



Н. Б. Губерґріц, П. Г. Фоменко, О. О. Голубова, Н. В. Беļева
Донецький національний медичний університет імені Максима Горького,
Лиман

Раціональний вибір інгібітора протонної помпи для лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з медикаментозними ураженнями печінки

Частина 1. Вихідний стан підшлункової залози та печінки, метаболічного гомеостазу. Якість життя хворих з поєднаною патологією

Наведено огляд літератури щодо метаболізму лікарських засобів у печінці. Особливу увагу приділено ролі системи цитохрому Р450 у цьому метаболізмі. Доведено, що пантопрозол («Нольпаза») менше за інші інгібітори протонної помпи впливає на активність ферментів системи цитохрому Р450. Автори провели власне дослідження, в якому обстежили 328 хворих із поєднаною патологією. Доведено, що у хворих суттєво порушені функціональний стан печінки та підшлункової залози, розвивається метаболічна інтоксикація, підвищується активність перекисного окиснення ліпідів та знижується антиоксидантний захист, стає патологічним ліпідний спектр крові, знижується якість життя.

Ключові слова: хронічний панкреатит, медикаментозний гепатит, функціональний стан печінки та підшлункової залози, ліпідний профіль крові, метаболічна інтоксикація, якість життя.

Нині захворювання органів травлення — друга причина звернення населення України по медичну допомогу. Кількість хворих, які потребують гастроентерологічної допомоги, в нашій країні збільшується. В 2013 р. в Україні зареєстровано понад 8 млн хворих з патологією органів травлення. Частка хронічного гепатиту (ХГ) в структурі гастроентерологічних захворювань в 2013 р. становила 4,37 %, цирозу печінки — 0,66 %, захворювань підшлункової залози (ПЗ) — 11,78 %. Ця патологія — провідна причина інвалідизації хворих, а її епідеміологічні показники продовжують погіршуватися. Приріст поширеності захворювань ПЗ в Україні за останніх 5 років є найбільшим (12,8 %). Це пов'язано з погіршенням якості харчування, зловживанням алкоголем, нераціональним лікуванням, соціальними негараздами [30].

Незважаючи на розробки останніх років у галузі діагностики та лікування патології печінки і ПЗ, їх методи потребують вдосконалення [25, 34].

Останнім часом зросла частота медикаментозних уражень печінки та ПЗ. Медикаментозне ураження виникає внаслідок токсичного впливу лікарських препаратів, які застосовуються у медичній практиці або використовуються хворими з дієтичною метою, а також наркотичних засобів, котрі спричиняють залежність [50].

Гострі медикаментозні ураження печінки можуть бути спричинені великою кількістю препаратів (понад 1 тис.), близько 200 з них є потенційно гепатотоксичними [36]. Хронічні медикаментозні ураження печінки розвиваються значно рідше. В цілому лікарські засоби є причиною до 40 % випадків гепатиту та до 25 % — фульмінантної печінкової недостатності. Медикаментозні ураження печінки трапляються в загальній

медичній практиці з частотою 0,3 випадку на 100 тис. пацієнтів, хоча дані низки фармакоепідеміологічних досліджень дають підставу вважати, що ці цифри занижені [42]. Щорічно понад 1 млн осіб страждають від побічних ефектів фармако-терапії і близько 180 тис. помирають від них [3].

Для розуміння патогенезу лікарських уражень печінки необхідно з'ясувати механізми метаболізму лікарських засобів. Зазвичай перетворення вихідної молекули препарату на нетоксичні метаболіти відбувається у дві фази. У фазу I безпосередньо змінюється вихідна структура препарату — зазвичай до гідроксильної групи додається атом кисню. У фазу II формуються ковалентні зв'язки між препаратом та полярними лігандами. У разі виникнення токсичних метаболітів вони можуть накопичуватися в гепатоцитах та перевищувати поріг токсичності, що призводить до пошкодження клітин (рис. 1). Деякі автори виділяють також фазу III — виведення метаболітів з жовчю та сечею [3, 35].

Метаболізм препаратів у фазу I відбувається під дією великої кількості ферментів, які об'єднуються із системою цитохрому P450 або CYP. Важливих ферментів, які беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів відносно небагато, їх зараховують до трьох генетичних сімейств — CYP1, CYP2, CYP3. До складу кожного сімейства P450 входять підсімейства, їх позначають великими літерами, до кожного підсімейства — багато ферментів, які позначають арабськими цифрами. Перелік основних ферментів P450, які беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів у людини, наведено в табл. 1 [35].

Із ферментів фази II, які беруть участь у процесі формування та виведення метаболітів, найкраще вивчено уридин-5-дифосфатглюкуронілтрансферазу і сульфотрансферазу.

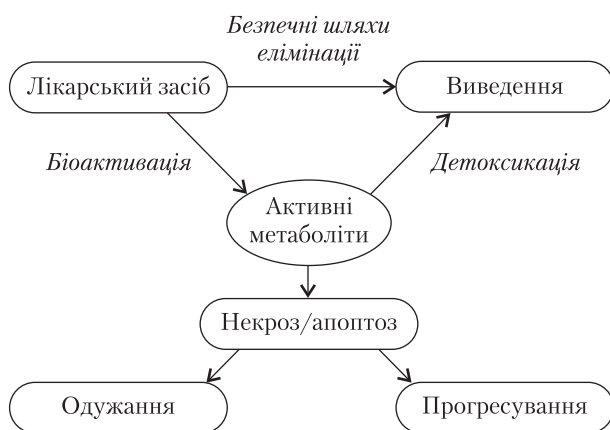


Рис. 1. Центральна роль токсичних метаболітів у медикаментозному ураженні печінки [35]

Шляхи ураження печінкової тканини включають як пряму дозозалежну токсичну дію («передбачувану»), так і незалежну від дози ідіосинкразію до лікарського препарату («непередбачувану») [2, 3, 28, 29].

Виділяють такі форми медикаментозних уражень печінки: некроз гепатоцитів III, I зони ациносу, мітохондріальні цитопатії, фіброз печінки, ураження судин печінки, гострий або хронічний медикаментозний гепатит (МГ), ураження за типом реакції гіперчутливості, каналцевий холестаза, паренхіматозно-каналцевий холестаза, внутрішньопротоковий холестаза, біліарний сладж, склерозуючий холангіт, пухлини печінки [2, 28, 29].

Медикаментозний панкреатит (МП), тобто панкреатит, котрий індукується лікарськими препаратами, посідає значне місце серед етіологічних варіантів захворювання. Його частка становила близько 5% серед усіх випадків гострого панкреатиту наприкінці XX ст. [51], а нині зросла до 8–9% [40]. З огляду на зростання частоти патології органів травлення, зокрема ПЗ, в Україні [32] зрозуміло, що така частота випадків МП — це дуже багато. Відомо понад 70 лікарських засобів, здатних спровокувати панкреатит [33].

Діагноз МП складний, його встановлення потребує наявності чітких критеріїв, які підтверджують панкреатит взагалі; виключення найчастіших причин панкреатиту (алкоголь, мікролітіаз); наявність зв'язку між панкреатитом і прийомом препарату [26, 51].

Складність діагностики зумовлена також тим, що захворювання рідко супроводжується симптомами алергії (еозинофілією, кропив'янкою тощо) [46].

При зловживанні алкоголем або за наявності жовчнокам'яної хвороби (мікролітіазу) і паралельному прийомі панкреатотоксичного препарату епізоди панкреатиту (панкреатичні атаки) зазвичай пов'язують зі «звичайними» етіологічними чинниками, а зв'язок із прийомом медикаментів, якщо і відзначають, то вважають збігом [51]. У таких хворих діагноз МП особливо складний, а перебіг захворювання внаслідок продовження дії його причини (на тлі подальшого прийому відповідного препарату) стає тяжким, безперервно рецидивуючим, резистентним навіть до потужної терапії [33].

Препарати, які спричиняють МП, за варіантом патогенезу захворювання розподіляють на чотири групи: власне панкреатотоксичні засоби, препарати, які провокують панкреатит за механізмом ідіосинкразії, внаслідок алергійних реакцій або формування при звичайному метаболіз-

Таблиця 1. Характеристика основних ферментів P450 печінки людини [35]

| P450 | Субстрати | Інгібітори | Індуктори |
|----------|--|--|--|
| CYP 1A2 | Такрін | | |
| | Теофілін | Флувоксамін | Куріння |
| | Толкапон | Циметидин | Смажена їжа |
| | Дигідралазин | Ципрофлоксацин | Омепразол |
| CYP 2A6 | Парацетамол | | |
| | Галотан | Метоксален | Невідомі |
| | Нікотин | | |
| CYP 2B6 | Бупропіон | | Рифампіцин |
| | Карбамазепін | Невідомі | Фенітоїн Карбамазепін Фенобарбітал Звіробій |
| CYP 2C8 | Паклітаксел | Невідомі | Рифампіцин |
| | Росіглітазон | | Фенітоїн Карбамазепін Фенобарбітал Звіробій |
| CYP 2C9 | Диклофенак | | Рифампіцин |
| | Варфарин | Флувоксамін | Фенітоїн Карбамазепін Фенобарбітал Звіробій |
| CYP 2C19 | Омепразол | Сульфінпіразон | |
| | Мефенітоїн | Тиклопідин | Не визначені |
| | Діазепам | Флувоксамін | |
| | Фенітоїн | | |
| CYP 2D6 | Дебрізохін | | |
| | Декстрометорфан | | |
| | Метопролол та інші β_1 -адрено-блокатори | Хінідин | |
| | Пергексилін | Флуоксетин та інші селективні інгібітори | Не визначені |
| | Амітриптилін та інші нейролептики | зворотного захоплення серотоніну | |
| | Енкаїнід | | |
| | Кодеїн | | |
| | | | |
| CYP 2E1 | Парацетамол | | |
| | Етанол | Дисульфірам | Етанол |
| | Толкапон | Етанол | Ізоніазид |
| | Ізоніазид | | |
| | Галотан | | |

Таблиця 1. Продовження

| P450 | Субстрати | Інгібітори | Індуктори |
|---------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| CYP 3A4 | Еритроміцин | | |
| | Циклоспорин | | |
| | Карбамазепін | | |
| | Мідазолам/тріазолам | Кетоконазол та інші похідні імідазолу | Рифампіцин |
| | Ловастатин та інші статини | Тролеандоміцин | Фенітоїн |
| | Саквінавір та інші інгібітори протеаз | Ритонавір | Карбамазепін |
| | | | Фенобарбітал |
| | | | Звіробій |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

мі препарату проміжних продуктів, котрі спричиняють розвиток панкреатиту [46].

Власне панкреотоксичні препарати виявляють дозозалежну дію, причому можливе експериментальне відтворення панкреатиту у тварин, яке також залежить від дози лікарського засобу. Захворювання розвивається через короткий латентний період. Чутливість конкретного пацієнта до препарату не має значення в патогенезі МП, спричиненого власне панкреотоксичним агентом. У патогенезі МП, пов'язаних з панкреотоксичними препаратами, важливу роль відіграє також система цитохрому P450, але конкретні механізми та ферменти, які беруть участь у формуванні токсичних для ПЗ метаболітів, не вивчено. Прикладами таких засобів можуть бути парацетамол та еритроміцин, при передозуванні яких розвивається панкреатит. Проте в патогенезі МП, спричиненого передозуванням еритроміцину, окрім панкреотоксичності препарату, має значення його прокінетична активність з можливістю розвитку спазму сфінктера Одді та внутрішньопрокової панкреатичної гіпертензії [33, 51].

