

Дудка І.В.,
Хухліна О.С.,
Дудка Т.В.,
Грицюк М.О.

Буковинський державний медичний університет

КОРЕКЦІЯ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

Dudka I.V.,
Khukhlina O.S.,
Dudka T.V.,
Hrytsiuk M.O.

Bukovynian State Medical University

CORRECTION OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

Анотація.

За результатами нашого дослідження було встановлено, що комплексна терапія хворих на хронічний панкреатит із застосуванням Антралю на тлі базисної терапії призвела до швидшого, у порівнянні з лише традиційною терапією, досягнення клінічної ремісії хронічного панкреатиту, усунення запального набряку підшлункової залози, гіперферментемії, запалення, відновлення зовнішньої секреції підшлункової залози.

Abstract.

According to the results of our study, it was found that the complex therapy of patients with chronic pancreatitis with Antral on the background of basic therapy led to faster than traditional therapy, achieving clinical remission of chronic pancreatitis, elimination of inflammatory edema of the pancreas, inflammation, hyperenzymia, recovery of external pancreatic secretion.

Ключові слова: хронічний панкреатит, клініка, загострення, лікування.

Keywords: chronic pancreatitis, clinic, exacerbation, treatment.

Вступ. Проблема вибору тактики лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП) останнім часом є надзвичайно актуальною [1-3]. Сумація та понтенціювання несприятливих впливів факторів ризику та вплив етіологічних чинників ХП сприяють зростанню захворюваності на ХП та його прогресуючому перебігу із порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ), розвитку мальдигестії, мальабсорбції, нутритивної недостатності хворих з порушенням усіх видів обміну [1-5]. Проведені дослідження ланок патогенезу ХП за умов ізольованого перебігу та за умов різноманітної коморбідності доводять важливу роль системного запалення [5-6], дисбалансу про- та протизапальних цитокінів [4, 6], чинників протеїназо-інгібіторної системи із зростанням пошкоджуючого впливу системного протеолізу [2, 4, 7, 8], порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу із активацією оксидативного та нітрозитивного стресу на тлі дефіциту природних антиоксидантів та агентів детоксикації [1, 2, 9-11]. Це сприяє розвитку ендогенної інтоксикації, яка зростає на тлі супровідного дисбіозу товстої кишки [2, 5, 7]; гіперглікемії на тлі формування панкреатогенного цукрового діабету (ЦД) 3с типу [1, 6], змін ліпідного та білкового спектру крові [2, 6], дисбалансу білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу [6, 3, 10], які у сукупності сприяють прискоренню апоптозу ацинарного епітелію, його цитолізу, гальмуванню репаративних процесів та активації процесів фіброзування ПЗ [1,

5-7].

Таким чином, для корекції встановлених змін внаслідок згаданих вище і наразі ще не відомих механізмів, логічним, на нашу думку, було б внесення до протоколу лікування хворих на ХП потужних антиоксидантів із протизапальними властивостями. Одним із вітчизняних препаратів, який володіє подібними ефектами є Антраль® – оригінальний універсальний цитопротектор з вираженою мембраностабілізуючою, антиоксидантною, протизапальною та імуномодулювальною дією, який широко апробований в клініці гастроентерології та гепатології [7, 12]. Зазначені в інструкції фармакологічні ефекти Антралю® зумовлені його хімічною структурою. Він є комплексною сполукою алюмінію з мефенаміною кислотою (похідна антранілової кислоти), що забезпечує виражені протизапальні властивості препарату [7]. Водночас, засіб не володіє жовчогінною дією, що дозволяє апробувати його в клініці панкреатології пацієнтам з ХП у фазі загострення.

Мета дослідження. Встановлення ефективності застосування Антралю у лікуванні хронічного панкреатиту у фазі загострення на підставі комплексної оцінки клінічного перебігу ХП та структурно-функціональних порушень підшлункової залози.

Матеріал та методи. Обстежено 54 хворих на ХП змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості. Для визначення ефективності лікування

за випадковою ознакою було сформовано дві репрезентативні групи пацієнтів. Середній вік хворих становив $(41,3 \pm 4,5)$ років. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Перша група (група 1, контрольна) 26 осіб отримувала адаптовану дієту 5п, дезінтоксикаційну, антисекреторну, спазмолітичну та поліферментну терапію упродовж 10 днів стаціонарного та 20 днів амбулаторного лікування. Основна (група 2) (28 осіб), крім наведеної вище терапії, отримувала Антраль (Фармак ОАО, Київ) по 1 таблетці (200 мг) 3 рази на день упродовж 30 днів.

