

УДК 616.37-002.2:616.12-008.331.1]-036.65:577.247  
DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.9-17

## ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ЛАНОК ГОМЕОСТАЗУ В МАНІФЕСТАЦІЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

*Архій Е. Й., Прилипко Л. Б., Галай Б. М.*

*ДВНЗ "Ужгородський національний університет", медичний факультет, м. Ужгород*

**Резюме.** Вступ. Імунозапальні розлади є причиною безлічі патологічних змін у організмі людини. Низка авторів вважають, що саме дисфункція у системі про- та антизапальних факторів є пусковим фактором виникнення коморбідних станів. Нас зацікавило дослідження запальної відповіді у пацієнтів із поєднаною патологією: хронічним панкреатитом (ХП) та гіпертонічною хворобою (ГХ).

**Мета дослідження:** оцінити закономірності динаміки імунозапальної реактивності у пацієнтів із хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою.

**Матеріали та методи.** Нами обстежено 102 пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у Хустській РЛ протягом 2017-2018 років із приводу загострення ХП у поєднанні з ГХ II стадії. Комплекс обстежень базувався на загальноклінічному, лабораторному дослідженні та додатковому визначенні рівнів інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-6),  $\alpha$ 1-антитрипсину, фібриногену, кортизолу, С-реактивного протеїну (СРБ). Уся вибірка була поділена на дві досліджувані групи в залежності від схеми лікування. I група (n=53) отримувала базисну терапію відповідно до вимог клінічних протоколів, лікування II групи (n=49) зводилось до призначення базової терапії з оптимізацією шляхом мінералокорекції (цинк, селен), призначення препарату, що містить  $\omega$ -3 ненасичені жирні кислоти та фолієвої кислоти. Тривалість терапії становила вісім тижнів. Визначалася динаміка абсолютних значень досліджуваних показників та досліджувалися кореляційні зв'язки зміни цих параметрів під впливом різних схем терапії.

**Результати досліджень:** у групі пацієнтів, для лікування яких застосовували оптимізовану терапію, спостерігалася більш виражена динаміка показників запалення у порівнянні з пацієнтами на базовій терапії. Досягнуто статистично значимого зниження рівнів усіх індикаторів запального процесу (ІЛ-6,  $\alpha$ 1-антитрипсину, фібриногену, лейкоцитів, ШОЕ) та зростання концентрації інактиватора запалення – ІЛ-4. Тому можемо припускати, що доповнення базової терапії сприяє швидшому інгібуванню продукції прозапальних маркерів за рахунок безпосереднього впливу на регуляцію запальної відповіді. Щодо кореляційних зв'язків, то взаємна зміна індикаторів запального процесу відбувалася по-різному, залежно від схеми лікування. Так, у I групі хворих виявлено достовірні позитивні кореляційні зв'язки слабкої сили між такими показниками: змінами концентрацій ІЛ-6 та альбуміну ( $r=0,26$ ,  $p=0,05$ ), змінами рівнів фібриногену та  $\alpha$ 1-антитрипсину ( $r=0,29$ ,  $p=0,03$ ), динамікою значень кортизолу та ІЛ-6 ( $r=0,29$ ,  $p=0,04$ ). Середньої сили достовірну кореляцію виявлено між змінами рівнів ШОЕ та лейкоцитів ( $r=0,46$ ,  $p=0,0005$ ), СРБ та концентрацією лейкоцитів ( $r=0,37$ ,  $p=0,006$ ). У пацієнтів II групи кореляційний аналіз презентував відмінні зв'язки між змінами досліджуваних показників. Було встановлено позитивну кореляцію середньої сили між динамікою таких показників: СРБ та рівнем лейкоцитів ( $r=0,36$ ,  $p=0,01$ ), концентраціями ІЛ-4 та альбуміну ( $r=0,38$ ,  $p=0,008$ ). Від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили встановлено між змінами таких показників: рівнями ІЛ-4 та лейкоцитів ( $r= -0,39$ ,  $p=0,006$ ), концентраціями ІЛ-6 та ІЛ-4 ( $r= -0,45$ ,  $p=0,001$ ), значеннями кортизолу та ІЛ-4 ( $r= -0,31$ ,  $p=0,03$ ).