Ідіосинкразія, тобто спадково детермінована зміна типової дії лікарських препаратів, значно частіше є основою патогенезу МП. Її спричиняє спадково зумовлений недолік певних ферментів (ензимопатія), які беруть участь у метаболізмі лікарських речовин. Важливо наголосити, що ці порушення неспецифічні, тобто не є алергійними. Розвиток такого варіанта захворювання практично непередбачуваний, не є дозозалежним, не відтворюється експериментально, а латентний період може бути різним. При ідіосинкразії МП є наслідком накопичення панкреотоксичних метаболітів препарату при порушенні їх інактивації та елімінації у конкретного хворого.

Латентний період між прийомом препарату, який спричиняє панкреатит унаслідок порушення метаболізму, елімінації продуктів обміну лікарського засобу, тобто в результаті ідіосинкразії, і початком захворювання — середній за тривалістю або тривалий. Прикладами таких засобів є тiazидові діуретики, валеріанова кислота та її солі (ацедипрол тощо) [46, 51].

Якщо панкреатит пов'язаний з гіперчутливістю, тобто має специфічний імунопатологічний (алергійний) механізм розвитку, то при кожному наступному прийомі препарату латентний період скорочується, а вираженість панкреатичної атаки стає тяжчою. Алергійний МП може супроводжуватися кропив'янкою, лімфоаденопатією, болями у суглобах, еозинофілією. До препаратів, які спричиняють алергійний панкреатит або панкреатит унаслідок інших типів реакцій гіперчутливості, належать азатіоприн, 6-меркаптопурин, сульфаніламід, 5-аміносаліцилати, тетрациклін, метронідазол, дидеоксинозин [33, 51].

Четвертий варіант патогенезу МП — розвиток унаслідок формування при нормальному метаболізмі препарату (ідіосинкразія відсутня) проміжних продуктів, «небезпечних» для ПЗ. Наприклад, при метаболізмі естрогену та ізотретіноїну провокується гіпертригліцеридемія, яка є етіологічним чинником панкреатиту. При лікуванні цефтріаксоном формується біліарний сладж, який також може спровокувати панкреатит [46, 51].

Розроблено класифікацію лікарських засобів за вірогідністю провокації панкреатиту [51]: I клас препаратів (група високого ризику) — доведений рецидив панкреатиту після повторного прийому засобу хоча б в одному випадку; II клас препаратів (група можливого ризику) — доведена наявність зв'язку з препаратом хоча б у трьох випадках панкреатиту + має місце латентний період характерної для препарату тривалості більше ніж у 75 % випадків; III клас препаратів (група потенційного ризику) — доведена наявність зв'язку з препаратом хоча б у двох випадках панкреатиту, але немає характерного для препарату латентного періоду і залежності між прийомом засобу і рецидивом панкреатиту; IV клас препаратів (група сумнівного ризику) — ті самі характеристики, що у препаратів III класу, але доведена наявність зв'язку панкреатиту з препаратом не більше ніж в одному випадку або в більшій кількості випадків, але інформація не опублікована.

Препарат може одночасно належати до двох і більше класів, особливо до I і II класу [46].

Тяжкість МП не залежить від того, до якого класу щодо вірогідності розвитку захворювання він належить. У більшості випадків різні препа-

рати спричиняють легкий панкреатит за винятком протитуберкульозних засобів, пентамідину, валеріанової кислоти та її солей, дидеоксинозину. Останніх три засоби спричиняють розвиток тяжких форм гострого панкреатиту з можливим летальним наслідком [46, 51].

При лікуванні панкреатиту лікарю слід враховувати той факт, що деякі антисекреторні засоби можуть спричинити розвиток МП, наприклад, H_2 -блокатори (є відомості щодо панкреотоксичності циметидину та ранітидину) [11].

Отже, при лікуванні хворих на МГ у поєднанні з панкреатитом, особливо із МП, слід призначати у разі потреби такі антисекреторні засоби, які б не були ані гепатотоксичними, ані панкреотоксичними.

Оскільки метаболізм інгібіторів протонної помпи (ІПП) відбувається в печінці системою цитохрому P450, ці препарати можуть впливати на печінковий метаболізм інших лікарських засобів. У клінічній практиці медикаментозна взаємодія за участю заміщених бензімідазолів рідко має суттєве значення (табл. 2). Тим не менше рекомендується ретельно спостерігати за пацієнтами, які одночасно приймають омепразол та фенітоїн або варфарин або клопідогрель. Можливо, що лансопразол впливає на метаболізм теофіліну через CYP1A2 (див. табл. 2) [4, 17].

Інший варіант медикаментозної взаємодії зумовлений активним впливом ІПП на інтрагастральний рН, оскільки метаболізм деяких препаратів може змінюватися залежно від рН. Наприклад, збільшення абсорбції (для дигоксину, ніфедипіну, ацетилсаліцилової кислоти, панкреатичних ферментів тощо) зазвичай не має клінічного значення. Зниження абсорбції описане для кетоконазолу, інтраконазолу, цефподоксиму та ін. Є відомості про зниження клінічної ефективності цих препаратів при поєднаному застосуванні з ІПП [17].

Дані щодо важливості медикаментозних взаємодій для деяких ІПП наведено в табл. 3. Звертає увагу той факт, що найменша кількість випадків взаємодії характерна для пантопразолу.

Нещодавно на фармацевтичному ринку України з'явився препарат «Нольпаза» (пантопразол). Біоеквівалентність оригінального пантопразолу і «Нольпази» підтверджено та доведено [41].

У нейтральному середовищі з помірною кислотністю (рН — 3,5–7,4) *in vitro* пантопразол є стабільнішим за омепразол, лансопразол і особливо рабепразол; при рН — 5,1 напівперіод хімічної активації пантопразолу (4,7 год) більший, ніж в омепразолу, лансопразолу і рабепразолу (1,4, 1,5 та 0,12 год відповідно), при цьому

Таблиця 2. Взаємодія лікарських засобів [17]

| Лікарський засіб | Другий лікарський засіб | | Результат взаємодії |
|----------------------------|---------------------------|--------------------------|--|
| Інгібітори протонної помпи | Противірибкові | Ітраконазол | Можливо зниження абсорбції ітраконазолу |
| | | Кетоконазол | Зниження абсорбції кетоконазолу |
| | Серцеві глікозиди | Дігоксин | Можливе підвищення плазматичних концентрацій дігоксину |
| Лансопразол | Антациди та сукральфат | | Зниження абсорбції лансопразолу |
| | Естрогени та прогестагени | Контрацептиви пероральні | Може прискорюватися метаболізм пероральних контрацептивів |
| | Противілептичні | | Взаємодія з лансопразолом варіює |
| Омепразол | Бензодіазепіни | Діазепам | Омепразол пригнічує метаболізм діазепаму (можливо посилення дії) |
| | Противілептичні | Фенітоїн | Посилення дії фенітоїну |

Таблиця 3. Офіційна статистика про взаємодію лікарських засобів [17]

| Лікарський засіб | Кількість проданих у світі упаковок | Офіційно зареєстровані випадки лікарської взаємодії (за даними FDA, США) | | | |
|------------------|-------------------------------------|--|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | | Антагоністи вітаміну К | | Бензодіазепіни, абс. кількість | Фенітоїн, абс. кількість |
| | | Абс. кількість | Частота на 1 млн проданих упаковок | | |
| Омепразол | 950 100 000 | 81 | 0,09 | 5 | 3 |
| Лансопразол | 195 400 000 | 21 | 0,11 | 8 | 2 |
| Пантопразол | 79 600 000 | 9 | 0,11 | 1 | 1 |

всі чотири лікарські речовини в сильнокислому середовищі (рН – 1,2) швидко перетворювалися на активні форми (напівперіод активації – 4,6, 2,8, 2,0 та 1,3 хв відповідно). Вища рН-селективність пантопразолу («Нольпаза») означає, що він на відміну від омепразолу, лансопразолу і рабепразолу з меншою вірогідністю накопичуватиметься в організмі або активуватиметься в помірно кислому середовищі (рН – 3–5), наприклад, у лізосомах, пізніх ендосомах і мікросередовищі під поверхнею адгезивних макрофагів та остеокластів [45].

Таким чином, селективність пантопразолу («Нольпаза») пояснює меншу кількість побічних ефектів і більшу безпечність препарату порівняно з іншими ІПП [17]. Ці якості пантопразолу пояснюються також особливостями його метаболізму. Метаболізм ІПП відбувається переважно в печінці за участю цитохрому Р450, основними ізоферментами якого є СYP1A, СYP2C8–10, СYP2C19, СYP2D6 і СYP3A. Ключовими ізоферментами в деактивації ІПП є СYP2C19 і СYP3A4, які забезпечують процеси гідроксилювання і деалкілювання. Метаболіти, які утворюються, неактивні і ви-

водяться з організму із сечею (на 80%). Пантопразол є винятком: його метаболізм відбувається без участі зазначених ізоферментів, шляхом кон'югації (насамперед сульфатування), що забезпечує незначний вплив препарату на метаболізм інших лікарських засобів. Цим же, ймовірно, пояснюється постійна біодоступність пантопразолу після першого застосування [5].

У здорових добровольців не відзначено клінічно значущих лікарських взаємодій між пантопразолом і низкою інших лікарських засобів, а також впливу пантопразолу на концентрацію циклоспорину або такролімусу в крові у пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки [47].

Відсутність «перехрещення» метаболізму пантопразолу («Нольпаза») та інших препаратів є значною перевагою. При лікуванні пантопразолом лікар може бути впевнений у відсутності ризику передозування або зменшення ефекту інших препаратів. У багатьох дослідженнях показано, що пантопразол не впливає на метаболізм клопідогрелю, глібенкламіду, ніфедипіну, діазепаму, диклофенаку, карбамазепіну, варфарину, теофіліну і широкого спектра інших препаратів

(табл. 4). У зв'язку з цим пантопразол вважають найбільш безпечним ІПП [20, 39].

ІПП відрізняються за біодоступністю. Наприклад, біодоступність омепразолу знижується при повторному прийомі, а езомепразолу — зростає. Перевагою пантопразолу є стабільна висока біодоступність, тобто вона не змінюється залежно від того, чи прийняв пацієнт препарат вперше, вдруге або більше разів. Важливо також, що їжа та антациди на біодоступність пантопразолу не впливають [5, 49].

Пантопразол (на відміну від омепразолу та езомепразолу) не акумулюється в організмі після прийому повторних доз [48].

Пантопразол («Нольпаза») — єдиний ІПП, який зв'язується з цистином 822, який розташований глибоко в транспортному домені протонної помпи і стає недоступним для глутатіону і дітіотреїтолу, які здатні усунути інгібування. Тому вважають, що пантопразол має тривалішу дію, ніж інші ІПП [50].

Мета дослідження — розробити раціональний підхід до вибору інгібітора протонної помпи для лікування хронічного панкреатиту в поєднанні з медикаментозними ураженнями печінки.

Матеріали та методи

Під наглядом перебували 328 хворих на ХГ та хронічний панкреатит (ХП): 236 пацієнтів, в яких було діагностовано ХГ медикаментозної етіології, тобто МГ, у поєднанні з ХП, склали основну групу, а 92 особи з ХГ та ХП алкогольної етіології — групу порівняння.

