХСН n=10
D0, см	0,35±0,004	0,39±0,008*	0,37±0,01 *	0,46±0,008*
V0, см/с	88,82±2,89	71,01±3,13*	73,65±5,81 *	70,49±2,88*
t0, дін/см ²	50,03±1,56	36,57±1,88	39,81±2,43	30,48±1,25*
D1, см	0,41±0,002	0,44±0,008*	0,44±0,008*	0,49±0,007*
V1, см/с	134,46±5,06	104,16±5,02	104,98±6,79	98,94±3,18
t1, дін/см ²	65,50±2,42	47,98±2,77	50,73±2,58	40,17±1,28*
Δd, см	0,055±0,003	0,046±0,004	0,044±0,006	0,034±0,005
Δt, дін/см ²	15,47±0,98	11,41±1,29	10,92±1,67	9,68±0,45*
Приріст d, %	16,68±0,81	11,33±0,73*	9,76±0,87*	6,49±1,25*/**
Приріст V, %	51,28±2,51	46,8±4,45	29,2±1,17*	33,79±1,9*/**
K, ум. од.	0,51±0,029	0,41±0,048	0,39±0,018	0,24±0,037*

Примітка: t0 – вихідний рівень напруги зсуву; t1 – напруга зсуву у відповідь на реактивну гіперемію; Δd – зміна діаметра плечової артерії у відповідь на реактивну гіперемію; K – чутливість плечової артерії до напруги зсуву; * – відмінність ідентичного показника ($p < 0,001$) по відношенню до групи контролю.

Таблиця 3

Вміст метаболітів монооксиду нітрогену (NO_2/NO_3) (мкмоль/л) у крові обстежених хворих ($M \pm m$)

Показники	ПЗО n=7	ХП n=11	ІХС+ХСН n=9	ХП+ІХС+ХСН n=10
NO_2/NO_3 , мкмоль/л	21,36±1,16	18,27±1,18	15,14±0,74*	11,68±0,62*/**/**

Примітка: * – відмінність ідентичного показника ($p < 0,001$) у співвідношенні з показником у групі ПЗО; ** – різниця вірогідна в порівнянні з показником у хворих на ХП ($p < 0,05$); *** – різниця вірогідна в порівнянні з показником у хворих на ІХС за ХСН.

Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що в хворих на ХП зменшуються показники продуктів метаболітів NO, але в меншій мірі ніж за поєднаного перебігу з ІХС за ХСН, засвідчуючи виснаження цього механізму регуляції ендотеліальної функції. Нами в III групі хворих вивчена кореляційна залежність між показниками NO та СФА. Вона засвідчила прямий зв'язок (коефіцієнт кореляції — 0,54) між зниженням показників оксиду азоту і порушеннями фібринолізу, що активізує хронічний ДВЗ-синдром. Отже, отримані результати дають підстави підтвердити, що за наявності порушень фібринолітичного потенціалу відбувається активація протеолізу, сприяючи мікротромбозам, а разом із зниженням ендотеліальної функції судин та переважуванням вазоконстрикторних механізмів ця ситуація призводить до розвитку кардіоваскулярних подій за коморбідності даних захворювань.

Отже, згідно з отриманими даними можна вважати, що хворі на ХП з ІХС за ХСН мають інтенсивніші прояви ЕД внаслідок збільшення продуктів перекисного окиснення ліпідів [9, 16], збільшення синтезу ET-1 [18], зниження синтезу NO, порушення ЕЗВД, що може спричиняти розвиток фіброзних змін у ПЗ [24, 25] та міокарді з подальшим ремоделюванням [23]. Помірне зниження СФА, значне зниження ФФА, підвищення НФА є ризиком розвитку хронічного ДВЗ-синдрому, оскільки сприяє утворенню мікроскопічних

тромбоцитарних і фібринових згустків в системі гемомікроциркуляції, що може надати права для висновку про обтяжуючий перебіг цих захворювань і потребує ретельного спостереження та призначення адекватного медикаментозного лікування. Тим більше, що по мірі прогресування ХП на тлі атеросклерозу такий процес порушує місцевий кровоплин з подальшим наростанням склерозування та фібротизацією і розвитком зовнішньо- й внутрішньосекреторної недостатності ПЗ.