**Висновки.** Включення у схему лікування пацієнтів із поєднаною патологією ХП та ГХ мінералокорекції,  $\omega$ -3 ненасичених жирних кислот та фолієвої кислоти рекомендовано як дієвий активатор антизапальної відповіді з метою пришвидшення одужання, зниження можливості швидкого прогресування із розвитком ускладнень та досягнення тривалої ремісії патологічного процесу.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, запальні маркери, корекція запальної відповіді.

**Variability of links of homeostasis in the manifestation of systemic inflammatory response in chronic pancreatitis in combination with hypertonic disease, correction ways**

*Arkhiy E. Y., Prylypko L. B., Halai B. M.*



**Abstract. Introduction.** Immune-inflammatory disorders are the cause of many pathological changes in the human body. Several authors believe that the dysfunction in the system of pro- and anti-inflammatory factors is the trigger for the emergence of comorbid states. We were interested in the study of inflammatory response in patients with a combined pathology: chronic pancreatitis (CP) and hypertension (HD).

*The purpose of the study:* to assess the laws of the dynamics of immune reactivity in patients with chronic pancreatitis and hypertension.

*Materials and methods of research:* We examined 102 patients who were in on-line treatment in Khust rayon hospital during 2017-2018 on the exacerbation of CP in combination with HD II stage. The complex of examinations was based on general clinical, laboratory studies and additional determination of levels of interleukins (IL-4, IL-6),  $\alpha$ 1-antitrypsin, fibrinogen, cortisol, C-reactive protein (CRP). The entire sample was divided into two groups depending on the treatment regimen. The first group (n = 53) received baseline therapy according to the requirements of clinical protocols, treatment of the second group (n = 49) was reduced to the appointment of basic therapy with optimization by mineral correction (zinc, selenium), prescribing a drug containing  $\omega$ -3 unsaturated fatty acids and folic acid. Duration of therapy was eight weeks. The dynamics of absolute values of the studied indices was determined and the correlation bonds of changes in these parameters under the influence of different treatment regimens were studied.

*Research results:* in the group of patients for which optimization therapy was used, there was a more pronounced dynamics of inflammation rates compared with patients on baseline therapy. Achieved a statistically significant decrease in the levels of all indicators of the inflammatory process (IL-6,  $\alpha$ 1-antitrypsin, fibrinogen, leukocytes, ESR) and increase in the concentration of inactivator of inflammation – IL-4. Therefore, we can assume that the addition of basic therapy promotes faster inhibition of products of pro-inflammatory markers due to direct influence on the regulation of the inflammatory response. Regarding the correlation relations, the mutual change in the indicators of the inflammatory process occurred in different ways, depending on the treatment scheme. Thus, in the 1st group of patients, significant positive correlation bonds of weak strength were found between the following parameters: changes in IL-6 and albumin concentrations ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,05$ ), changes in levels of fibrinogen and  $\alpha$ 1-antitrypsin ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,03$ ), the dynamics of values of cortisol and IL-6 ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,04$ ). The mean correlation was found between changes in levels of ESR and leukocytes ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,0005$ ), CRP and white blood cell count ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,006$ ). In patients of the 2nd group correlation analysis presented excellent relationships between changes in the studied parameters. A positive correlation was found between the mean strength of the CRP and the level of leukocytes ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,01$ ), IL-4 and albumin concentrations ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,008$ ). The negative correlation between mean strength is established between changes in the following indices: IL-4 and leukocyte levels ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,006$ ), IL-6 and IL-4 concentrations ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,001$ ), values of cortisol and IL-4 ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,03$ ).

*Conclusions.* Inclusion in the treatment regimen of patients with combined pathology of CP and HD mineral correction,  $\omega$ -3 unsaturated fatty acids and folic acid is recommended as an effective anti-inflammatory response activator in order to accelerate recovery, reduce the possibility of rapid progression with the development of complications and achieve a long remission of the pathological process.

**Key words:** chronic pancreatitis, hypertonic disease, inflammatory markers, correction of inflammatory response.

## Вступ

Проблема хронічного панкреатиту (ХП) залишається надзвичайно актуальною в умовах сучасної медицини, не зважаючи на значні досягнення у лікувально-діагностичних заходах. Однією із причин, яка сприяє хронізації, прогресуванню та розвитку ускладнень, є зміна імунологічної реактивності організму [7]. Тому для розуміння патологічних процесів, можливості використання інформативних методів діагностики та вчасної корекції необхідною є оцінка імунологічних змін при наявності хронічного запалення у тканині підшлункової залози (ПЗ).