Розвиток МГ у 172 (72,9%) пацієнтів був пов'язаний з лікуванням антибактеріальними засобами (ампіциліном, амоксициліном, цефалоспорином, левоміцетином, ко-тримоксазолом, еритромицином, нітрофуранами, хінолонами, сульфаніламидами, тетрацикліном), у 36 (15,3%) — з лікуванням протитуберкульозними препаратами (ізоніазидом, рифампіцином, піразинамідом), у 8 (3,4%) — з лікуванням проти-

Таблиця 4. Взаємодія інгібіторів протонної помпи з іншими препаратами [37]

| Препарат | Пантопразол | Омепразол | Лансопразол | Езомепразол | Рабепразол |
|--------------------------|-------------|--------------------------|------------------|-------------|-------------|
| Протиепілептичні засоби | | | | | |
| Карбамазепін | Немає | ↓ Кліренс | Немає | Невідомо | Невідомо |
| Фенітоїн | Немає | ↓ Кліренс | Немає | ↓ Кліренс | Немає |
| Діазепам | Немає | ↓ Кліренс | Немає | ↓ Кліренс | Немає |
| Серцеві засоби | | | | | |
| Метопролол | Немає | Немає | Невідомо | Невідомо | Невідомо |
| Ніфедипін | Немає | ↑ Абсорбція ↓ Кліренс | Невідомо | Невідомо | Невідомо |
| Варфарин | Немає | ↓ Кліренс | Немає | ↓ Кліренс | Немає |
| Дігоксин | Немає | ↑ Абсорбція | Невідомо | Невідомо | ↑ Абсорбція |
| Анальгетичні засоби | | | | | |
| Диклофенак | Немає | Немає | Невідомо | Невідомо | Невідомо |
| Напроксен | Немає | Немає | Невідомо | Невідомо | Невідомо |
| Піроксикам | Немає | Немає | Невідомо | Невідомо | Невідомо |
| Протидіабетичні засоби | | | | | |
| Глібенкламід | Немає | Невідомо | Невідомо | Невідомо | Невідомо |
| Пероральні контрацептиви | Немає | Невідомо | Суперечливі дані | Невідомо | Невідомо |
| Етанол | Немає | Немає | Немає | Невідомо | Невідомо |
| Протиастматичні засоби | | | | | |
| Теофілін | Немає | Немає | Суперечливі дані | Невідомо | Немає |

грибковими препаратами (кетоконазолом, флуконазолом), ще у 8 (3,4%) — з прийомом пероральних протизапальних препаратів, у 5 (2,1%) — з лікуванням анаболічними стероїдами (ретаболілом), у 4 (1,6%) — з лікуванням антипаразитарними засобами (альбендазолом), у 3 (1,3%) — з лікуванням антиаритмічним препаратом аміодароном. У 82 (34,7%) пацієнтів ХП мав медикаментозну етіологію. МП був пов'язаний з лікуванням протитуберкульозними засобами у 33 (40,2%) хворих, макролідами — у 14 (17,1%), протигрибковими засобами — у 8 (9,7%), кортикостероїдами — у 8 (9,7%), нітрофуранами — у 6 (7,3%), H₂-блокаторами — у 5 (6,1%), метронідазолом — у 3 (3,7%), амоксициліном — у 3 (3,7%), «Ко-тримоксазолом» — у 2 (2,5%) хворих. У 154 (46,9%) хворих ХП був зумовлений біліарною патологією, у 92 (28,0%) — зловживанням алкоголем.

Серед хворих було 212 (64,6%) чоловіків та 116 (35,4%) жінок віком від 28 до 59 років.

Критерії залучення в дослідження: хворі на ХГ медикаментозної етіології у поєднанні з ХП віком від 18 до 65 років.

Критерії виключення з дослідження: зловживання алкоголем у період включення в дослідження; наркоманія; злоякісні пухлини будь-якої локалізації; ВІЛ-інфекція, СНІД; психічні захворювання; безперервно рецидивуючий ХП з вираженим больовим синдромом; оперативні втручання на органах черевної порожнини в період менше 1 року до початку дослідження (окрім апендектомії); цироз печінки; хронічний вірусний гепатит; ХГ іншої етіології з помірною або вираженою активністю; цукровий діабет (ЦД) I типу; ЦД середньої тяжкості або тяжкий; гіпертонічна хвороба II–III стадії; ішемічна хвороба серця — стенокардія, функціональний клас II–IV; печінкова і/або ниркова недостатність; тяжкі захворювання серцево-судинної системи, органів дихання, які супроводжуються недостатністю кровообігу, і/або легеневою недостатністю, зокрема хронічне обструктивне захворювання легень; будь-які супутні захворювання у стадії загострення або декомпенсації; вагітність і лактація; нездатність дотримувати комплаєнсу.

До контрольної групи ввійшли 30 практично здорових осіб, порівнянних за співвідношенням статей і віком з обстеженими хворими.

У всіх хворих було ретельно проаналізовано скарги, анамнез, проведено об'єктивне, лабораторне та інструментальне обстеження. Виразеність скарг і пальпаторної болісності оцінювали за допомогою середнього ступеня тяжкості (ССТ) [16].

Пацієнтам виконували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копроскопію, біохімічне дослідження крові. Вивчали активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), визначали вміст загального та прямого білірубіну, загального білка крові, досліджували протеїнограму, ліпідний спектр крові (загальні ліпіди, загальний холестерин, α -холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди високої густини (ЛПВГ), ліпопротеїди низької густини (ЛПНГ), ліпопротеїди дуже низької густини (ЛПДНГ), індекс атерогенності). Біохімічне дослідження крові проводили до і після основного курсу лікування ХГ та ХП, який при всіх варіантах терапії тривав 4 міс. У кожному випадку ми проводили ці дослідження частіше (залежно від конкретної клінічної ситуації), але статистичну обробку виконували двічі.

Хворих обстежували на наявність вірусних маркерів (гепатиту В і С, ВІЛ) за допомогою імуноферментного аналізу. При виявленні позитивних результатів хворих у дослідження не залучали.

Для оцінки феномену «ухилення» ферментів у крові і стану зовнішньосекреторної функції ПЗ вивчали активність α -амілази в крові та сечі, панкреатичної ізоамілази (Р-ізоамілази) в крові й сечі, ліпази в крові, оцінювали дебіти уроамілази: D₁ (базальний), D₂ (через 30 хв після прийому стандартного сніданку), D₃ (через 60 хв після прийому стандартного сніданку), розраховували коефіцієнти індукції ендogenous панкреазиміну — K₁ (через 30 хв після прийому стандартного сніданку) і K₂ (через 60 хв після прийому стандартного сніданку). Стандартний сніданок складався зі 100 г білого хліба, 20 г вершкового масла, 100 г сиру, 200 мл чаю із 5 г цукру [18].

Крім того, у хворих вивчали вміст фекальної панкреатичної еластази-1 [38, 43].

Для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ і визначення типу панкреатичної секреції виконували зондове (пряме) дослідження цієї функції. Застосовували еуфілін-кальцієвий тест, використовували спеціальний двоканальний гастродуоденальний зонд, конструкція якого розроблена в нашій клініці [12]. Отримували базальну і 4 порції стимульованої панкреатичної секреції. Оцінювали об'єм дуоденального вмісту, який одержували, дебіт-години α -амілази, Р-ізоамілази, ліпази, трипсину, бікарбонатів. За три дні до зондового обстеження хворим відміняли ферментні препарати та антисекреторні засоби. Зондове дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ провели 72 хворим, оскільки не завжди можливим було виконання цього дослідження.

Фракції лактатдегідрогенази (ЛДГ) досліджували електрофоретично на плівках з ацетату целюлози при рН 8,6 [15].

Усі біохімічні дослідження проводили на аналізаторі Vitalab Flexor (Нідерланди). Для визначення АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, загального та прямого білірубину, загального білка, протеїнограми, ліпідного спектра крові застосовували набори фірми Coultronics (Франція), для визначення активності загальної ЛДГ (ЛДГ_{заг}) — набори Lachema (Чехія). Активність α -амілази, Р-ізоамілази в крові, сечі та дуоденальному вмісті досліджували на зазначеному аналізаторі з використанням наборів фірми Lachema (Чехія), ліпази в крові і дуоденальному вмісті — на цьому аналізаторі з використанням наборів фірми Septinell (Італія). Дебіт-годину бікарбонатів і трипсину в дуоденальному вмісті оцінювали ручними методами. Вміст бікарбонатів визначали методом зворотного титрування, а трипсину — методом Гросса [6].

Вміст панкреатичної еластази-1 у калі вивчали на імуноферментному аналізаторі Sanofi (Франція) з використанням наборів фірми Schobo (Німеччина) [38, 43].

Активність панкреатичних ферментів у крові та сечі, визначення вмісту фекальної панкреатичної еластази-1 проводили у ті самі строки, що і біохімічне дослідження функціонального стану печінки та ліпідного спектра крові.

Зондове дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ проводили після завершення основного лікування, тобто через 4 міс від його початку. Перед початком лікування виконання зондування на висоті загострення панкреатиту може спровокувати посилення болю і вираженості феномену «ухилення» ферментів у кров [40].

Ендокринну функцію ПЗ оцінювали за допомогою визначення рівня глюкози та імунореактивного інсуліну в крові. Для останнього дослідження застосовували набори виробництва «ІБОХ» (Білорусь), лічильник γ -імпульсів «Гамма-800» (Медапаратура, Україна) [31]. Ці дослідження виконували до та після трьох етапів основного лікування.

Сонографію ПЗ, печінки, жовчного міхура виконували двічі (апарат Aloka SSD-630, Японія). Оцінювали розміри ПЗ та її частин (голівки, тіла, хвоста), чіткість контурів, однорідність структури, ехогенність, діаметр вірсунгової протоки, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Крім того, проводили ультразвукову гістографію в ділянці голівки ПЗ з оцінкою показника L, показника однорідності (N), гістографічного коефіцієнта K_{gst} [10]. При сонографії виявляли також

ознаки хронічного безкам'яного холециститу, жовчнокам'яної хвороби, звертали увагу на наявність біліарного сладжу в жовчному міхурі та вільної рідини в черевній порожнині. Оцінювали також сонографічну картину печінки, селезінки, діаметр портальної і селезінкової вен. При виявленні вільної рідини, спленомегалії, розширення портальної та/або селезінкової вени хворих у дослідження не включали.

Комп'ютерну томографію (КТ) органів черевної порожнини і заочеревинного простору виконано 42 (12,8%) хворим. Це дослідження проводили у разі необхідності диференційної діагностики з пухлиною ПЗ.

Двічі (до та після лікування) оцінювали якість життя хворих з використанням опитувача SF-36 з урахуванням особливостей цієї шкали при ХП [44].

Досліджували вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у крові хворих, аналізували функціональний стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) за активністю ферментів каталази та супероксиддисмутази (СОД), а також визначали показники системи глутатіону (СГ) — вміст відновленого (ВГ) та окисненого глутатіону (ОГ) у крові та активність ферментів редокс-системи глутатіону, які каталізують відновлення ОГ у ВГ — глутатіонтрансферази (ГТ), глутатіонредуктази (ГР), глутатіонпероксидази (ГП). Крім того, вивчали концентрацію молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові. За норму біохімічних показників обрано дані, отримані при обстеженні хворих контрольної групи.

Активність ПОЛ оцінювали за вмістом у крові проміжних продуктів пероксидації ліпідів — дієнових кон'югатів (ДК) [7] та кінцевого продукту ПОЛ — маленового діальдегіду (МДА) [1] спектрофотометрично. Вивчали також рівень перекисної резистентності еритроцитів за показником їх перекисного гемолізу (ПГЕ).

Активність ферментів системи АОЗ — СОД [27] та каталази [14] визначали спектрофотометрично.

Для характеристики СГ аналізували вміст ВГ і ОГ у сироватці крові [21] з розрахунком коефіцієнта ВГ/ОГ та вивчали активність специфічних ферментів — ГП, ГР, ГТ в еритроцитах [22, 23].

Рівень СМ досліджували за методом В. В. Ніколайчика і співавт. [24]. Вважали, що цей показник свідчить про наявність та інтенсивність синдрому метаболічної інтоксикації (СМІ) [8, 9].