Висновки

1. Отже, в хворих на ХП з ІХС за ХСН спостерігається порушення структури сумарного фібринолізу за рахунок пригнічення ферментативної та зростання неферментативної складової.

2. Виражені порушення функціонального стану ендотелію у вигляді відсутності приросту діаметра плечової артерії й парадоксальної вазоконстрикції у відповідь на реактивну гіперемію найбільш часто зустрічаються в осіб з поєднанням захворювань, що можна вважати поганою прогностичною ознакою перебігу захворювань.

Перспективою подальшого дослідження є пошук медикаментозної корекції виявлених проявів ЕД з метою підвищення ефективності комплексного лікування хворих на сукупну панкреатокардіальну патологію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е. Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на лечение липидоснижающей терапии. Ч. I. / Е. Н. Амосова // Серце і судини. — 2011. — № 1. — С. 6–19.
2. Бабінець А. С. Хронічний панкреатит і ліпідний дистрес-синдром: спільні механізми, взаємозв'язок та невирішені проблеми / А. С. Бабінець, А. М. Мігенько // Здоров'я України. — 2014. — № 2 (32). — С. 51–52.
3. Братусь В. В. Атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром / В. В. Братусь, В. А. Шмаков, Т. В. Талалаева. — К.: ТОВ «Четверта хвиля», 2004. — 575 с.
4. Гринчук Ф. В. Динаміка показників фібринолітичної системи плазми крові шурів за умов перитоніту та його розвитку на тлі поєднаної патології / Ф. В. Гринчук, В. В. Андрієць // Клініч. та експер. патологія. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 25–29.
5. Губергіц Н. Б. Оптимізація лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом на тлі атеросклерозу черевної аорти та мезентеріальних артерій / Н. Б. Губергіц, П. Г. Фоменко, О. О. Голубова, Г. М. Лукашевич // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 2 (70). — С. 54–63.
6. Изменения эндотелия при сердечно-сосудистой патологии у пожилых. I. Сигнальные молекулы и функции эндотелия / К. И. Прощаев, А. Н. Ильинский, И. М. Кветной [и др.] // Клініч. мед. — 2007. — № 11. — С. 9–13.
7. Кендзерська Т. Б. Прогностичні критерії хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христин, Є. І. Шаріков // Укр. терапевт. журн. — 2005. — № 1. — С. 22–24.
8. Кендзерська Т. Б. Шляхи корекції метаболічних змін та порушень системи гемостазу у хворих похилого віку на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця; автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Т. Б. Кендзерська. — К., 2003. — 190 с.
9. Левит Д. А. Острое катаболическое состояние при синдроме воспалительного ответа различной этиологии. Попытка клинического анализа / Д. А. Левит, И. Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 2. — С. 9–14.
10. Состояние эндотелия и оксида азота при сердечной недостаточности / В. С. Задюченко, И. В. Погонченкова,

- О. И. Нестеренко [и др.] // Рос. кардиолог. журн. — 2005. — № 1 (51). — С. 80–87.
11. Титов В. Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации: функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В. Н. Титов // Клініч. лабор. діагностика. — 2009. — № 2. — С. 3–16.
12. Треумова С. І. Діагностика ендотеліальної дисфункції у хворих із синдромом хронічного легеневого серця, попередні результати / С. І. Треумова // Вісник проблем біології і медицини. — 2005. — Вип. 4. — С. 118–121.
13. Христин Т. Н. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 8. — С. 83–91.
14. Христин Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т. Н. Христин, В. П. Пишак, Т. Б. Кендзерская. — Черновцы: Медуніверситет, 2006. — 280 с.
15. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelium injury from nitric oxide and superoxide / J. S. Beckmann, T. W. Beckmann, J. Chen [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 87. — P. 1620–1624.
16. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy / H. Wirt, M. V. Apte, V. Keim, J. S. Wilson // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132, No 4. — P. 1557–1573.
17. Fabbri L. M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L. M. Fabbri, K. F. Rabe // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 797–799.
18. Fitzner B. Synergistic growth inhibitory effects of the dual endothelin-1 receptor antagonist bosentan on pancreatic stellate and cancer cells / B. Fitzner, P. Brock, S. A. Holzner // Dig. Dis. Sci. — 2009. — Vol. 54, No 2. — P. 309–320.
19. Galkina E. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis / E. Galkina, K. Ley // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27, No 11. — P. 2292–2301.
20. Huo Y. Adhesion molecules and atherogenesis / Y. Huo, K. Ley // Acta Physiol. Scand. — 2001. — Vol. 173, No 1. — P. 35–43.
21. Libby P. Changing concepts of atherogenesis / P. Libby // J. Intern. Med. — 2000. — Vol. 247, No 3. — P. 349–358.