Багато наукових досліджень спрямовані на вивчення імунозапального статусу пацієнтів із ХП. На сучасному етапі розвитку науки доведено, що низка медіаторів запалення (ци-

токінів) беруть участь у розвитку запальних змін у ПЗ. Цитокіни, які з'являються у вогнищі запалення, змінюють діяльність практично всіх клітин, які залучені до розвитку запального процесу, а саме: макрофагів, фібробластів, гранулоцитів, ендотеліальних та епітеліальних клітин, Т- і В-лімфоцитів [9].

Проявом цього є зміна морфології тканини ПЗ у вигляді запальної клітинної інфільтрації та фіброзу. Збільшення макрофагів та нейтрофілів зумовлене персистенцією запалення у ПЗ, пошкодженням ацинарних клітин. Фіброзні ж зміни виникають внаслідок накопичення колагену I, III і IV типів та інших протеїнів екстрацелюлярного матриксу (тубуліну, фібронектину, ламініну), синтез яких спричинений активацією панкреатичних зірчастих клітин. Останні, у свою чергу,



можуть активуватись під впливом прозапальних цитокінів, таких як: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6, трансформуючого фактора росту  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), макрофагального запального протеїну 1, фактора росту фібробластів [4].

При наявності запальної реакції існує певна послідовність, так званій, "медіаторний каскад", продукції цитокінів. Протягом перших трьох годин після контакту з фактором запалення зростає концентрація монокінів, а саме – IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Наступними активуються колонієстимулюючі фактори (протягом 4-8 годин). Далі включається у патологічний процес третя група пізніх гострофазових білків: С-реактивний білок, фібрин, сироватковий амілоїд. Завершальним етапом є продукція антизапальних цитокінів, від складу яких залежить характер та тип імунної відповіді. Але вищенаведена послідовність запальної відповіді може змінюватися при наявності різних захворювань внутрішніх органів, особливо при поєднанні патологій, що в кінцевому результаті змінює перебіг патологічних процесів, сприяє хронізації та розвитку ускладнень [3].

Практичний досвід та результати наукових досліджень вказують на те, що на етапі сьогодення зростає кількість коморбідних, мультиморбідних патологій. Абрагамович та співавтори вважають, що для виникнення коморбідних станів існує низка причин, а саме: запалення, хронічна інфекція, ятрогенія, інволютивні та метаболічні зміни, генетична схильність, екологія. У основі розвитку поєднаних нозологій часто знаходяться одні й ті ж етіопатогенетичні чинники [1].

Часто у клінічній практиці трапляються пацієнти із комбінацією гастроентерологічних та кардіоваскулярних захворювань. Щодо патологій серцево-судинної системи, то вони набувають зростаючого поширення і формують одну з провідних медико-соціальних проблем сучасної медицини [6]. Одним із найпоширеніших кардіоваскулярних захворювань є артеріальна гіпертензія (АГ). Згідно з офіційними даними, у кожного третього українця зареєстровано артеріальну гіпертензію, а це становить 32,2% усього населення нашої країни. Наявність цієї нозології призводить до зростання ризику смертності у жінок у 2 рази та у чоловіків – у 4,5 рази [10]. Збільшується кількість тверджень, які вказують на те, що одним із етіопатогенетичних елементів кардіоваскулярних змін є імунне запалення [2, 10]. Уже на початкових етапах розвитку АГ

спостерігається зростання рівня прозапальних цитокінів та зниження концентрації антизапальних цитокінів, що підтверджує дисімунні розлади та спричиняє оксидативний стрес [5]. Прогресування АГ супроводжується персистенцією хронічного запалення і зумовлює ураження органів мішеней, що ускладнює перебіг цієї патології та сприяє появі ускладнень [8].

Зважаючи на наявність розладів імунного статусу як при ХП, так і при АГ, на сьогодні залишається актуальним подальше вивчення імунзапальних змін при поєднанні вказаних нозологій.

### Мета дослідження

Оцінити закономірності динаміки імунзапальної реактивності у пацієнтів із хронічним панкреатитом та гіпертонічною хворобою.

### Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети нами було обстежено 102 пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у Хустській РЛ протягом 2017-2018 років із приводу загострення ХП у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії. Серед обстежених превалювали особи жіночої статі (55,9 %), частка чоловіків становила 44,1 %. Середній вік коливався у діапазоні 51 $\pm$ 10 років. Верифікація діагнозу ХП здійснювалася, базуючись на основних вимогах "Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації Хронічний панкреатит", затвердженого наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014. Щодо діагнозу ГХ, то він встановлювався відповідно до вимог клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) і Європейського товариства кардіологів (ESC) (2013 р.) та "Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги Артеріальна гіпертензія", затвердженого наказом МОЗ України № 384 від 24 травня 2012 року.