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Sta-

tistical Package for Social Science). Середні значення кількісних показників наведено у вигляді $M \pm m$, де M — середня арифметична, m — її похибка. Для перевірки статистичних гіпотез застосовували параметричні та непараметричні методи.

При нормальному розподілі показників, перевіреному за допомогою додаткових модулів Excel, які рекомендовані [19], достовірність відмінностей середніх величин двох вибірок оцінювали за критерієм Стьюдента (t) з урахуванням його параметрів, прийнятих у медико-біологічних дослідженнях [16]. При вивченні взаємозв'язку між двома вибірками для оцінки ступеня його сили визначали коефіцієнт лінійної кореляції (r). Використовували критерій Уїлкоксона, кореляцію за Спірменом, непараметричний дисперсійний аналіз Фрідмана та аналіз таблиць зв'язаності [16] з урахуванням принципів використання статистичних методів у клінічних випробуваннях [16, 19].

Лікування хворих на ХГ та ХП передбачало діету (стіл № 5п за М. І. Певзнером, а за наявності ЦД хворі дотримувалися також обмежень, передбачених столом № 9 за М. І. Певзнером) і медикаментозну терапію. Обов'язковою умовою обстеження та лікування була повна відмова від алкоголю.

Хворих було розподілено на три лікувальні групи. Хворі двох основних лікувальних груп (відповідно 116 (35,4%) і 114 (34,7%) пацієнтів) отримували розроблену нами терапію, а хворі групи порівняння (98 (29,9%)) — традиційне лікування.

Хворі 1-ї основної групи також отримували «Легалон 70» по 1 капсулі тричі на добу протягом 1 міс, а як антисекреторний препарат — омепразол по 20 мг двічі на добу. Хворим призначали «Еукарбон» упродовж 1 міс. За потреби інфузійної терапії (при явищах вираженої інтоксикації) призначали «Реосорбілакт» по 200 мл на добу протягом 8–12 діб.

Хворим 2-ї основної групи призначали «Легалон 70» по 1 капсулі тричі на добу у поєднанні з «Нольпазою» по 20 мг двічі на добу та «Еукарбон» упродовж 1 міс. За потреби інфузійної терапії (при явищах вираженої інтоксикації) також призначали «Реосорбілакт».

У групі порівняння застосовували стандартне лікування ХГ протягом 1 міс. Крім того, з урахуванням ХП призначали фамотидин у дозі 20 мг двічі на добу протягом 1 міс. У більшості випадків (за наявності холестази — обов'язково) призначали ентеросорбенти, переважно «Еукарбон» по 1–2 таблетки тричі на добу в перервах між їдою протягом 1 міс. За потреби — інфузійну терапію (при явищах вираженої інтоксикації) —

«Реосорбілакт» по 200 мл на добу протягом 8–12 діб. Як гепатопротектор призначали «Легалон 70» по 1 капсулі тричі на добу.

Усі хворі отримували панкреатин у дозі, яка відповідала ступеню панкреатичної недостатності.

Результати та обговорення

1. Клінічні вияви хронічного гепатиту та хронічного панкреатиту

Клінічна картина МГ та ХП характеризувалася наявністю загального інтоксикаційного та астеноневротичного синдромів, а також ознак хронічного ураження печінки і ПЗ.

У 178 (54,3%) (у 130 (55,1%) пацієнтів основної групи та 48 (52,2%) осіб групи порівняння) хворих мав місце дискомфорт у правому підребер'ї, у 150 (45,7%) (у 106 (44,9%) пацієнтів основної групи та 44 (47,8%) обстежених групи порівняння) — тяжкість у правому підребер'ї, що в цілому свідчило про активність ХГ.

У 14 (5,9%) хворих основної групи та у 12 (13,0%) — групи порівняння були скарги на жовтяницю, яку помічали або самі хворі, або їх родичі. На свербіж скаржилися відповідно 10 (4,2%) та 6 (6,5%) хворих.

Головним виявом ХП у всіх обстежених хворих був абдомінальний біль. Найчастіше він локалізувався в епігастрії та обох підребер'ях — у 109 (33,2%) хворих. Біль в епігастрії та правому підребер'ї турбував 92 (28,1%) хворих, лише в правому підребер'ї — 28 (8,5%), в епігастрії та лівому підребер'ї — 49 (14,9%), лише в епігастрії — 38 (11,6%), лише в лівому підребер'ї — 12 (3,7%) хворих. За локалізацією абдомінального болю групи суттєво не відрізнялися.

При аналізі інтенсивності абдомінального болювого синдрому залежно від того, в яку групу потрапив хворий, ми виявили, що у пацієнтів основної групи інтенсивність болю була вищою, ніж у групі порівняння. Так, болі були мінімальними у 67 (28,4%) хворих основної і 39 (42,4%) хворих групи порівняння, помірними — відповідно у 88 (37,3%) і 46 (50,0%) хворих, інтенсивними — у 81 (34,3%) і 7 (7,6%) хворих. В основній групі ССТ болювого синдрому становив 2,06, а в групі порівняння — 1,65.

Диспептичні явища мали місце в усіх хворих на ХП. Вони були представлені відрижкою у 172 (52,4%) хворих, печією — у 94 (28,7%), нудотою — у 112 (34,1%), блюванням — у 33 (10,1%), здуттям живота — у 109 (33,2%), відчуттям гіркоти у роті — у 74 (22,6%) хворих. Порушення випорожнення у вигляді закрепу відзначали 73 (22,3%) хворих, у вигляді послаблення випорожнення — 94 (28,7%), у вигляді чергування закрепів і про-

носів — 69 (21,0 %) хворих. З явищ диспепсії дещо частіше хворих основної групи турбувала гіркота у роті (62 (83,8 %)), метеоризм і послаблення випорожнення — хворих групи порівняння. Так, 73 (67,0 %) пацієнти з тих, які скаржилися на здуття живота, і 56 (59,6 %) хворих з послабленням випорожнення входили до групи порівняння. ССТ диспептичних явищ був вище в групі порівняння — 2,12, тоді як в основній групі — 1,58.

Явища, пов'язані із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ (панкреатичне випорожнення, схуднення, явища гіповітамінозу), виявлено у 179 (54,6 %) пацієнтів. Важливо, що вираженість клінічних виявів екзокринної недостатності ПЗ була більше в групі порівняння. ССТ клінічних виявів екзокринної недостатності ПЗ в основній групі дорівнював 1,82, а в групі порівняння — 1,43.

Клінічні вияви ендокринної недостатності ПЗ, тобто скарги на спрагу, сухість у роті, поліурію, мали місце у 42 (12,8 %) хворих, ще у 12 (3,7 %) ендокринну недостатність ПЗ визначали лише при лабораторному дослідженні. ЦД частіше діагностували у пацієнтів групи порівняння — у 32 (34,8 %). В основній групі ЦД виявлено у 22 (9,3 %) хворих.

Скарги, пов'язані з інтоксикацією (загальна слабкість, запаморочення, поганий апетит, зни-

ження працездатності тощо) відзначали 302 (92,1 %) хворих, з них 108 указували на підвищення температури тіла до субфебрильних цифр (32,9 % з усіх обстежених хворих). ССТ виявів інтоксикації — 2,14.

При поверхневій пальпації чутливість або болісність у проекції ПЗ відзначено у 82 (25,0 %) хворих, а при глибокій пальпації — в усіх хворих. Найчастіше при глибокій пальпації мала місце болісність у зоні Шоффара, тобто в проекції голівки ПЗ, — у 198 (60,4 %) хворих, рідше — переважно в зоні Губергріца—Скульського, тобто в проекції тіла і хвоста ПЗ, — у 88 (26,8 %) хворих, у проекції всієї ПЗ — у 42 (12,8 %) хворих. ССТ пальпаторної болісності в проекції ПЗ — 2,82.

Нам не вдалося пропальпувати ПЗ у жодного з наших хворих. Крім того, в обстежених пацієнтів визначено додаткові об'єктивні симптоми ХП. Так, болісність у точці Дежардена виявлено у 229 (69,8 %), у точці Мейо—Робсона — у 101 (30,8 %), у точці Губергріца — у 83 (25,3 %) хворих. Френікус-симптом праворуч був позитивним у 83 (25,3 %) хворих, ліворуч — у 54 (16,5 %).

Визначалися також симптоми, які підтверджують наявність біліарної патології. Найчастіше з них виявляли симптом Мерфі — у 85 (25,9 %), симптом Кера — у 93 (28,4 %), симптом Ортнера — у 89 (27,1 %) хворих.

При пальпації виявлено збільшення розмірів печінки на 2–3 см у 184 (78,0 %) хворих основної групи та 59 (64,1 %) групи порівняння, на 4–5 см — відповідно у 52 (22,0 %) та 33 (35,9 %) пацієнтів.

2. Якість життя обстежених хворих до лікування

Дані щодо якості життя хворих на ХГ та ХП і здорових осіб наведено на рис. 2.

У хворих виявилися зниженими показники шкали фізичного здоров'я, особливо показник болю (ІБ). Так, до лікування ХГ та ХП цей показник становив у середньому ($22,4 \pm 2,6$) бала, тоді як у здорових осіб — ($61,6 \pm 1,1$) бала ($p < 0,05$).

Вірогідно зниженим був у хворих показник загального здоров'я (ПЗЗ) — ($31,2 \pm 1,4$) бала (у здорових осіб — ($68,8 \pm 1,2$) бала; $p < 0,05$). Істотно зменшеними були також показники фізичного функціонування (ПФФ) та рольового фізичного функціонування (ПРФФ), які у хворих дорівнювали у середньому відповідно ($28,1 \pm 1,7$) і ($24,6 \pm 1,4$) бала, а у здорових осіб — ($59,1 \pm 1,9$) та ($60,8 \pm 1,6$) бала ($p < 0,05$).

У хворих на ХГ та ХП до лікування були також істотно зменшеними показники психічного здоров'я (див. рис. 2). Особливо низьким у хво-

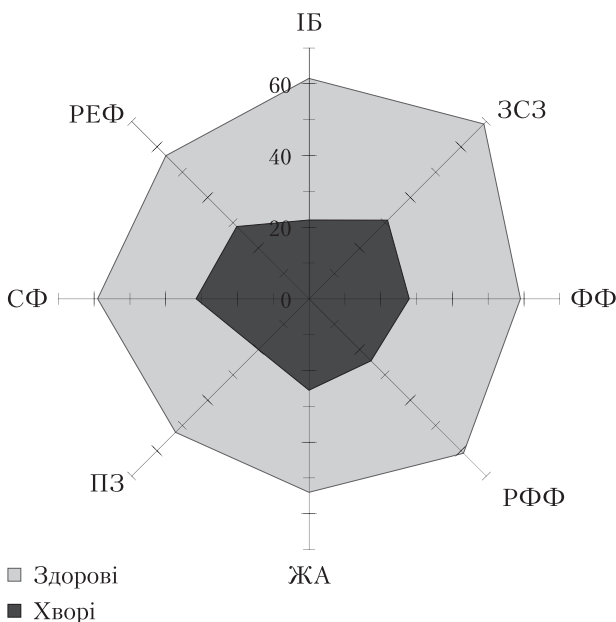


Рис. 2. Показники якості життя у хворих до лікування (за шкалою SF-36).

ІБ — інтенсивність болю, ЗСЗ — загальний стан здоров'я, ФФ — фізичне функціонування, РФФ — рольове фізичне функціонування, ЖА — життєва активність, ПЗ — психічне здоров'я, СФ — соціальне функціонування, РЕФ — рольове емоційне функціонування

рих виявився показник життєздатності (ПЖ), який у середньому становив ($25,8 \pm 1,6$) бала, у здорових осіб — ($54,2 \pm 1,7$) бала ($p < 0,05$).