Діагноз ХП встановлювали на підставі скарг, анамнестичних даних, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005р., який був оновлений наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014р. Для класифікації та рубрикації випадків ХП використовувалась Міжнародна статистична класифікація хвороб та причин смерті 10-го перегляду (К 86.1 Хронічний панкреатит). Дизайн досліджень передбачав клінічні, лабораторні, біохімічні дослідження крові, копрограму, ультрасонографію (УСГ) ПЗ.

Аналіз клінічних, УСГ проявів ХП, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану ПЗ проводили за загальноприйнятими методиками, які досліджували в динаміці через 30 днів лікування. Комплексне УСГ дослідження виконували на ультразвуковому сканері «AU-4 Idea» (Biomedica, Італія) конвексним датчиком із частотою 3,5 МГц.

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уілкі. Для виявлення ефективності застосування Антралю використовували методику розрахунку показника відношення шансів – Odds Ratio (OR) та визначення його 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Результати дослідження та їх аналіз. Аналіз впливу запропонованої терапії хворим на ХП (група 2) на перебіг захворювання у порівнянні із 1 групою виявив наступні результати (табл. 1). Через 4 тижні від початку терапії астено-вегетативний синдром значно меншої інтенсивності зберігався

лише у 2 осіб (7,1%) 2 групи, тоді як в 1 групі він залишався у 17 хворих (70,8%) (OR=3,18, 95% ДІ 1,18-8,63). У той же термін у всіх хворих 2 групи (100,0%) зникли біль та відчуття важкості в епігастральній ділянці (проти 14 (58,3%) у 1 групі (OR=1,71, 95% ДІ 0,74-3,98), біль у лівій підреберній ділянці (100,0% проти 9 (37,5%) (OR=2,67, 95% ДІ 1,05-6,75), біль у правій підреберній ділянці (100,0% проти 16 (66,7%) (OR=1,50, 95% ДІ 0,66-3,41), а також практично не турбувала нудота (у 28 хворих (100,0%) проти 14 (58,3%) відповідно у 1 групі) (OR=1,71, 95% ДІ 0,74-3,98), що продовжувало спостерігатися у частини хворих 1 групи на 30-й день лікування. Порівняльна динаміка проявів диспепсичного синдрому (сухість в роті, здуття живота) вказує на те, що у хворих 2 групи ці прояви суб'єктивно зменшилися у більшій кількості пацієнтів, яка відрізнялася від показника у 1 групі у межах 1,8 рази (OR=1,84, 95% ДІ 0,62-5,25) та 3,1 рази (OR=3,06, 95% ДІ 1,13-8,32) відповідно ($p < 0,05$) (див. табл. 1). Позитивним проявом ефективності лікування було відновлення фізичної працездатності у 100,0% хворих 2 групи проти 9 (37,5%) хворих 1 групи (OR=2,67, 95% ДІ 1,05-6,75), що можна пояснити активними протизапальними та енерготонічними властивостями Антралю.

Усунення діарейного синдрому (у т.ч. поліфекалія, стеаторея) під час загострення ХП в 2 та 1 групах досягнуто із переважанням ефективності курсу лікування в 2 групі – у 1,7 рази (OR=1,65, 95% ДІ 0,71-3,85) (див. табл. 1).

Ультрасонографічні показники розмірів ПЗ також змінилися не рівнозначно: у хворих 2 групи у 100,0% пацієнтів усунуто набряк ПЗ як у ділянці голівки, так і ділянці тіла та хвоста ПЗ, у той час, як у хворих 1 групи зберігався набряк та збільшення голівки ПЗ у 8 осіб (33,3%) (OR=1,50, 95% ДІ 0,66-3,41), а у 15 осіб (62,5%) залишався набряк тіла та хвоста ПЗ (OR=2,67, 95% ДІ 1,05-6,75, $p < 0,05$). За інтенсивністю зменшення запального набряку хвоста ПЗ у групах порівняння результат лікування у хворих 2 групи перевищував показник у хворих 1 групи у 2,7 рази ($p < 0,05$). Таким чином, ми дійшли висновку про те, що Антраль має потужні протизапальні, протинабрякові, модифікуючі структуру ПЗ властивості відносно зменшення її запальної інфільтрації, що потенціює вплив традиційної терапії ХП.