Для обстеження усіх пацієнтів, які були включені у дослідження, використовувалися загальноприйняті методи клінічного обстеження та лабораторно-інструментальної діагностики: загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові, копроскопія, визначення рівня ФЕ-1, ультразвукове дослідження



органів черевної порожнини для визначення структурних змін та електрокардіографія. Для оцінки рівня запальної відповіді додатково проводилося вимірювання таких параметрів: інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-4; методом імуноферментного аналізу з використанням реагентів тест-системи «Вектор БЕСТ», Росія),  $\alpha$ -1 антитрипсину (імунотурбідиметричним методом із застосуванням набору реактивів фірми «Roshe Diagnostics», Швейцарія), фібриногену (гравіметричним методом Р. А. Рутберга), С-реактивного протеїну (СРБ), методом латексної преципітації (реактиви виробника «Філісіт Діагностика», Україна) та кортизолу (імуноферментним методом з використанням реагентів виробника «DRG Instruments GmbH», Німеччина). Забір матеріалу здійснювався протягом 24 годин після госпіталізації первинно та через вісім тижнів для оцінки ефективності лікування. Для визначення рівня артеріального тиску застосовували аускультативний метод Короткова.

Відповідно до вимог Гельсінської декларації (1975 р.) та її перегляду (1983), була отримана інформована згода усіх пацієнтів на участь у проведенні необхідних досліджень.

Уся вибірка була поділена на дві досліджувані групи в залежності від схеми лікування. І група (n=53) отримувала базисну терапію

згідно з до вимогами відповідних клінічних протоколів, лікування ІІ групи (n=49) зводилось до призначення базової терапії з оптимізацією шляхом мінералокорекції (цинк, селен), призначення препарату, що містить  $\omega$ -3 ненасичені жирні кислоти та фолієвої кислоти. Тривалість терапії становила вісім тижнів.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою комп'ютерної програми "Statistica for Windows" 10, 0 версії. Результати представлені як  $M \pm m$ , де  $M$  – це середня арифметична величина, а  $m$  – стандартне відхилення. Статистичну значимість ( $p$ ) середніх значень досліджуваних вибірок із нормальним розподілом оцінювали, застосовуючи критерій Стьюдента, а за відсутності ознак нормального розподілу – критерій Уїлкоксона. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ).

#### Результати досліджень

На етапі звернення за медичною допомогою нами було ідентифіковано активацію запальної відповіді у всіх пацієнтів, що підтверджувалося зростанням рівнів маркерів запалення. Під впливом терапії результати досліджень індикаторів запалення у обох групах відрізнялися (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив терапії на запальну відповідь у пацієнтів із ХП та ГХ

Показник	І група (n = 53)		ІІ група (n = 49)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІЛ-4 (0-4, пг/мл)	1,96 $\pm$ 0,23	1,97 $\pm$ 0,35 (p1=0,86)	1,88 $\pm$ 0,20	2,37 $\pm$ 0,29 (p2<0,01; p3<0,01)
ІЛ-6 (0-10, пг/мл)	11,90 $\pm$ 1,61	11,63 $\pm$ 1,52 (p1=0,38)	11,98 $\pm$ 1,60	8,69 $\pm$ 1,37 (p2<0,01; p3<0,01)
$\alpha$ 1-антитрипсин (0,9-2,0, г/л)	1,48 $\pm$ 0,23	1,41 $\pm$ 0,19 (p1=0,09)	1,56 $\pm$ 0,24	1,34 $\pm$ 0,16 (p2<0,01; p3=0,07)
Фібриноген (1,8-3,5, г/л)	2,98 $\pm$ 0,56	2,95 $\pm$ 0,51 (p1=0,77)	2,88 $\pm$ 0,51	2,56 $\pm$ 0,40 (p2=0,0008; p3<0,01)
Лейкоцити (4,0-9,0 Г/л)	8,58 $\pm$ 2,70	6,3 $\pm$ 1,70 (p1<0,01)	9,07 $\pm$ 2,99	6,2 $\pm$ 1,8 (p2<0,01; p3=0,77)
ШОЕ (2-15 мм/год)	10,40 $\pm$ 3,98	5,42 $\pm$ 3,83 (p1=0,0001)	11,24 $\pm$ 6,39	5,89 $\pm$ 3,01 (p2<0,01; p3=0,48)