Також низьким у наших пацієнтів був показник психологічного здоров'я (ППЗ) — ($20,4 \pm 1,2$) бала, тоді як у здорових осіб він дорівнював у середньому ($52,6 \pm 1,2$) бала ($p < 0,05$). Відчуття невпевненості, безпорадності хворих зумовили зниження показників соціального функціонування (ПСФ) та рольового емоційного функціонування (ПРЕФ) (див. рис. 2) — відповідно ($31,4 \pm 2,2$) та ($28,7 \pm 1,4$) бала, що було вірогідно нижче, ніж у здорових осіб (($59,1 \pm 1,5$) і ($56,7 \pm 1,3$) бала; $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на медикаментозні ХГ та ХП була значно зниженою якість життя.

3. Біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки та ліпідний спектр крові

Для реалізації мети дослідження до початку лікування було проведено порівняльний аналіз біохімічних показників, які характеризують функціональні проби печінки у пацієнтів основної групи та групи порівняння. Встановлено вірогідну різницю між групами за вивченими показниками.

У хворих виявлено наявність помірної гіпербілірубінемії, переважно за рахунок підвищення фракції прямого (зв'язаного) білірубину, гіпертрансфераземії (табл. 5). В основній групі та групі порівняння вміст загального білірубину у крові в середньому в 1,33 та 1,53 разу перевищував норму, а фракції прямого (зв'язаного) білірубину — в 2,9 та в 3,3 разу ($p < 0,001$).

Активність АЛТ була в 2,87 разу вищою за норму ($p < 0,001$) в основній групі та в 2,97 разу — в групі порівняння ($p < 0,001$), активність АСТ — відповідно у 2,44 ($p < 0,001$) і 3,22 разу ($p < 0,001$), активність ГГТП — у 1,42 та 1,61 разу ($p < 0,001$), активність ЛФ — в 1,45 ($p < 0,05$) і 1,68 разу ($p < 0,05$), рівень ЛДГ_{заг} — в 1,18 та 1,21 разу ($p < 0,05$), сума ізоферментів ЛДГ₄₊₅ у крові — 2,36 ($p < 0,001$) і 2,7 разу ($p < 0,001$). Отже, у хворих на медикаментозні ХГ та ХП мали місце біохімічні синдроми цитолізу і холестази, а також біохімічні ознаки токсичного ураження печінки, про що свідчило підвищення вмісту ГГТП.

Вміст загального білка в сироватці крові суттєво не відрізнявся від норми, однак виявлено вірогідне зниження рівня альбумінів та підвищення вмісту γ -глобулінів у сироватці крові в основній та групі порівняння). Це свідчить про порушення білковосинтетичної функції печінки.

Рівні холестерину, ЛПНГ, ЛПДНГ і тригліцеридів у сироватці крові хворих в обох групах ві-

рогідно перевищували верхню межу норми ($p < 0,05$), а ЛПВГ — був знижений, індекс атерогенності суттєво не відрізнявся від норми. Вміст α -холестерину в обстежених хворих виявився зниженим, що свідчить про зниження синтетичної функції печінки.

Таким чином, до початку лікування встановлено вірогідні відмінності за показниками функціонального стану печінки між пацієнтами основної і групи порівняння, що свідчить про тяжче ураження печінки у хворих з поєднаною етіологією ХГ.

4. Функціональний стан підшлункової залози у пацієнтів із медикаментозним гепатитом та хронічним панкреатитом

Важливі дані отримано при аналізі копрограми. Стеаторея мала місце у 35 (38,0%) хворих групи порівняння і у 43 (18,2%) — основної.

Рівень фекальної панкреатичної еластази-1 також свідчив про більшу вираженість зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих групи порівняння, ніж у пацієнтів основної групи. Дані дослідження вмісту фекальної панкреатичної еластази-1 були чутливішими щодо виявлення екзокринної панкреатичної недостатності на відміну від клінічних виявів та даних копрограми. Зокрема тяжку панкреатичну недостатність (вміст фекальної еластази-1 < 100 мкг/г) виявлено у 39 хворих групи порівняння і у 50 — основної, помірну панкреатичну недостатність за результатами дослідження вмісту еластази в калі (від 100 до 150 мкг/г) — відповідно у 19 і 49 хворих, легку недостатність (від 150 до 200 мкг/г) — у 23 та 59 хворих, нормальні показники (> 200 мкг/г) — в 11 і 78 хворих (рис. 3).

В основній групі значне збільшення активності α -амілази в крові (в 2,5–3,0 рази) мало місце у 134 (56,8%) хворих, а в групі порівняння — у 24 (26,1%) хворих. Активність ліпази підвищувалася частіше — у 256 (78,0%) хворих — відповідно у 202 (85,6%) і 54 (58,7%) хворих.

Таким чином, у всіх обстежених хворих були достовірно підвищений вміст α -амілази та Р-ізоамілази в крові та відповідно підвищена активність α -амілази і Р-ізоамілази в сечі.

Ми проаналізували також дебїти уроамілази. D_1 був достовірно підвищеним у всіх хворих, що відповідає збільшенню активності α -амілази в сечі, D_2 — також достовірно підвищеним, причому переважно за рахунок збільшення показника у хворих основної групи ($77,64 \pm 4,03$) мккат/л (порівняно з контрольною групою; $p < 0,05$), D_3 — достовірно підвищеним лише у хворих групи порівняння (($56,03 \pm 4,04$) мккат/л. У всіх

Таблиця 5. Функціональні проби печінки та ліпідний спектр крові у хворих на хронічний гепатит та хронічний панкреатит ($M \pm m$)

| Показник | Усі хворі | Основна група (n = 236) | Група порівняння (n = 92) | Контрольна група |
|---------------------------------------|--------------|-------------------------|---------------------------|------------------|
| Загальний білірубін, мкмоль | 25,7 ± 1,2* | 24,2 ± 1,0* | 27,1 ± 1,9* | 17,3 ± 1,2 |
| Прямий білірубін, мкмоль | 8,1 ± 0,7* | 7,5 ± 0,3* | 8,6 ± 0,5* | 2,6 ± 0,7 |
| АЛТ, ОД/л | 71,7 ± 1,5* | 70,4 ± 1,3* | 73,1 ± 1,4* | 24,5 ± 1,6 |
| АСТ, ОД/л | 63,7 ± 1,4* | 55,2 ± 1,6* | 72,1 ± 1,3* | 22,4 ± 1,8 |
| ЛДГ _{заг} , мкмоль/(л · год) | 2,39 ± 0,05* | 2,38 ± 0,04* | 2,44 ± 0,06* | 2,02 ± 0,05 |
| ЛДГ ₁₊₂ , % | 69,6 ± 2,4 | 70,6 ± 2,2 | 68,5 ± 2,3 | 77,4 ± 2,8 |
| ЛДГ ₃ , % | 15,1 ± 1,4 | 15,0 ± 1,2 | 15,2 ± 1,3 | 16,5 ± 1,1 |
| ЛДГ ₄₊₅ , % | 15,5 ± 0,7* | 14,4 ± 0,6* | 16,5 ± 0,8* | 6,1 ± 0,2 |
| ЛФ, ммоль/л | 256,3 ± 8,4* | 237,4 ± 8,6* | 275,2 ± 8,2* | 163,7 ± 8,2 |
| ГТП, мкмоль/л | 58,5 ± 1,4* | 54,8 ± 2,2* | 62,2 ± 1,8* | 38,2 ± 2,7 |
| Загальний білок, г/л | 65,0 ± 3,0 | 64,0 ± 6,0 | 65,0 ± 5,0 | 67,0 ± 6,0 |
| Альбуміни, % | 46,4 ± 1,6* | 45,8 ± 1,9* | 46,6 ± 1,4* | 53,7 ± 1,4 |
| Глобуліни, % | | | | |
| α ₁ | 2,4 ± 0,3 | 2,3 ± 0,5 | 2,4 ± 0,3 | 2,7 ± 0,6 |
| α ₂ | 7,3 ± 0,6 | 7,5 ± 0,5 | 7,3 ± 0,8 | 7,9 ± 0,4 |
| β | 15,1 ± 1,3 | 15,3 ± 1,2 | 15,0 ± 1,4 | 15,6 ± 2,0 |
| γ | 29,3 ± 0,7* | 29,7 ± 0,3* | 29,1 ± 0,9* | 20,2 ± 1,6 |
| Загальні ліпіди, г/л | 8,6 ± 0,7* | 8,7 ± 0,4* | 8,4 ± 0,5* | 5,2 ± 0,3 |
| Холестерин, ммоль/л | 9,3 ± 0,3* | 9,5 ± 0,5* | 9,2 ± 0,4 | 4,9 ± 0,9 |
| α-Холестерин, ммоль/л | 0,84 ± 0,08* | 0,86 ± 0,12* | 0,83 ± 0,05* | 1,76 ± 0,15 |
| ХС ЛПНГ, % | 54,6 ± 0,7* | 54,2 ± 0,7* | 54,5 ± 0,5* | 46,8 ± 1,7 |
| ХС ЛПДНГ, % | 32,5 ± 0,3* | 32,7 ± 0,4* | 32,4 ± 0,5* | 27,9 ± 1,3 |
| ХС ЛПВГ, % | 13,4 ± 0,6* | 13,1 ± 0,7* | 13,5 ± 0,4* | 25,8 ± 1,6 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 3,06 ± 0,14* | 3,11 ± 0,08* | 3,03 ± 0,16* | 1,23 ± 0,18 |
| Індекс атерогенності | 4,07 ± 0,22* | 4,06 ± 0,29* | 4,08 ± 0,26* | 2,01 ± 0,52 |

Примітка. * Різниця щодо показників здорових осіб статистично значуща ($p < 0,05$).

хворих середнє значення D_3 було збільшене недостовірно. K_1 виявився збільшеним у загальній вибірці хворих і у хворих основної групи ($1,99 \pm 0,04$; $p < 0,05$). Середнє значення K_2 у загальній вибірці хворих не було підвищеним достовірно, істотно збільшеним було лише у хворих групи порівняння ($1,45 \pm 0,03$; $p < 0,05$). Аналізуючи показники панкреатичних ферментів у крові та сечі, дебїти уроамілази і коефіцієнти індукції ендогенного панкреозиміну, припускали, що до харчової стимуляції у хворих мало місце виражене «ухиляння» ферментів у кров. Через 30 хв після прийому стандартного сніданку відбувалося посилення цього ухиляння за рахунок хворих основної групи (збільшення величини D_2

і K_1). Через 60 хв після прийому стандартного сніданку відзначено утруднення відтоку панкреатичного секрету переважно у хворих групи порівняння (збільшення величини D_3 і K_2).

Перше зондове дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ проводили по закінченні третього етапу лікування, тобто через 4 міс від початку терапії. Зондове дослідження виконано 52 хворим основної групи і 20 — групи порівняння.