22. Mechanism of insulin resistance in experimental hyperinsulinaemic dogs / P. D. G. Miles, S. Li, M. Hart [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101. — P. 202–211.

23. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases / V. Ohkita, M. Tawa, K. Kitada, Y. Matsumura // *J. Pharmacol. Sci.* — 2012. — Vol. 119. — P. 302–313.

24. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis / K. Shimizu //

J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 43, No 11. — P. 823–832.

25. Talukdar R. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis / R. Talukdar, R. K. Tandon // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 23, No 1. — P. 34–41.

26. Watts G. F. Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis / G. F. Watts, D. A. Playford // *Atherosclerosis.* — 1998. — Vol. 141, No 1. — P. 17–30.

УДК 616.37–002–02:616.12–005.4]–008.92–008.318–036.1

**ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ
ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ
СЕРЦЯ – РОЛЬ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ
СИСТЕМИ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ В ПЕРЕБІГУ КОМОРБІДНОСТІ**

Д. О. Гончарюк, Т. М. Христин, Я. М. Телекі
Буковинський державний медичний
університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, фібринолітичний потенціал, ендотеліальна дисфункція, коморбідність
У статті представлені оригінальні дані про зміни фібринолітичного потенціалу і розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих за коморбідного перебігу хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця. Результати свідчать про те, що у зв'язку з підвищенням протеолітичного потенціалу (внаслідок зменшення фібринолізу) та вазоконстрикції (внаслідок ендотеліальної дисфункції) активізується хронічний ДВС-синдром. Це дозволяє припустити, що дані процеси (механізми) є обтяжуючими, оскільки вони сприяють ризику кардіоваскулярних подій та ішемічного панкреатиту.

УДК 616.37–002–02:616.12–005.4]–008.92–008.318–036.1

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА –
РОЛЬ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
В КОМОРБИДНОМ ТЕЧЕНИИ**

Д. А. Гончарюк, Т. Н. Христин, Я. М. Телекі
Буковинский государственный медицинский
университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, фибринолитический потенциал, эндотелиальная дисфункция, коморбидность
В статье представлены оригинальные данные, указывающие на изменения фибринолитического потенциала и эндотелиальной функции у больных при коморбидном течении хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца. Результаты свидетельствуют, что в связи с повышением протеолитического потенциала (вследствие снижения фибринолиза) и вазоконстрикции (вследствие эндотелиальной дисфункции) активизируется хронический ДВС-синдром. Это позволяет предположить, что данные процессы (механизмы) являются обтяжающими, поскольку способствуют риску кардиоваскулярных событий и ишемическому панкреатиту.

**CHRONIC PANCREATITIS WITH CORONARY
HEART DISEASE – THE ROLE OF THE
FIBRINOLYTIC SYSTEM AND ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION IN COMORBID COURSE**

D. A. Gontsaryuk, T. N. Hristich, Y. M. Teleki
Bucovinian State Medical University,
Chernivtsy, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, coronary heart disease, fibrinolytic potential, endothelial dysfunction, comorbidity

Article presents the original data indicating changes of fibrinolytic potential and endothelial function in patients with comorbid course of chronic pancreatitis and coronary heart disease. The results indicate that because of the increased proteolytic potential (due to the reduction of fibrinolysis) and vasoconstriction (due to the endothelial dysfunction) chronic DIC-syndrome is activated. It is possible to assume that these processes (mechanisms) are aggravating as they contribute to the risk of cardiovascular events and ischemic pancreatitis.