Альбуміни (38-51, г/л)	39,23±2,58	42,44±2,42 (p1<0,01)	39,63±3,11	42,76±2,89 (p1<0,01; p3=0,54)
Кортизол (вранці 190-690, нмоль/л)	952,7±227,9	941,7±224,7 (p1=0,81)	973,6±229,9	904,1±200,3 (p2=0,11; p3=0,38)

*Примітка:*  $p_1$  – статистична значимість відмінностей у I групі між рівнями показників до та після лікування;  $p_2$  – статистична значимість відмінностей у II групі між рівнями показників до та після лікування;  $p_3$  – статистична значимість відмінностей між рівнями показників I та II групи після лікування.

За даними проведеного дослідження були отримані такі результати, зокрема, спостерігали зміну концентрацій про- та антизапальних цитокінів. Так, динаміка рівня ІЛ-6, як прозапального маркера, у крові обстежуваних пацієнтів, вказує на тенденцію до зменшення у I групі (у 1,02 разу, до 11,63±1,52 пг/мл,  $p=0,38$ ) та більш виражену у хворих II групи (у 1,38 разу, до 8,69±1,37 пг/мл,  $p<0,01$ ). На противагу прозапальному медіатору також досліджували вміст антизапального цитокіна (ІЛ-4) у крові пацієнтів обох груп. Отримані результати вказують на більш активну антизапальну відповідь у хворих, які отримували оптимізовану терапію, оскільки концентрація ІЛ-4 зросла у 1,26 разу (від 1,88±0,20 пг/мл до 2,37±0,29 пг/мл,  $p<0,01$ ). У крові пацієнтів, які отримували базисну терапію, не виявлено зростання динамічного рівня даного цитокіна (від 1,96±0,22 пг/мл до 1,97±0,35 пг/мл,  $p=0,86$ ). Результати вихідних рівнів як ІЛ-6, так і ІЛ-4 достовірно відрізняються у досліджуваних групах ( $p<0,01$ ).

Як бачимо за даними таблиці 1, на етапі завершення терапії визначення рівня кортизолу в сироватці крові пацієнтів статистично значимої динамічної різниці складової показника не було виявлено в жодній із досліджуваних груп. Хоча встановлено тенденцію до зниження концентрації гормону у крові пацієнтів у обох групах у абсолютних величинах. Суттєвіші зміни наявні у групі пацієнтів, що отримували оптимізовану терапію. Одним із варіантів пояснення цієї тенденції є те, що синтез адренкортикотропного гормону є цинкзалежним процесом. Позитивного впливу на зниження рівня кортизолу ("гормону стресу") до норми не простежувалося.

У нашому дослідженні вміст  $\alpha 1$ -анти трипсину у крові при первинному визначенні не виходив за межі референції і незначно зменшився при кінцевому визначенні, хоча у групі обстежених, які отримували оптимі-

зовану терапію, зниження рівня було статистично значимим (у I групі: від 1,48±0,23 г/л до 1,41±0,19 г/л ( $p=0,09$ ), у II групі: від 1,56±0,24 г/л до 1,34±0,16 г/л ( $p<0,01$ ). Достовірної міжгрупової відмінності у вихідних показниках не було виявлено ( $p=0,07$ ). Хоча дослідження багатьох наковців вказують на дещо інші результати, зокрема: рівень  $\alpha 1$ -анти трипсину зростає у 3-6 разів у крові пацієнтів при активації запального процесу і нормалізується при згасанні процесу.

На етапі первинного обстеження рівень фібриногену, як маркера запальної реакції у крові пацієнтів, був у межах референтних величин, але після завершення лікування його концентрація у крові знизилася, зокрема у хворих II групи, зі статистично значимою відмінністю із початковими результатами (від 2,88±0,56 г/л до 2,56±0,40 г/л,  $p=0,0008$ ). У обстежених I групи рівень фібриногену у крові практично не змінився (від 2,98±0,56 г/л до 2,95±0,51 г/л,  $p=0,77$ ). Кінцеві результати статистично значимо відрізняються між групами ( $p<0,01$ ).