До введення стимуляторів панкреатичної секреції величина дебїтів бікарбонатів і ферментів, а також об'єм дуоденального вмісту не були знижені достовірно. Після введення еуфіліну та глюконату кальцію об'єм отриманого дуоденального вмісту був достовірно зниженим лише

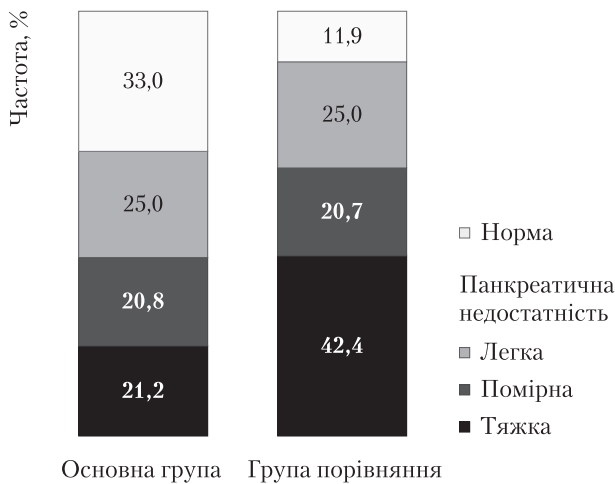


Рис. 3. Частота панкреатичної недостатності різного ступеня і нормальної зовнішньої секреції підшлункової залози в обстежених хворих

в групі порівняння (до $(104,2 \pm 10,1)$ мл/год; $p < 0,05$), тоді як середній показник у загальній вибірці хворих не був суттєво зменшеним. Аналогічну динаміку виявлено щодо дебіту бікарбонатів. Дебіт-година трипсину мала лише недовірну тенденцію до зниження як у загальній вибірці хворих, так і в обох групах хворих. Дебіти α -амілази, Р-ізоамілази та ліпази були достовірно зменшені як у загальній вибірці хворих, так і в обох групах. Ми припустили, що зменшення об'єму одержуваного вмісту у хворих групи порівняння пов'язане з ускладненням відтоку панкреатичного секрету, що відповідає порушеному співвідношенню $D_3 > D_2$, а також збільшенню величини K_2 у цій групі. Зниження величини дебітів ліпази, α -амілази і Р-ізоамілази, ймовірно, пояснюється «ухилянням» ферментів у кров, оскільки зменшення активності панкреатичних ферментів у дуоденальному вмісті в поєднанні з підвищенням їх рівня в крові (сечі) є класичним виявом цього феномену.

Ми проаналізували також типи зовнішньої секреції ПЗ. В основній групі переважав верхній обтураційний тип — у 38 (73,1 %) хворих (рис. 4). Цей тип розвивається при набряку ПЗ, що відповідає даним про вираженіше «ухиляння» ферментів у кров у цих хворих, більш значне підвищення величини D_2 і K_1 порівняно зі значеннями D_3 і K_2 . Значно рідше в основній групі визначався нижній обтураційний тип секреції ПЗ, характерний для порушення відтоку панкреатичного секрету на рівні головної протоки. Ще рідше виявляли гіпосекреторний тип, який розвивається при значному зниженні екзокринної функції ПЗ, та гіперсекреторний тип, типовий для ранніх

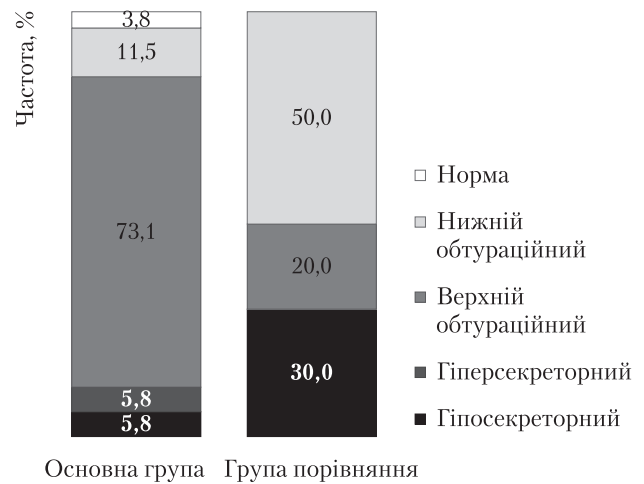


Рис. 4. Частота різних типів зовнішньої секреції підшлункової залози за результатами зондового дослідження після третього етапу лікування

стадій панкреатиту і легких змін паренхіми. Нормальну панкреатичну секрецію, що свідчить про мінімальні зміни ПЗ зі збереженням її зовнішньосекреторної функції повною мірою, зафіксовано лише у 2 хворих цієї групи.

У хворих групи порівняння виявили інші частоту і співвідношення типів панкреатичної секреції за результатами зондового дослідження (див. рис. 4). Так, переважав нижній обтураційний тип секреції — у 10 (50,0 %) хворих. Рідше визначали гіпосекреторний і верхній обтураційний тип. Отже, у групі порівняння домінувало порушення зовнішньої секреції, зумовлене утрудненням відтоку соку ПЗ на рівні вірсунгової протоки. Цьому відповідало зменшення об'єму стимульованої секреції ПЗ при зондовому дослідженні, підвищення значень D_3 і K_2 . Значно частіше, ніж в основній групі, виявляли гіпосекреторний тип панкреатичної секреції. Ми пояснюємо це тим, що прийом алкоголю ще до лікарського впливу на ПЗ призвів до фіброзу та атрофії її паренхіми і зниження зовнішньої секреції. Цим даним відповідають частіше, ніж в основній групі, клінічні вияви функціональної недостатності ПЗ, зниження вмісту фекальної еластази-1. Найбільш рідкісним у групі порівняння був верхній обтураційний тип панкреатичної секреції. Не виявлено гіперсекреторний і нормальний тип (див. рис. 4). Це свідчить про тяжче ураження ПЗ у хворих із поєднаною етіологією ХП.

При оцінці ендокринної функції ПЗ виявилось, що середні рівні глюкози та імунореактивного інсуліну в крові не мали достовірних відмінностей від контрольних показників (відповідно $(4,80 \pm 0,22)$ ммоль/л і $(16,4 \pm 1,4)$ мкОД/мл.

Суттєвих відмінностей за цими показниками між групами не виявлено.

5. Результати сонографії та ультразвукової гістографії печінки і підшлункової залози у пацієнтів із медикаментозним гепатитом та хронічним панкреатитом

За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, у 328 (100,0%) хворих на МГ та ХП установлено збільшення розмірів печінки. Підвищення ехогенності її паренхіми мало місце у 85 (36,0%) хворих основної групи та у 64 (69,6%) — групи порівняння, ущільнення стінок внутрішньопечінкових жовчних протоків — відповідно у 74 (31,4%) та 47 (51,1%) пацієнтів, неоднорідність структури печінки — у 192 (81,4%) та 85 (92,4%) хворих.

Потовщення стінки жовчного міхура виявлено у 80 (34,0%) обстежених основної групи та у 59 (64,1%) — групи порівняння, деформацію жовчного міхура перетинками — відповідно у 58 (24,6%) та 35 (38,0%) пацієнтів, наявність у порожнині жовчного міхура детриту («замазки»), тобто концентрованої жовчі та часто сладжу (мікролітів), за сонографічними даними, — у 43 (18,2%) та 33 (35,9%) осіб. Отримані дані свідчать про тяжче ураження, за даними сонографії органів гепатобіліарної системи, за наявності змішаної, тобто медикаментозної та алкогольної, етіології ХГ.

У діагностиці та оцінці тяжкості медикаментозного ХП ми надавали особливого значення результатам сонографії ПЗ. Збільшення розмірів ПЗ або її частини найчастіше виявляли в основній групі — у 94 (39,8%) хворих, тоді як у групі

порівняння — у 18 (19,6%) хворих, неоднорідність структури ПЗ — майже з однаковою частотою — у 225 (95,3%) і 88 (95,7%) хворих, зниження ехогенності тканини ПЗ — у 178 (75,4%) та 23 (25,0%) хворих, підвищення ехогенності тканини ПЗ — у 58 (25,6%) і 69 (75,0%) хворих, нечіткість контурів ПЗ — у 142 (60,2%) та 57 (62,0%) хворих, розширення вірсунгової протоки — у 28 (11,9%) і 31 (33,7%) хворого, кальцифікати тканини ПЗ — у 48 (52,2%) та 21 (8,9%) хворого, псевдокісти ПЗ — у 18 (19,6%) і 25 (10,6%) хворих. Отже, в групі порівняння частіше, ніж в основній групі виявлено підвищення ехогенності тканини ПЗ, наявність псевдокист і кальцифікатів в її тканині, розширення головної панкреатичної протоки, а в основній групі — збільшення розмірів ПЗ або її частин, а також зниження ехогенності паренхіми органа.

Виразніше підвищення ехогенності ПЗ у хворих групи порівняння кількісно виражалося у збільшенні показника L ультразвукової гістограми — $36,4 \pm 1,6$, а у хворих основної групи — $26,2 \pm 1,9$ ($p < 0,05$). Показники обох груп були достовірно вищими, ніж у здорових осіб. Показник однорідності був достовірно знижений в обох групах — в основній групі до $(7,80 \pm 0,53)\%$, у групі порівняння — до $(8,10 \pm 0,47)\%$. Обидва показники були нижчими, ніж у здорових осіб, але між собою суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$). Гістографічний коефіцієнт був зниженим у хворих обох груп порівняно з нормою — у хворих основної групи — до $52,1 \pm 3,2$, у пацієнтів групи порівняння — до $37,9 \pm 3,4$ ($p < 0,05$). Гістографічний коефіцієнт у хворих групи порівняння був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів основної групи.

При повторній сонографії ПЗ, яку ми проводили після лікування, було виявлено, що збільшення розмірів ПЗ або її частини визначалося у 23 (19,8%) хворих 1-ї основної лікувальної групи, 7 (6,1%) хворих 2-ї основної лікувальної групи і 32 (32,6%) хворих групи порівняння (рис. 5). Тобто, значно рідше після терапії збільшення розмірів ПЗ мало місце серед хворих 2-ї основної лікувальної групи: в 3,25 разу рідше в порівнянні з 1-ю основною лікувальною групою і в 5,34 разу рідше при зіставленні з групою порівняння. Отже, лікувальний комплекс, який ми призначали в 2-й основній лікувальній групі (з включенням «Нольпази»), ефективніше сприяє зменшенню набряку ПЗ, ніж інші варіанти терапії. Цьому відповідає більш рідке зниження ехогенності тканини ПЗ в 2-й основній групі. При повторному дослідженні цей симптом виявлено у 22 (19,3%) хворих 2-ї основної лікувальної групи, у 39 (33,6%) хворих 1-ї основної лікувальної

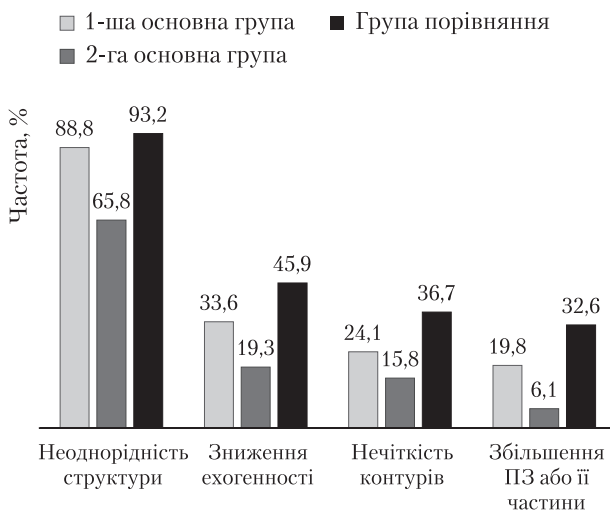


Рис. 5. Частота сонографічних ознак ХП після лікування

групи і у 45 (45,9%) хворих групи порівняння (див. рис. 5). Переваги того ж варіанта лікування ми відзначили і при аналізі частоти нечіткості контурів ПЗ. Цей симптом після трьох етапів лікування мав місце у 28 (24,1%) хворих 1-ї основної лікувальної групи, у 18 (15,8%) хворих 2-ї основної лікувальної групи і у 36 (36,7%) хворих групи порівняння. Дещо рідше після терапії виявляли неоднорідність тканини ПЗ в 2-й основній лікувальній групі, де вона була виявлена у 75 (65,8%) хворих, тоді як у групі порівняння — у 92 (93,9%) хворих, а в 1-й основній лікувальній групі — у 103 (88,8%) хворих (див. рис. 5).