Таблиця 1

**Ефективність корекції клінічних симптомів хронічного панкреатиту (у балах)
через 30 днів лікування, (M±m)**

Клінічний симптом	Групи обстежених хворих				OR	
	Група 1, n=26		Група 2, n=28		OR	ДІ
	n	%	n	%		
Астено-вегетативний синдром (відсутній)	7	29,2	26	92,9	3,18	1,18-8,63*
Працездатність (відновилася)	9	37,5	28	100,0	2,67	1,05-6,75*
Сухість в роті (не турбує)	7	29,2	15	53,6	1,84	0,62-5,25
Нудота (не турбує)	14	58,3	28	100,0	1,71	0,74-3,98
Здуття живота (не турбує)	7	29,2	25	89,3	3,06	1,13-8,32*
Біль у лівій підреберній ділянці (відсутній)	9	37,5	28	100,0	2,67	1,05-6,75*
Біль у правій підреберній ділянці (відсутній)	16	66,7	28	100,0	1,50	0,66-3,41
Відчуття важкості, біль в епігастральній ділянці оперізуючого характеру (відсутні)	14	58,3	28	100,0	1,71	0,74-3,98
Поліфекалія, стеаторея (відсутня)	14	58,3	27	96,4	1,65	0,71-3,85
Набряк голівки ПЗ (відсутній)	16	66,7	28	100,0	1,50	0,66-3,41
Набряк тіла і хвоста ПЗ (відсутній)	9	37,5	28	100,0	2,67	1,05-6,75*

Примітки: 1. OR між показником частоти синдрому після лікування у 1 та 2 групі;
2. * – різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником частоти синдрому після лікування у 1 групі (p<0,05)

Таким чином, застосування Антралю у комплексній терапії ХП є абсолютно доцільним і обґрунтованим, оскільки справляє протизапальний, протинабряковий ефекти, і, водночас, стимулює зовнішньосекреторну функцію ПЗ.

Висновок. Комплексна терапія хворих на хронічний панкреатит із застосуванням Антралю на тлі комплексної терапії призвела до швидшого у порівнянні з лише традиційною терапією досягнення клінічної ремісії хронічного панкреатиту: усунення клінічних синдромів (астено-вегетативного (OR=3,18) (p<0,05), болю у лівій підреберній ділянці (OR=2,67) (p<0,05), здуття живота (OR=3,06) (p<0,05)), відновлення працездатності (OR=2,67) (p<0,05), усунення запального набряку підшлункової залози (OR=2,67) (p<0,05).

Література.

1. Губергриц НБ, Беляева НВ, Зубов АД, et al. Новости мировой панкреатологии (по материалам объединенной встречи Международной ассоциации панкреатологов, Японского панкреатологического общества, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации панкреатологов, (Сендай, Япония, август 2016 г.). Вестник клуба панкреатологов. 2017; (1 (34)): 5-12.

2. Звягинцева ТД, Шаргород ИИ. Хронический панкреатит: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2015; (1): 10-16.

3. Pujahari AK. Chronic pancreatitis: a review. Indian J Surg. 2015;77 (Suppl 3):1348-1358. doi: 10.1007/s12262-015-1221-z.

4. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, et al. Pathophysiology of chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013;19(42):7231-7240. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7231.

5. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. Pancreatology. 2016; 16(2):

218-224.

6. Колеснікова ОВ. Хронічний панкреатит при особливому типі цукрового діабету: питання діагностики, перебігу, корекції. Сучасна гастроентерологія. 2019; 6 (110):59-67.

7. Анохіна ГА, Романенко МС, Герасименко ОМ, та ін. Патогенетичне обґрунтування застосування Антралю в лікуванні пацієнтів із хронічними захворюваннями підшлункової залози. Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія». 2016; 3 (41).

8. Smandych VS, Khukhlina OS. Interrelation of disorders of the proteinase inhibitory system and the connective tissue components in pathogenesis of chronic pancreatitis progressing in patients with obesity. International scientific professional periodical journal «The unity of science». February, 2016. 114-117.

9. Хухліна ОС, Урсул ОО, Гайдичук ВС. Вплив екзогенного глутатіону на систему протиоксидантного захисту організму при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень і хронічного панкреатиту. Запорожський медичний журнал. 2015;(4):92-94.

10. Ryu GR, Lee E, Chun HJ, et al. Oxidative stress plays a role in high glucose-induced activation of pancreatic stellate cells. Biochem Biophys Res Commun. 2013;439(2):258-263. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.08.046.

11. Ursul OO, Khukhlina OS, Smandych VS. Pathogenetic influence of antioxidant and enzymotherapy on comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis. Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальні та прикладні науки сьогодні» (30-31 марта 2015 г., North Charleston, USA). 2015; 3: 18-23.

12. Кірієнко ВТ, Потій ВВ Ефективність Антралю у хворих на хронічний гепатит С. Вісник наукових досліджень. 2015; 3:28-30.