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



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

$39,63 \pm 3,11$  г/л до  $42,76 \pm 2,89$  г/л ( $p < 0,01$ ). Зважаючи на результати, отримані після завершення лікування, статистично значимої відмінності між цими показниками по групах не знайдено.

Спостерігалось зниження рівня С-реактивного протеїну в обох групах, але дещо у різному співвідношенні. Отримані результати зафіксовані у вигляді гістограми на рисунку 1.

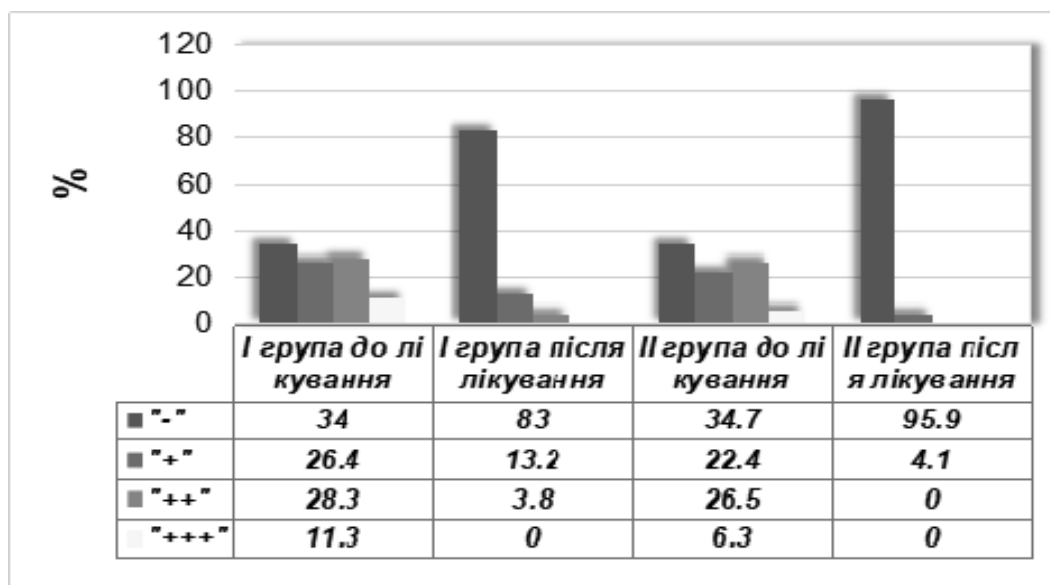


Рис. 1. Динаміка рівня С-реактивного протеїну у пацієнтів із ХП та гіпертонічною хворобою під впливом різних схем терапії

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

Отже, у групі пацієнтів, для лікування яких застосовували оптимізовану терапію, спостерігалась більш виражена динаміка до-

сліджуваних нами показників запалення у порівнянні із пацієнтами на базовій терапії. Досягнуто статистично значимого зниження рівнів усіх індикаторів запального процесу (ІЛ-6,  $\alpha 1$ -антитрипсину, фібриногену, лейкоцитів, ШОЕ) та зростання концентрації інактиватора запалення – ІЛ-4. Тому можемо припускати, що доповнення базової терапії сприяє швидшому інгібуванню продукції прозапальних маркерів унаслідок безпосереднього впливу на регуляцію запальної відповіді.

Окрім вивчення динаміки абсолютних значень показників, які відображають запальну відповідь у досліджуваних групах пацієнтів, ми здійснили статистичний аналіз кореляційних зв'язків зміни цих параметрів під впливом двох варіантів терапії. Отримані результати наводимо у таблицях 2 і 3.



Таблиця 2

Кореляційний аналіз зміни показників запальної відповіді у пацієнтів із ХП  
у поєднанні з ГХ, які отримували базисну терапію

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

Таблиця 3

Кореляційний аналіз зміни показників запальної відповіді у пацієнтів із ХП  
у поєднанні з ГХ, які отримували оптимізовану терапію

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



Аналізуючи отримані кореляційні зв'язки, ми бачимо, що взаємна зміна індикаторів запального процесу відбувалася по-різному, залежно від схеми лікування. У пацієнтів, які отримували базову терапію, спостерігалися статистично значимі позитивні кореляційні зв'язки слабкої сили між такими показниками: змінами концентрацій ІЛ-6 та альбуміну ( $r=0,26$ ,  $p=0,05$ ), змінами рівнів фібриногену та  $\alpha 1$ -антитрипсину ( $r=0,29$ ,  $p=0,03$ ), динамікою значень кортизолу та ІЛ-6 ( $r=0,29$ ,  $p=0,04$ ). Середньої сили достовірну кореляцію виявлено між змінами рівнів ШОЕ та лейкоцитів ( $r=0,46$ ,  $p=0,0005$ ), СРБ та концентрацією лейкоцитів ( $r=0,37$ ,  $p=0,006$ ).