6. Біохімічні показники у хворих на медикаментозний гепатит та хронічний панкреатит

З огляду на важливу роль показників аденілової системи, СМІ, активності процесів ПОЛ та пригнічення функціонального стану системи АОЗ з розвитком оксидативного стресу у хворих з хронічними та рецидивуючими патологічними процесами ми вважали за доцільне провести аналіз патогенетичної ролі цих змін метаболічного гомеостазу у пацієнтів із МГ та ХП (у 236 пацієнтів основної групи та 92 осіб групи порівняння).

При проведенні біохімічного дослідження до лікування встановлено, що в обстежених хворих на МГ та ХП відзначено підвищення концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові — як кінцевого (МДА), так і проміжних (ДК). У табл. 6 наведено дані щодо активності процесів ліпопероксидації в обстежених хворих до лікування. В групі порівняння підвищення вмісту продуктів ПОЛ (МДА і ДК) у крові та величини ПГЕ було максимальним. Рівень МДА у сироватці крові осіб основної групи перевищував відповідний показник норми в середньому в 2,53 разу ($p < 0,001$), ДК — в 2,56 разу ($p < 0,001$).

Інтегральний індекс ПГЕ, який у цілому характеризує стійкість біомембран еритроцитів до дії гемолітичних чинників, у період загострення хронічного патологічного процесу в ПЗ та печінці також був вірогідно збільшений та перевищував фізіологічну норму в 3,49 разу ($p < 0,001$). Таким чином, до початку лікування у хворих на МГ та ХП мало місце суттєве підвищення вмісту показників ПОЛ, тобто значна активація процесів ліпопероксидації у біомембранах клітинних і внутрішньоклітинних композицій.

У групі порівняння до лікування також відзначено підвищення концентрації метаболітів ПОЛ у сироватці крові — вміст МДА в середньому перевищував норму в 2,84 разу ($p < 0,001$), ДК — у 2,79 разу ($p < 0,001$), величина ПГЕ — в

3,71 разу ($p < 0,001$), що свідчить про зниження резистентності клітинних біомембран, зокрема еритроцитарних, до дії пошкоджувальних чинників унаслідок активації у цих біомембранах процесів ліпопероксидації. Виявлено суттєву відмінність за показниками ПОЛ у хворих обох груп, зокрема значну активацію процесів ліпопероксидації при ХГ та ХП змішаної етіології.

Таким чином, до початку лікування в обох групах хворих на МГ та ХП мали місце чітко виражені зміни біохімічних показників, які характеризують стан ПОЛ, а саме значне підвищення концентрації у крові продуктів ліпопероксидації — МДА і ДК, що свідчило про активацію процесів ПОЛ у біомембранах клітин. Ці дані підтверджено результатами дослідження інтегрального показника ПГЕ.

Вихідний рівень ліпопероксидації у хворих на МГ та ХП суттєво перевищував норму. Виявлено тенденцію до більш значного підвищення вмісту показників ПОЛ у хворих групи порівняння та величини ПГЕ. У нормі рівновага процесів пероксидації ліпідів в організмі підтримується завдяки регуляторній дії системи АОЗ, до якої належать каталаза, яка запобігає акумуляції перекису водню, котрий утворюється при аеробному окисненні, та СОД, яка каталізує процеси дисмутації супероксидних радикалів [13]. Порушення рівноваги ПОЛ–АОЗ має суттєве патогенетичне значення для розвитку хронічних дифузних уражень органів травної системи [13], тому нами було вивчено активність ферментів системи АОЗ у крові хворих на МГ та ХП.

У пацієнтів у період загострення хронічної патології печінки та ПЗ відзначено вірогідні зміни ферментів системи АОЗ. До початку лікування виявлено зниження активності СОД у всіх хворих поряд з різноспрямованими змінами активності каталази. Підвищення активності каталази

Таблиця 6. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у хворих на медикаментозний гепатит та хронічний панкреатит до лікування (М ± m)

| Показник | Норма | Основна група (n = 236) | Група порівняння (n = 92) |
|---------------|------------|-------------------------|---------------------------|
| МДА, мкмоль/л | 3,2 ± 0,1 | 8,1 ± 0,17* | 9,1 ± 0,21** |
| ДК, мкмоль/л | 6,2 ± 0,15 | 15,9 ± 0,4* | 17,3 ± 0,3** |
| ПГЕ, % | 3,5 ± 0,06 | 12,2 ± 0,2* | 13,0 ± 0,4** |

Примітка. * Різниця щодо норми статистично значуща ($p < 0,001$). ** Різниця щодо показників основної групи статистично значуща ($p < 0,05$).

зафіксовано у 35 (14,8%) хворих основної групи та у 7 (7,6%) — групи порівняння, зниження ензимної активності каталази — відповідно у 171 (72,5%) та 77 (83,7%) пацієнтів, нормальну активність — у 30 (12,7%) і 8 (8,7%) пацієнтів. Отже, активність каталази у хворих основної групи була більш підвищеною відносно норми, що, ймовірно, пов'язане з компенсаторним підвищенням активності ферменту у відповідь на активізацію процесів ПОЛ. Середнє значення активності каталази у хворих основної групи до початку проведення терапевтичних заходів було менше за відповідний показник норми в 1,58 разу ($p < 0,001$), у групі порівняння — в 1,66 разу ($p < 0,001$) (табл. 7).

Активність СОД в основній групі пацієнтів була в середньому в 1,89 разу нижчою за показник норми ($p < 0,001$), у групі порівняння — в 2,1 разу ($p < 0,001$).

Таким чином, активність ферментів системи АОЗ (каталази, СОД) у пацієнтів із МГ та ХП до початку лікування в цілому була переважно нижчою за норму, більш значне зменшення значених показників спостерігали у пацієнтів

групи порівняння. Отримані дані свідчать, що поряд з активацією процесів ПОЛ у хворих на МГ та ХП має місце пригнічення активності системи АОЗ, більш значно виражене у пацієнтів групи порівняння.

Для детального аналізу цього положення проаналізували також показники редокс-системи глутатіону, а саме вміст у крові ВГ та ОГ (табл. 8). Дослідження проводили в ті самі терміни, що і попередні.

Рівень ВГ, який підтримує високу активність тіолвмісних ферментів та чинить стабілізуючий вплив на вміст високореакційних SH-груп у мембранах еритроцитів, був зниженим у середньому в 1,45 разу щодо норми у пацієнтів основної групи та в 1,79 разу — у хворих групи порівняння ($p < 0,05$).

Концентрація ОГ до початку проведення лікувальних заходів перевищувала норму в середньому в 3,25 разу в основній групі та в 3,81 разу — в групі порівняння ($p < 0,001$), величина співвідношення ВГ/ОГ відповідно в 4,7 та 6,8 разу була нижчою за норму ($p < 0,001$).

Таким чином, у хворих на МГ та ХП до лікування мав місце дисбаланс у СГ, про що свідчило зниження величини коефіцієнта ВГ/ОГ. Можливо, це пов'язано зі збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидації. Виявлені зміни в СГ були більш виражені в групі порівняння, що свідчило про значніші порушення метаболічного гомеостазу.

При дослідженні активності специфічних ферментів редокс-системи глутатіону в обстежених хворих встановлено, що у більшості пацієнтів до початку лікування мало місце вірогідне зниження активності всіх трьох вивчених ферментів, які беруть участь у регенерації ВГ з ОГ. Таким чином, можна вважати, що суттєве зниження вмісту ВГ в

Таблиця 7. Активність ферментів системи антиоксидантного захисту у крові хворих на медикаментозний гепатит та хронічний панкреатит до лікування, МО мг/Нб (М ± m)

| Показник | Норма | Основна група (n = 236) | Група порівняння (n = 92) |
|----------|-------------|-------------------------|---------------------------|
| Каталаза | 392,0 ± 8,0 | 258 ± 6,3* | 236 ± 6,1*# |
| СОД | 28,5 ± 1,6 | 15,6 ± 1,4* | 14,0 ± 1,7*# |

Примітка. * Різниця щодо норми статистично значуща ($p < 0,001$). # Різниця щодо показників основної групи статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 8. Показники системи глутатіону у хворих на медикаментозний гепатит та хронічний панкреатит до лікування (М ± m)

| Показник | Норма | Основна група (n = 44) | Група порівняння (n = 36) |
|---|-------------|------------------------|---------------------------|
| ВГ, ммоль/л | 1,00 ± 0,07 | 0,69 ± 0,04** | 0,56 ± 0,03**** |
| ОГ, ммоль/л | 0,16 ± 0,02 | 0,52 ± 0,02*** | 0,61 ± 0,02**** |
| ВГ/ОГ | 6,25 ± 0,03 | 1,33 ± 0,02*** | 0,92 ± 0,02**** |
| ГП, нмоль ГВ/(хв · г Нб) | 156,2 ± 6,3 | 122,4 ± 5,3* | 115,2 ± 5,3*# |
| ГР, мкмоль НАДФ ₂ /(хв · г Нб) | 35,4 ± 1,5 | 24,3 ± 1,6** | 22,9 ± 1,6**** |
| ГТ, нмоль ГВ/(хв · г Нб) | 139,5 ± 5,4 | 97,3 ± 5,4** | 91,7 ± 5,4**** |

Примітка. Різниця щодо норми статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Різниця щодо показників основної групи статистично значуща ($p < 0,05$).

обстежених хворих пов'язане саме з недостатньою активністю ферментів системи глутатіону, які забезпечують відновлення ОГ та поповнення внаслідок цього пулу ВГ у крові. Активність ГП була зниженою в основній групі в середньому в 1,28 разу ($p < 0,05$), у групі порівняння — в 1,36 разу ($p < 0,05$), активність ГР — відповідно в 1,46 та 1,55 разу ($p < 0,01$), активність ГТ — в 1,43 і 1,52 разу ($p < 0,01$). Отже, показники активності всіх вивчених специфічних ферментів СГ до початку лікування в основній та групі порівняння відрізнялися, при цьому більш значне пригнічення вивчених показників відзначено за наявності змішаної етіології МГ та ХП.

До початку лікування в усіх обстежених хворих на МГ та ХП концентрація МСМ у сироватці крові істотно підвищувалася (норма — $(0,52 \pm 0,02)$ г/л): в основній групі — $(2,17 \pm 0,06)$ г/л (перевищення норми в середньому в 4,17 разу; $p < 0,001$), у групі порівняння — $(2,37 \pm 0,04)$ г/л (перевищення норми в 4,56 разу; $p < 0,001$).

Отримані дані свідчать про наявність у хворих з поєднаною патологією гепатобіліарної системи та гастродуоденальної зони чітко вираженого СМІ, вираженість змін вивчених показників була більш значною за наявності ХП та ХГ змішаної, тобто алкогольної та медикаментозної, етіології.

Висновки

Для медикаментозного гепатиту найтипівшими є скарги на дискомфорт і тяжкість у правому підребер'ї, які турбують більше ніж половину хворих (54,3%). Для хронічного панкреатиту характерні больовий і диспептичний синдроми, причому абдомінальний біль в 1,25 разу інтенсивніший у хворих, які не зловживають алкоголем, а диспептичний синдром в 1,34 разу більш виражений у хворих з алкогольною етіологією хронічного панкреатиту. Вираженим є синдром інтоксикації.