У пацієнтів, лікування яких було оптимізованим, кореляційний аналіз презентував відмінні зв'язки між змінами досліджуваних показників. Було встановлено позитивну кореляцію середньої сили між динамікою таких показників: СРБ та рівнем лейкоцитів ( $r=0,36$ ,  $p=0,01$ ), концентраціями ІЛ-4 та альбуміну ( $r=0,38$ ,  $p=0,008$ ). Від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили встановлено між змінами таких показників: рівнями ІЛ-4 та лейкоцитів ( $r= -0,39$ ,  $p=0,006$ ), концентраціями ІЛ-6 та ІЛ-4 ( $r= -0,45$ ,  $p=0,001$ ), значеннями кортизолу та ІЛ-4 ( $r= -0,31$ ,  $p=0,03$ ).

Отже, обидві схеми терапії сприяють регресії запальних змін. Враховуючи дані кореляційного аналізу, припускаємо, що оптимі-

зація терапії сприяла більш збалансованим механізмам регуляції нівелювання запального процесу. Підтвердженням останнього припущення є динаміка зміни інтерлейкінів та їхні кореляційні зв'язки. Адже від збалансованості у системі цитокінів залежить стан імунної системи загалом і, відповідно, можливість вчасно та ефективно забезпечувати гомеостаз організму. Це дає нам підстави стверджувати, що запропонована схема оптимізації терапії є дієвою та її застосування є доцільним у пацієнтів із поєднаною патологією ХП та ГХ.

### Висновки

Обидві схеми консервативного типу лікування сприяють пригніченню запального процесу у хворих із хронічним панкреатитом у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Оптимізація лікування сприяла швидшому та активнішому нівелюванню запальної відповіді, підсиленню компенсаторних можливостей організму.

Включення у схему лікування пацієнтів із поєднаною патологією ХП та ГХ мінералокорекції,  $\omega$ -3 ненасичених жирних кислот та фолієвої кислоти рекомендовано як дієвий активатор антизапальної відповіді з метою пришвидшення одужання, зниження можливості швидкого прогресування із розвитком ускладнень та досягнення тривалої ремісії патологічного процесу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Абрагамович О. О. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше) / О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, У. О. Абрагамович // Львівський клінічний вісник. – 2015. – № 4 (12). – С. 56-64.
2. Демиденко Г. В. Імунозапалення, ендотеліальна дисфункція як фактори високого кардіометаболічного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу з дисглікемією / Г. В. Демиденко // Scientific Journal «ScienceRise». – 2015. – № 10/3 (15). – С. 20-24.
3. Железнякова Н. М. Реактанты острой фазы воспаления и цитокиновый каскад у больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим панкреатитом / Н. М. Железнякова, Е. В. Гопций, И. И. Зеленая // Завадские чтения: материалы IX научно-практической конференции молодых учёных с международным участием, Ростов-на-Дону, 22 марта 2014 г. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 87-88.
4. Журавльова Л. В. Роль адипоцитокінів у ремоделюванні підщлункової залози при хронічному панкреатиті / Л. В. Журавльова, Ю. О. Шеховцова // Гастроентерологія. – 2015. – № 2 (56). – С. 73-80.
5. Зіневич Я. В. Динаміка вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний холецистит / Я. В. Зіневич, О. М. Гиріна, О. І Гетьман // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 2 (58). – С. 46-48.
6. Ковальова О. М. Біомаркери кардіоваскулярного ризику при артеріальній гіпертензії / О. М. Ковальова, Т. М. Амбросова, Т. В. Ащеулова та ін. – Харків: Планета-принт, 2014. – 165 с.
7. Крилова О. О. Особливості імунного статусу у хворих на хронічний панкреатит / О. О. Крилова, В. Є. Кудрявцева, Б. Ф. Шевченко, В. М. Ратчик // Світ медицини та біології. – 2010. – № 4. – С. 76-80.





8. Кулішов С. К. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С. К. Кулішов, Є. О. Воробйов, Л. В. Соломатіна // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 4 (60) - VII/VIII. – С. 53-55.
9. Никитин В. А. Роль системного запалення в розвитку коморбидності при хронічній обструктивній хворобі легких / В. А. Никитин, Л. В. Васильєва, Е. М. Толстых, А. С. Ноговиціна // Туберкулез і хвороби легких. – 2017. – № 95 (6). – С. 61-65.
10. Склярів Є. Я. Рівень інтерлейкіну-6 у пацієнтів з есенціальною гіпертензією у поєднанні з ожирінням при призначенні телмісартану або олмесартану в комплексній терапії з аторвастатином / Є. Я. Склярів, О. М. Бочар // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Том 20, № 2 (78). – С. 162-165.

## REFERENCES

1. Abrahamovych O. O. Komorbidnist: suchasnyi pohliad na problemu; klasyfikatsiia (povidomlennia pershe) / O. O. Abrahamovych, O. P. Faiura, U. O. Abrahamovych // Lvivskyi klinichniy visnyk. – 2015. – № 4 (12). – S. 56-64. [In Ukrainian].
2. Demydenko H. V. Imunozapalennia, endotelialna dysfunksiia yak faktory vysokoho kardiometalobichnoho ryzyku u khvorykh na hipertonichnu khvorobu z dyshlikiemieiu / H. V. Demydenko // Scientific Journal. [In Ukrainian].
3. Zhelezniakova N. M. Reaktanty ostroj fazy vospalenija i citokinovyj kaskad u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoy bolezni'ju legkih i hronicheskim pankreatitom / N. M. Zhelezniakova, E. V. Gopcij, I. I. Zelenaja // Zavadskie chtenija: materialy IX nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchjonyh s mezhdunarodnym uchastiem, Rostov-na-Donu, 22 marta 2014 g. – Rostov-na-Donu, 2014. – S. 87-88. [In Russian].
4. Zhuravlova L. V. Rol adypotsytokiniv u remodeliuvanni pidshchlunkovoi zalozy pry khronichnomu pankreatyti / L. V. Zhuravlova, Yu. O. Shekhovtsova // Hastroenterolohiia. – 2015. – № 2 (56). – S. 73-80. [In Ukrainian].
5. Zinevych Ya. V. Dynamika vmistu prozapalnykh ta protyzapalnykh tsytokiniv u khvorykh na hipertonichnu khvorobu ta khronichniy kholetsystyt / Ya. V. Zinevych, O. M. Hyrina, O. I. Hetman // Suchasna hastroenterolohiia. – 2011. – № 2 (58). – S. 46-48. [In Ukrainian].
6. Kovalova O. M. Biomarkery kardiovaskuliarnoho ryzyku pry arterialnii hipertenzii / O. M. Kovalova, T. M. Ambrosova, T. V. Ashcheulova ta in. – Kharkiv: Planeta-ptynt, 2014. – 165 s. [In Ukrainian].
7. Krylova O. O. Osoblyvosti imunnoho statusu u khvorykh na khronichniy pankreatyt / O. O. Krylova, V. Ye. Kudriavtseva, B. F. Shevchenko, V. M. Ratchyk // Svit medytsyny ta biolohii. – 2010. – № 4. – S. 76-80. [In Ukrainian].
8. Kulishov S. K. Znachennia prozapalnykh faktoriv dlia uskladnenoho perebihu hipertonichnoi khvoroby / S. K. Kulishov, Ye. O. Vorobiov, L. V. Solomatina // Ukr. med. chasopys. – 2007. – № 4 (60) - VII/VIII. – С. 53-55. [In Ukrainian].
9. Nikitin V. A. Rol' sistemnogo vospalenija v razvitii komorbidnosti pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih / V. A. Nikitin, L. V. Vasil'eva, E. M. Tolstyh, A. S. Nogovicyna // Tuberkulez i bolezni legkih. – 2017. – № 95 (6). – S. 61-65. [In Russian].
10. Skliarov Ye. Ya. Riven interleikinu-6 u patsiientiv z esentsialnoiu hipertenziieiu u poiednanni z ozhyrinniam pry pryznachenni telmisartanu abo olmesartanu v kompleksnii terapii z atorvastatynom / Ye. Ya. Skliarov, O. M. Bochar // Bukovynskyi medychnyi visnyk. – 2016. – Том 20, № 2 (78). – S. 162-165. [In Ukrainian].

Отримано 10.05.2019.