У хворих на медикаментозний гепатит та хронічний панкреатит відзначено зміни функціонального стану печінки: помірно виражені біо-

хімічні синдроми цитолізу та холестазу, ознаки токсичного ураження печінки, порушення її синтетичної функції. У хворих із алкогольною етіологією ураження печінки ці порушення є більш значними. Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози частіше розвивається і перебігає тяжче у хворих, які зловживали алкоголем та приймали панкреатоксичні препарати. У цих хворих тяжка зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози розвивається вдвічі частіше, у них переважає нижній обтураційний тип, а у хворих лише з медикаментозною етіологією хронічного панкреатиту — верхній обтураційний тип панкреатичної секреції.

У хворих на хронічний панкреатит медикаментозної та алкогольної етіології реєструються дифузні сонографічні зміни печінки. Характерними є сонографічні ознаки хронічного холециститу поза загостренням. Для хронічного панкреатиту у хворих, які не зловживають алкоголем, характерні такі сонографічні зміни підшлункової залози: збільшення розмірів залози, зниження ехогенності, неоднорідність структури, нечіткість контурів. При змішаній етіології хронічного панкреатиту частіше виявляють підвищення ехогенності, кальцифікати і псевдокісти підшлункової залози, розширення вірсунгової протоки.

У хворих на медикаментозний гепатит та хронічний панкреатит формується синдром метаболічної інтоксикації, підвищується інтенсивність перекисного окиснення ліпідів і знижується активність системи антиоксидантного захисту. Більше виражені зсуви виявлено у пацієнтів з наявністю хронічного гепатиту та хронічного панкреатиту алкогольної етіології.

У хворих на медикаментозний гепатит та хронічний панкреатит типовим є порушення ліпідного профілю крові, що виражається у підвищенні вмісту в сироватці крові атерогенних фракцій ліпопротеїдів та загального холестерину.

У хворих на медикаментозний гепатит та хронічний панкреатит значно знижена якість життя, зокрема показники фізичного та психічного здоров'я.

Список літератури

1. Андреев Л.И., Кожемякин Л.А. Методика определения маломолекулярного диальдегида // Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 41—43.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Лекарственно-индуцированные поражения печени: особенности выявления, постановки диагноза и ведения пациентов // Здоров'я України. — 2012. — № 2. — С. 32—35.
3. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Цирроз печени и его осложнения. — К.: Здоров'я України, 2011. — 576 с.
4. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. — М.: Бионика, 2002. — С. 254—258.
5. Бельмер С.В. Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора // Лечащий врач. — 2009. — № 7. — С. 14—17.

6. Богер М. М. Методы исследования поджелудочной железы. — Новосибирск: Наука, 1982. — 240 с.
7. Гаврилов Б. В., Гаврилова А. Р., Хмара Н. Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов // Лаб. дело. — 1988. — № 2. — С. 60—63.
8. Громашевская Л. Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // Лаб. диагностика. — 1997. — № 1. — С. 11—16.
9. Громашевская Л. Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов // Лаб. диагностика. — 2006. — № 1. — С. 3—13.
10. Губергриц Н. Б., Барина Н. Е., Беляев В. В. и др. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита // Мед. визуализация. — 2002. — № 1. — С. 48—58.
11. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Ключков А. Е. Лекарственный панкреатит: патогенез, классификация, диагностика, лечение // Вестн. Клуба Панкреатологов. — 2011. — № 3. — С. 16—20.
12. Губергриц Н. Б., Христин Т. Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
13. Зборовская И. А., Банникова М. В. Антиоксидантная система организма. Ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // Вестн. РАМН. — 1995. — № 6. — С. 53—60.
14. Коржов В. И. Окислительные системы эндоплазматического ретикулума и митохондрий печени, их нарушения и коррекция в условиях экспериментальной интоксикации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1986. — 40 с.
15. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
16. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. — К.: Моррион, 2002. — 160 с.
17. Лапина Т. Л. Безопасность ингибиторов протонной помпы // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2009. — № 4. — С. 2—8.
18. Лендьял М. Ф., Желтвай В. В., Киртич Л. П. и др. Беззондовые методы исследования функционального состояния органов пищеварения: метод, рекомендации. — Ужгород: Б. и., 1985. — 16 с.
19. Лях Ю. И., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Med-Stat. — Донецк: Б. и., 2006. — 214 с.
20. Маев И. В., Оганесян Т. С., Кучерявый Ю. А. Сравнительная эффективность тройной антихеликобактерной терапии I линии при использовании препаратов пантопрозола и омепразола // Лечащий врач. — 2010. — № 2. — С. 92—95.
21. Мазо В. К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 1. — С. 47—53.
22. Мальцев Г. Ю., Тышко Н. В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Гигиена и санитария. — 2002. — № 2. — С. 69—72.
23. Мещишен И. Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови // Применение ферментов в медицине: Материалы докл. науч. конф. — Симферополь, 1987. — С. 135—136.
24. Николайчик В. В., Моин В. М., Кирковский В. В. и др. Способ определения «средних молекул» // Лаб. дело. — 1991. — № 10. — С. 13—18.
25. Передерий В. Г., Ткач С. М. Современные подходы к диагностике и лечению гастроэнтерологических заболеваний // Здоров'я України. — 2014. — № 11—12. — С. 16—18.
26. Решетилов Ю. И., Колкина В. Я. Гиперлипидемический панкреатит // Буковин. мед. вiсн. — 2011. — № 2. — С. 238—240.
27. Сервецкий К. Л., Чабан Т. В., Солтык С. М. Оценка интенсивности процессов перекисного окисления липидов и активности ферментов глутатионовой редокс-системы при токсичном гепатите у крыс // Укр. мед. альманах. — 2009. — Т. 12, № 3. — С. 146—149.
28. Скрипник І. М., Мельник Т. В., Потяженко М. М. Клінічна гепатологія: Навч. посібн. — Полтава: Дивосвіт, 2007. — 424 с.
29. Скрипник І. Н. Проблема гепатотоксичности антибактериальных препаратов с точки зрения современной медицины // Здоров'я України. — 2009. — № 7. — С. 36—37.
30. Степанов Ю. М. Хвороби органів травлення та гастроентерологічна допомога населенню України: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення // Здоров'я України. — 2014. — № 3. — С. 10—11.
31. Уманский В. Я., Зяблицев С. В., Чернобривцев П. А., Пищулина С. В. Использование информационной системы «УРАН» для управления качеством лабораторных исследований // Вестн. гигиены и эпидемиол. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 87—91.
32. Філіппов Ю. О., Скірда І. Ю. Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997—2006 рр.) // Гастроентерологія: Міжвід. зб. — Дніпропетровськ: Журф. фонд, 2008. — Вип. 40. — С. 3—10.
33. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Баскаков И. Н. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // Лаб. дело. — 1989. — № 6. — С. 71—72.
34. Харченко Н. В., Бабак О. Я., Дорофеев А. Э. и др. Обзор материалов 22-й Европейской гастроэнтерологической недели // Здоров'я України. — 2014. — № 4. — С. 8—10.
35. Шифф Ю. Р., Соррел М. Ф., Мэддрей У. С. Болезни печени по Шиффу: Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания; пер. с англ. под ред. Н. А. Мухина, Д. Т. Абдурахмановой, Э. З. Бурневича и др. — М.: Эотар-Медиа, 2011. — 480 с.
36. Biour M., Jaillon P. Drug-induced hepatic diseases // Pathol. Biol. — 1999. — Vol. 47. — P. 928—937.
37. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B. S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // Drug Saf. — 2006. — Vol. 29, N 9. — P. 769—784.
38. Cartmel M. T., Kingsnorth A. N., O'Reilly D. A. et al. Faecal elastase 1 measurement in chronic pancreatitis // Clin. Chem. Lab. Med. — 2005. — Vol. 43, N 1. — P. 97—98.
39. Cheer S. M., Prakash A., Faulds D., Lamb H. M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders // Drugs. — 2003. — Vol. 63, N 1. — P. 101—133.
40. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. by J. E. Dominguez-Munoz. — Oxford: A Blackwell Publ. Co., 2005. — 535 p.
41. Data on file. — KRKA: d.d., Novo mesto, Slovenia. — 2006.
42. Denk H. Drug-induced liver injury // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. — 2002. — Vol. 86. — P. 120—125.
43. Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99, N 7. — P. 1350—1354.
44. Forsmark C. E. Chronic pancreatitis and quality of life // Dig. Liver Dis. — 2006. — Vol. 38, N 2. — P. 116—118.
45. Kromer W., Krüger U., Huber R. et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates // Pharmacol. — 1998. — Vol. 56, N 2. — P. 57—70.
46. Lohr M., Andren-Sandberg A. Pancreatitis — diagnosis and therapy. — Bremen: UNI-MED, 2011. — 253 p.
47. Lorf T., Ramadori G., Ringe B. et al. The effect of pantoprazole on tacrolimus and cyclosporin A blood concentration in transplant recipients (letter) // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2000. — Vol. 56, N 5. — P. 439—440.
48. Parsons M. E. Pantoprazole, a new proton-pump inhibitor, has a precise and predictable profile of activity // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1996. — Vol. 8, suppl. 1. — P. 15—20.
49. Pue M. A., Laroche J., Meineke I., de Mey C. Pharmacokinetics of pantoprazole following single intravenous and oral administration to healthy male subjects // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1993. — Vol. 44, N 6. — P. 575—578.
50. Shin J. M., Sachs G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors // Gastroenterol. — 2002. — Vol. 123. — P. 1588—1597.
51. Tenner S. M., Steinberg W. M. Drug-induced acute pancreatitis // The Pancreas / Eds. H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Büchler et al. — Oxford: Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — P. 331—342.
52. Zimmerman H. J. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. — 2nd ed. — Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Н. В. Беляева

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького, Лиман

Рациональный выбор ингибитора протонной помпы для лечения хронического панкреатита в сочетании с медикаментозными поражениями печени

Часть 1. Исходное состояние поджелудочной железы и печени, метаболического гомеостаза. Качество жизни больных с сочетанной патологией

Приведен обзор литературы о метаболизме лекарственных средств в печени. Особое внимание уделено роли системы цитохрома P450 в этом метаболизме. Доказано, что пантопразол («Нольпаза») меньше, чем другие ингибиторы протонной помпы, влияет на активность ферментов системы цитохрома P450. Авторы провели собственное исследование, в котором обследовали 328 больных с сочетанной патологией. Доказано, что у больных существенно нарушены функциональное состояние печени и поджелудочной железы, развивается метаболическая интоксикация, повышается активность перекисного окисления липидов и снижается антиоксидантная защита, становится патологическим липидный спектр крови, снижается качество жизни.

Ключевые слова: хронический панкреатит, медикаментозный гепатит, функциональное состояние печени и поджелудочной железы, липидный профиль крови, метаболическая интоксикация, качество жизни.

N. B. Gubergrits, P. G. Fomenko, O. O. Golubova, N. V. Byelyayeva

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky, Lyman

Rational choice of proton pump inhibitor for the treatment of chronic pancreatitis combined with druginduced liver lesions

Part 1. Original state of the pancreas and liver, metabolic homeostasis. Quality of life of patients with comorbidity

The article represents a literature review on drugs' metabolism in the liver. Peculiar attention is paid to the role of P450 cytochrome system in this metabolism. It has been proved that pantoprazol (Nolpaza) affected the activity of P450 cytochrome system enzymes in a less degree than other proton pump inhibitors.

The authors conducted their own research, examining 328 patients with comorbidity. The investigation confirmed that patients had substantial disturbances of liver and pancreas function, the metabolic intoxication was developing, the activity of lipid peroxidation was increased, and antioxidant protection decreased. The blood lipid profile became pathological, and quality of life worsened.

Key words: chronic pancreatitis, druginduced hepatitis, functional state of liver and pancreas, blood lipid profile, metabolic intoxication, quality of life.

Контактна інформація

Губергриц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губергрица

E-mail: profnbg@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 14 січня 2016 р.